

INTERAÇÃO DE TUBERCULOSE COM A COVID-19

Alessandra Gomes Fontenele¹

Resumo

Introdução: 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. **Metodologia:** Foram selecionados artigos a partir da análise dos resumos, sendo incluídos os que continham os descritores de TB e COVID-19, e a inclusão dos artigos em roteiro preestabelecido contendo questões referentes à fonte, palavra-chave, área de conhecimento, data de publicação e modalidade do artigo. **Resultados:** Na busca realizada em todas as bases de dados referidas, foram encontrados 33 artigos com associação entre tuberculose à COVID-19, sendo 25 relacionados ao Brasil. **Discussão:** 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. **Conclusão:** Nota-se que a interação COVID-19/tuberculose está associada a quadros desfavoráveis aos pacientes e a impactos desastrosos, sejam estes diretos ou indiretos.

Palavras-chave: Tuberculose, Covid-19, pandemia.

Abstract

Introduction: Tuberculosis became the leading cause of death from infectious diseases in the world in 2015 and in times of a pandemic, it was overtaken by the SARS-CoV-2 virus in terms of the number of deaths per day. The association between tuberculosis and Covid-19 seems to signal a pessimistic scenario. **Methodology:** Articles were selected based on the analysis of abstracts, including those containing the descriptors of TB and COVID-19, and the inclusion of articles in a pre-established script containing questions regarding the source, keyword, area of knowledge, date of publication and type of article. **Results:** In the search carried out in all the aforementioned databases, 33 articles were found with an association between tuberculosis and Covid-19, 25 of which related to Brazil. **Discussion:** It is still unclear to what extent COVID-19 may increase the risk of developing active tuberculosis in patients previously infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Both *M. tuberculosis* and SARS-CoV-2 are transmitted via the air. Patients with both pathologies may have a higher risk of death than patients with COVID-19 alone. Therefore, early detection of the association is important for the proper management of both diseases. **Conclusion:** It is noted that the COVID-19/tuberculosis interaction is associated with unfavorable conditions for patients and disastrous impacts, whether direct or indirect.

Keywords: Tuberculosis, Covid-19, pandemic.

¹ Pós-graduanda em Microbiologia na Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto. São José de Rio Preto, São Paulo. E-mail: gfontenele2000@yahoo.com.br

ASSOCIAÇÃO DE TUBERCULOSE COM A COVID-19

Fontenele, Alessandra G.

INTRODUÇÃO

A tuberculose se tornou a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo em 2015, quando ultrapassou a infecção pelo HIV.¹ Próximo ao dia mundial de combate à tuberculose (TB), celebrado em 24 de março, e ao primeiro marco (milestone), em 2020, da nova estratégia de controle da tuberculose, denominada Estratégia Fim da Tuberculose, da Organização Mundial da Saúde (OMS), a situação da TB no Brasil em tempos de pandemia da Covid-19, cujo agente é o coronavírus SARS-CoV-2, foi ultrapassada pelo novo vírus em termos do número de óbitos por dia.²

A Covid-19, detectada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019, pode causar pneumonia viral, cujas complicações podem levar ao óbito. A associação entre TB e Covid-19 parece sinalizar para um cenário pessimista. Ainda que alguns avanços tenham sido implementados, como o teste rápido, a dose fixa combinada, o comprimido de 300mg de isoniazida, entre outros, estes foram insuficientes para se avançar no controle da TB.² Ademais, a TB é uma doença negligenciada, com pouco estímulo ao investimento da indústria e do governo na descoberta de novos fármacos ou novos métodos diagnósticos, e agora, diante dessa pandemia, a conta terá um peso ainda mais significativo.

Desde o início da pandemia, têm sido notificados casos de tuberculose e COVID-19 concomitantes ^{3,4} apresentando grande potencial de morbidade e mortalidade. Além disso, a pandemia tem tido um impacto significativo no diagnóstico e tratamento da tuberculose. A redução da demanda para o diagnóstico e tratamento da tuberculose pode ter reflexo nas futuras taxas de incidência e mortalidade.⁵

Logo, a COVID-19 é de extrema preocupação, sobretudo quando associado a sujeitos portadores de comorbidades, estando inclusas a obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença cardíaca e quadros respiratórios.⁶

Neste artigo de revisão, a tuberculose e COVID-19 serão abordadas concomitantemente, buscando analisar evidências descritas sobre o tema com ênfase em seus impactos diretos e indiretos.

METODOLOGIA

Um estudo de revisão sistemática descritiva, desenvolvida com produção científica indexada nas seguintes bases eletrônicas de dados: LILACS, CAPES, SCIELO e PUBMED, enfocando os casos de Tuberculose associados a COVID-19 no Brasil.

No intuito de responder a uma pergunta específica e utilizando métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, foi coletado e analisado os dados a serem incluídos na revisão. O recorte temporal abrangeu o período compreendido entre 2019 a 2021.

Após o levantamento de dados, procedeu-se a análise que foram caracterizados por área de conhecimento e incidência de ambas patologias em associação.

Outros critérios utilizados para análise foram a seleção dos artigos a partir da análise dos resumos, sendo incluídos os que continham os descritores de TB e COVID-19, e a inclusão dos artigos em roteiro preestabelecido contendo questões referentes à fonte, palavra-chave, área de conhecimento, data de publicação e modalidade do artigo.

RESULTADOS

Na busca realizada em todas as bases de dados referidas, foram encontrados 33 artigos com associação entre tuberculose à Covid-19, sendo 25 relacionados ao Brasil.

Na base de dados LILACS, foram encontrados 12 artigos e selecionados apenas 2 para análise de dados.

Na base de dados CAPES, foi encontrado um total de 11 artigos, sendo selecionados apenas os 5 que estavam vinculados a casos e análise no Brasil.

Na base de dados SCIELO, foram encontrados 8 artigos sendo selecionados 2 artigos.

E na base de dados PUBMED, foram encontrados 2 artigos sendo coletado apenas o que havia referência com o país.

Para detalhamento dos dados obtidos, foi elaborado a tabela a seguir:

TABELA 1: Freqüência dos artigos sobre TB e COVID-19 no Brasil.

BASE DE DADOS	TOTAL	BRASIL
LILACS	12	6
CAPEL	11	11
SCIELO	8	7
PUBMED	2	1
TOTAL DE TRABALHOS	33	25

DISCUSSÃO

O vírus SARS-CoV-2 pertence a família viral, denominada como Coronaviridae. Os coronavírus são conhecidos desde a década de 1960, onde originalmente causavam quadros respiratórios semelhantes ao resfriado.⁷

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.⁸

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.⁹

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.⁹

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.¹⁰

O 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*.¹¹

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.⁴ 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.¹² Da mesma forma, o efeito da COVID-19 na probabilidade de alcançar um desfecho satisfatório ainda não foi adequadamente descrito.¹¹

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,¹³ 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-2.¹⁴

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.¹³

Um estudo da Global Tuberculosis Network⁵ 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. ¹⁵

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. ¹⁵

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. ¹⁶ 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. ¹⁶

Pacientes com tuberculose e COVID-19 podem apresentar maior risco de desfechos negativos e óbito do que pacientes somente com COVID-19. ^{4,17} 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. ¹⁸ Foi demonstrado que pacientes com tuberculose e COVID-19 têm 25% menos chance de se recuperar da COVID-19. Além disso, pacientes com sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem apresentar maior risco de desenvolver tuberculose no futuro. ¹⁶

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 em nosso país, 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. ¹⁹

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.^{19,20}

A 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.²⁰ 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.

CONCLUSÃO

Considerando que, tanto a tuberculose quanto a COVID-19 são dois grandes desafios para a saúde pública mundial e também nacional, são necessárias estratégias para o controle e manejo de patologias. O controle da COVID-19 e da tuberculose baseiam-se nas mesmas estratégias, o que inclui identificação dos casos infecciosos precocemente, prevenção de infecção e rastreamento de contactantes.¹⁹ Desta forma, através da adaptação e integração dos programas de controle já existentes, é possível reduzir a disseminação do vírus SARS-CoV-2, além de auxiliar o controle da TB.

Todavia, para se concretizar esta ação preventiva, algumas prioridades devem ser abordadas, como: nova abordagem para atendimento dos pacientes e triagem de contactantes para ambos os patógenos; apoio do programa de controle da tuberculose ao diagnóstico da COVID-19; incentivo à educação de toda a comunidade acerca de práticas comportamentais, além do uso de máscaras e lavagem das mãos, visando reduzir a transmissão de *M. tuberculosis* e do vírus SARS-CoV-2 ^{19, 13}.

Portanto, nota-se que a interação COVID-19/tuberculose está associada a quadros desfavoráveis aos pacientes e a impactos desastrosos, sejam estes diretos ou indiretos. Logo, novas estratégias para o controle/manejo de ambas as doenças são de extrema urgência. Todavia, o conhecimento sobre essa interação ainda é limitado, havendo a necessidade de estudos mais aprofundados acerca das possíveis variáveis e efeitos ainda desconhecidos.

Por fim, como a pandemia de COVID-19 ainda continua em andamento, é fundamental a obtenção crescente de conhecimento, para que se possa elevar o impacto de novas descobertas, assim como a implantação de melhores práticas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. 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).
2. Johns Hopkins University of Medicine [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2021 [cited 2021 Jan 1]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.
4. 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>.

5. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez- Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January- April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>.
6. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., et al. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 94, 91-95. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
7. 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](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044).
8. 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](https://doi.org/10.11116/TDI2020.4.10.SI.Covipendium).
9. 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>.
10. Ferri, A. O., Aguiar, B., Wilhelm, C. M., et al. (2014). Diagnóstico da Tuberculose: uma revisão. *Novo Hamburgo. Revista Liberato*, 15(4), 105-212.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.

15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.