



Tuberculose e COVID-19, o novo dueto maldito: quais as diferenças entre Brasil e Europa?

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Lia D'Ambrosio³, Rosella Centis⁴, Margareth Pretti Dalcolmo⁵,
Giovanni Battista Migliori^{3,4}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Tradate, Italia.
4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.
5. Centro de Referência Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido: 2 fevereiro 2021.

Aprovado: 3 fevereiro 2021.

RESUMO

Em 1º de abril de 2020, a COVID-19 ultrapassou a tuberculose em número de óbitos por dia no mundo. A associação da tuberculose com a COVID-19 apresenta grande potencial de morbidade e mortalidade. Além disso, a pandemia de COVID-19 tem tido um impacto significativo no diagnóstico e tratamento da tuberculose. Neste artigo de revisão, abordamos tuberculose e COVID-19 concomitantes, com particular atenção às diferenças entre Brasil e Europa. Além disso, discutimos as prioridades em atendimento clínico, saúde pública e pesquisa.

Descritores: Tuberculose; Infecções por coronavírus; Betacoronavirus; Coronavírus.

INTRODUÇÃO

A tuberculose se tornou a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo em 2015, quando ultrapassou a infecção pelo HIV.⁽¹⁾ No entanto, em 1º de abril de 2020, a COVID-19 ultrapassou a tuberculose em termos do número de óbitos por dia.⁽²⁾

Desde o início da pandemia de COVID-19, têm sido notificados casos de tuberculose e COVID-19 concomitantes.^(3,4) A associação apresenta grande potencial de morbidade e mortalidade. Além disso, a pandemia de COVID-19 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⁾

Neste artigo de revisão, abordamos tuberculose e COVID-19 concomitantes, com particular atenção às diferenças entre Brasil e Europa. Além disso, discutimos as prioridades em atendimento clínico, saúde pública e pesquisa.

INTERAÇÕES ENTRE A TUBERCULOSE E A COVID-19

Um artigo de revisão publicado em 2021⁽⁶⁾ resumiu o que se sabe sobre as interações entre a tuberculose e a COVID-19. A revisão subdividiu o tema em epidemiologia, apresentação clínica, prognóstico, mortalidade e impacto nos serviços de saúde.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA TUBERCULOSE E COVID-19 CONCOMITANTES

O primeiro aspecto óbvio da apresentação clínica da tuberculose e COVID-19 concomitantes é que a maioria dos pacientes com COVID-19 relata sinais e sintomas que correspondem em grande parte aos da tuberculose, tornando difícil o diagnóstico diferencial.⁽⁶⁻⁸⁾

Desde a publicação do primeiro estudo de coorte de pacientes com tuberculose e COVID-19,⁽⁹⁾ não está claro se e até que ponto a COVID-19 pode aumentar o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes anteriormente infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Tal mecanismo foi determinante quando a infecção pelo HIV impulsionou a epidemia de tuberculose. Os dados preliminares não apóiam essa hipótese para a infecção pelo SARS-CoV-2, embora a questão permaneça aberta.⁽⁷⁾

PROGNÓSTICO E MORTALIDADE

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 “limpar” a interação entre as duas doenças que formam esse “dueto maldito” do efeito da idade e, especialmente, das comorbidades (que, por sua vez, tendem a aumentar com a idade), bem como dos determinantes sociais, como a pobreza e a desnutrição.^(6,10) Da mesma forma, o efeito da COVID-19

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 9647-0343. Email: denise.rossato@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

na probabilidade de alcançar um desfecho satisfatório ainda não foi adequadamente descrito.⁽⁷⁾

PREVENÇÃO

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,⁽¹¹⁻¹³⁾ 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 (a vacina BCG), enquanto novas vacinas desenvolvidas rapidamente contra o SARS-CoV-2 já estão sendo usadas hoje. O potencial efeito protetor da vacina BCG contra a COVID-19 ainda é controverso.⁽¹⁵⁾

MANEJO CLÍNICO

Evidências preliminares sugerem que há uma necessidade específica de oferta de oxigênio e ventilação invasiva ou não invasiva em pacientes com tuberculose e COVID-19,^(6,14) o que complica ainda mais o manejo desses pacientes. As sucessivas ondas de COVID-19 têm sobrecarregado de forma distinta as UTIs dos países afetados, e os quadros tradicionalmente envolvidos no manejo clínico da tuberculose (pneumologistas e especialistas em doenças infecciosas) parecem desempenhar um papel central na resposta de primeira linha à pandemia de COVID-19.^(6,16,17)

SEQUELAS DA TUBERCULOSE: AVALIAÇÃO E REABILITAÇÃO

A reabilitação de indivíduos com sequelas de tuberculose é uma área importante que vem despertando cada vez mais interesse ao longo do tempo.⁽¹⁸⁻²³⁾ Após o término do tratamento antituberculose, os pacientes muitas vezes sofrem de uma variedade de problemas de saúde, incluindo dificuldade para praticar exercícios físicos ou mesmo realizar atividades da vida diária, resultando na deterioração da qualidade de vida.⁽²⁴⁾ Uma parcela desses pacientes pode se beneficiar da reabilitação pulmonar, como demonstrado recentemente.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ O cerne do problema é como avaliar pacientes que terminam o tratamento antituberculose usando ferramentas simples e baratas, como espirometria, oximetria e teste de caminhada de seis minutos, para identificar candidatos à reabilitação pulmonar.⁽²⁵⁾ A qualidade de vida também pode ser avaliada com questionários simples.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Como a COVID-19 pode aumentar o número de sequelas, é de extrema importância avaliar os pacientes com tuberculose e

COVID-19, bem como determinar a necessidade de reabilitação pulmonar.⁽²³⁾

IMPACTO NOS SERVIÇOS DE SAÚDE E NAS ATIVIDADES DE PESQUISA

O impacto da associação da tuberculose com a COVID-19 nos serviços de saúde e nas atividades de pesquisa já foi claramente destacado em diversos estudos, embora ainda não se saiba o real impacto econômico total.⁽²⁷⁻³⁵⁾ Um estudo recente da *Global Tuberculosis Network*⁽⁵⁾ indicou claramente 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. Um estudo interessante abordou recentemente aspectos da questão no Brasil.⁽³⁶⁾ Os 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.⁽³⁶⁾

TUBERCULOSE NO BRASIL E NA EUROPA

No Brasil, foram diagnosticados 73.864 casos de tuberculose em 2019 (35,0 casos/100.000 habitantes). Em 2018, foram notificados 4.490 óbitos relacionados à tuberculose no país (2,2 óbitos/100.000 habitantes). Desde 2010, a taxa de mortalidade por tuberculose permanece estável (2,2-2,3 óbitos/100.000 habitantes). As taxas de cura dos novos casos de tuberculose pulmonar, dos casos de retratamento da tuberculose pulmonar e dos casos de tuberculose resistente à rifampicina/multirresistente (TBMR) foram de 71,9%, 51,9% e 55,7%, respectivamente. Em geral, há tendência de melhora nas taxas de cura de novos casos de tuberculose.⁽³⁷⁾

Na Região das Américas da OMS, o aumento gradual na incidência de tuberculose foi atribuído à tendência de aumento observada no Brasil. Embora tenha sido observada uma tendência consistente de redução entre 2010 e 2016, a taxa de incidência de tuberculose no país aumentou em 2017 e 2018 em comparação ao período anterior.^(37,38)

Em 2018, foram notificados 52.862 casos de tuberculose em 30 países da União Europeia e do Espaço Econômico Europeu. O relatório conjunto do *European Centre for Disease Prevention and Control* e da OMS⁽³⁹⁾ mostrou uma redução de 4% na taxa total relatada nos últimos cinco anos nesses países. De todos os casos de tuberculose notificados, 40.625 (76,9%) eram recém-diagnosticados e 35,0% eram de origem estrangeira. Em 999 casos (3,7%), foi detectada TBMR (por meio de teste de sensibilidade a medicamentos). Desses, 808 foram submetidos a teste de sensibilidade a medicamentos de segunda linha, sendo detectada tuberculose extensivamente resistente em 19,6%. A taxa de casos notificados de TBMR diminuiu de 0,3/100.000 habitantes no período 2014-2016 para 0,2/100.000 habitantes em 2017 e permaneceu inalterada em 2018. Entre todos os

casos notificados de tuberculose, o desfecho foi cura em 67,6% e óbito em 6,9%, contra 49,9% e 15,7%, respectivamente, entre os casos notificados de TBMR.⁽³⁹⁾

Na Região Europeia da OMS, a queda média anual na taxa de incidência de tuberculose entre 2014 e 2018 foi de 5,1%. A Região Europeia da OMS quase atingiu o marco de 2020 da Estratégia *End TB* (ou seja, reduzir a taxa de incidência de tuberculose em 20% em 2020 em relação a essa taxa em 2015), com a redução de 19% na taxa de incidência de tuberculose, e está a caminho de atingir o marco de 2020 para mortalidade por tuberculose (redução de 31%). Embora tenha havido progresso na redução do número de casos de tuberculose e da taxa de mortalidade, as taxas de sucesso do tratamento na região ainda estão abaixo das metas regionais e globais.⁽³⁸⁾

COVID-19 NO BRASIL E NA EUROPA

A incidência de infecção pelo SARS-CoV-2 e o número de óbitos por COVID-19 entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021 são mostrados nas Figuras 1 e 2, respectivamente, para o Brasil e para cinco grandes países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido). A primeira onda foi mais pronunciada no Brasil do que nesses países europeus (Figura 1). No Brasil e no Reino Unido, os picos de novas infecções foram maiores entre o final de 2020 e o início de 2021. A situação é semelhante em termos de mortalidade, com o Reino Unido relatando o maior pico. Com exceção da Alemanha, foram observados

dois picos no número de óbitos em todos os países, sendo esses picos mais prolongados no Brasil (Figura 2). Os padrões epidemiológicos descritos nos diversos países resultam de características específicas da pandemia, da resposta dos serviços de saúde e das medidas preventivas adotadas.⁽⁴⁰⁾ A Figura 3 resume as informações disponíveis, por Região da OMS.

PRIORIDADES PARA O MANEJO CLÍNICO

O diagnóstico da tuberculose durante a pandemia de COVID-19 requer alta suspeição clínica, pois as duas doenças têm características semelhantes, como febre e sintomas respiratórios. Além disso, a tuberculose e a COVID-19 podem se apresentar simultaneamente, como demonstrado anteriormente no primeiro estudo de coorte de pacientes com tuberculose e COVID-19.⁽⁹⁾ Muitas vezes, a investigação realizada para o diagnóstico da COVID-19, como TC de tórax, detecta uma infecção tuberculosa preexistente não diagnosticada.⁽³⁾

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.⁽⁴¹⁾ Foi sugerido que o desenvolvimento de algoritmos para o manejo da associação tuberculose/COVID-19 possa melhorar os desfechos.⁽⁴²⁾

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

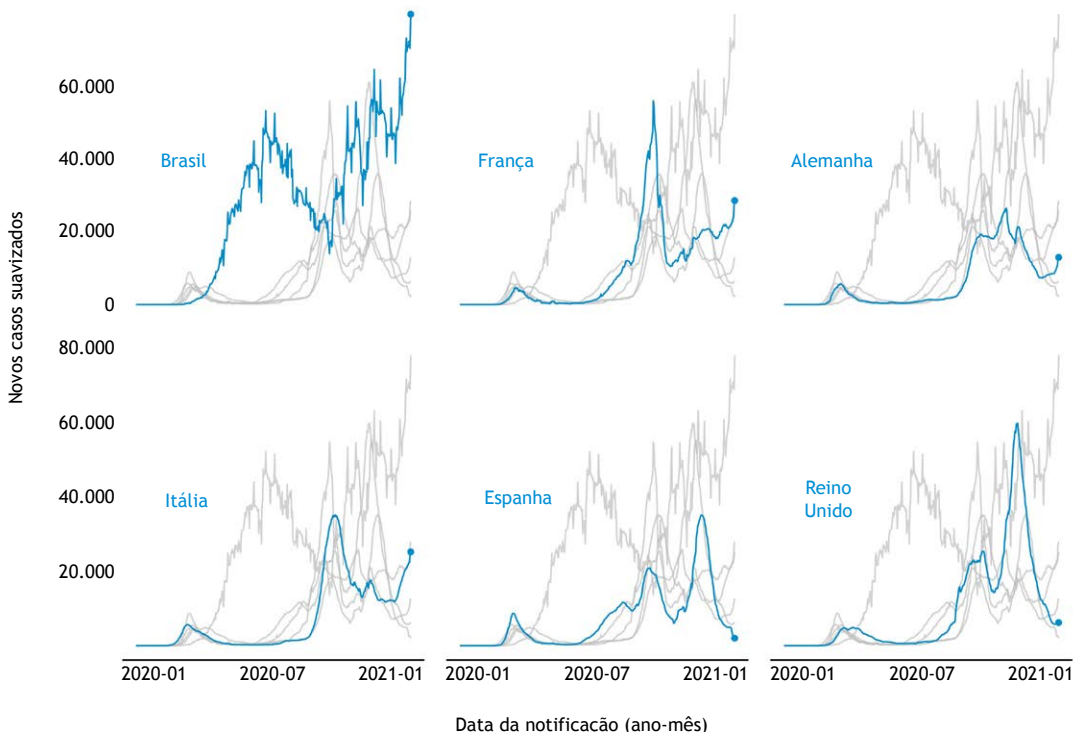


Figura 1. Número de novos casos de COVID-19 em seis países entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021. Fonte: *COVID Intel database*; dados obtidos em 15/03/2021.

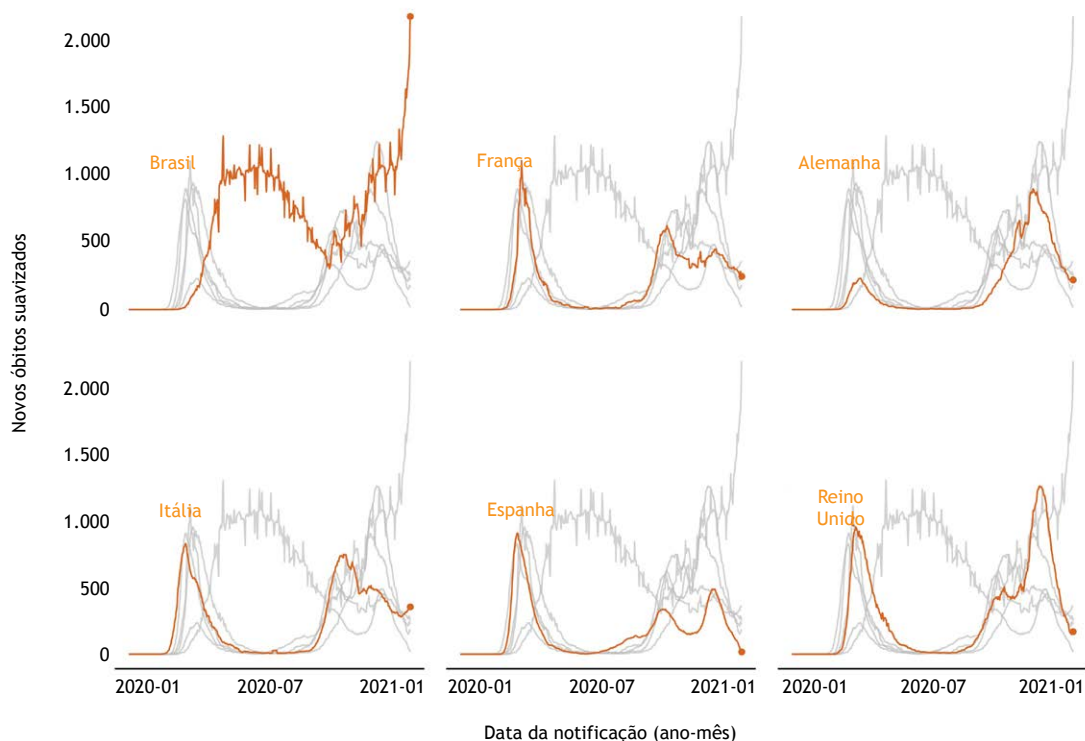
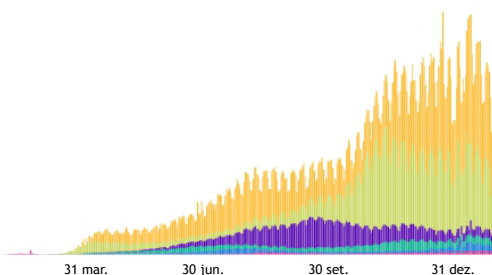


Figura 2. Número de novos óbitos em seis países entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021. Fonte: *COVID Intel database*; dados obtidos em 15/03/2021.

(A) Situação por Região da OMS - número total de casos confirmados

Situation by WHO Region

Américas	45.603,447
Europa	34.220,453
Sudeste Asiático	12.882,712
Mediterrâneo Oriental	5.690,953
África	2.570,474
Pacífico Ocidental	1.430,729

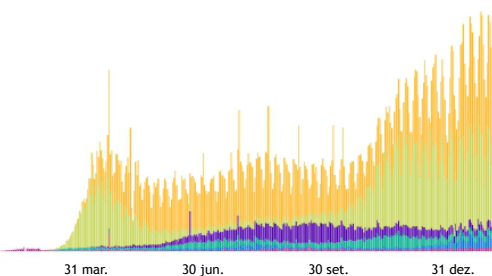


31 de janeiro de 2021	
292.260	Américas
131.037	Europa
30.190	Sudeste Asiático
21.336	Mediterrâneo Oriental
15.054	África
12.119	Pacífico Ocidental

(B) Situação por Região da OMS - número total de óbitos

Situation by WHO Region

Américas	1.054,010
Europa	743.026
Sudeste Asiático	198.123
Mediterrâneo Oriental	134.572
África	62.504
Pacífico Ocidental	24.757



31 de janeiro de 2021	
7.298	Américas
2.955	Europa
374	Sudeste Asiático
698	Mediterrâneo Oriental
466	África
198	Pacífico Ocidental

Figura 3. Número total de casos (em A) e número total de óbitos (em B), por Região da OMS, do início da pandemia de COVID-19 até 31 de janeiro de 2021. Fonte: Organização Mundial da Saúde. <https://covid19.who.int/>

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.^(42,43) Também é importante lembrar que a COVID-19 pode levar a sequelas, como fibrose pulmonar, que pode reduzir a penetração dos tuberculostáticos nos pulmões, contribuindo assim para desfechos ruins, especialmente em pacientes com TBMR.⁽⁴²⁾

Pacientes com tuberculose e COVID-19 podem apresentar maior risco de desfechos negativos e óbito do que pacientes somente com COVID-19.^(3,4,44,45) Um estudo mostrou que o risco de óbito foi 2,17 vezes maior nos pacientes com tuberculose e COVID-19 do que nos pacientes somente com COVID-19.⁽⁴⁴⁾ 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.⁽⁴⁶⁾ Foi demonstrado que pacientes com tuberculose e COVID-19 têm 25% menos chance de se recuperar da COVID-19.⁽⁴⁴⁾ Além disso, pacientes com sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem apresentar maior risco de desenvolver tuberculose no futuro.⁽⁴²⁾

A COVID-19 também pode ter um impacto negativo na infecção tuberculosa latente (ITBL). A desregulação imunológica causada pela COVID-19 pode afetar o diagnóstico e o manejo da ITBL.⁽⁴⁷⁾ Nesse sentido, muitas questões permanecem abertas. Não se sabe, por exemplo, se é necessário realizar a triagem dos pacientes com COVID-19 grave por meio do teste tuberculínico/ensaio de liberação de IFN- γ antes da

prescrição de medicamentos imunossupressores e, em caso de resultado positivo no teste tuberculínico/ensaio de liberação de IFN- γ , se os medicamentos imunossupressores atualmente em uso devem ser suspensos. Também são necessários mais estudos para entender o papel do SARS-CoV-2 na progressão da ITBL para tuberculose ativa e para planejar o acompanhamento pós-COVID-19 desses pacientes.⁽³⁾ O Quadro 1 resume as prioridades para o manejo clínico.

PRIORIDADES PARA A GESTÃO DA SAÚDE PÚBLICA

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, precisamos identificar 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.⁽⁴⁸⁾ Portanto, por meio da adaptação e integração dos programas de controle existentes, podemos reduzir a disseminação da COVID-19 e melhorar o controle da tuberculose.^(48,49) No entanto, para atingir esse objetivo, algumas prioridades devem ser abordadas.

Com relação ao atendimento dos pacientes, os médicos e enfermeiros devem ser treinados para diagnosticar e controlar a COVID-19.⁽⁴⁸⁾ Pacientes com sintomas respiratórios podem ser testados para ambos os patógenos, dependendo da apresentação clínica. Além disso, pode-se realizar triagem de infecção por *M. tuberculosis* e SARS-CoV-2 em contatos próximos para controlar a disseminação da doença.⁽⁵⁰⁾

O programa de controle da tuberculose pode compartilhar sua rede de laboratórios para apoiar o

Quadro 1. Prioridades para o manejo clínico.

- Alta suspeição clínica para o diagnóstico da tuberculose em razão da semelhança dos sintomas com os da COVID-19.
- Em cenários de alta carga de tuberculose, deve-se sempre considerar a possibilidade de diagnóstico concomitante de tuberculose e COVID-19.
- O desenvolvimento de algoritmos para o manejo da associação tuberculose/COVID-19 pode melhorar os desfechos.
- As doses dos tuberculostáticos com potencial hepatotóxico ou nefrotóxico devem ser ajustadas em pacientes com COVID-19 grave que apresentam alterações na função hepática e renal.
- Lembrar que o uso prolongado de corticosteroides para tratamento de pneumonia em organização pós-COVID-19 pode resultar em reativação da tuberculose.
- Lembrar que a COVID-19 pode levar a sequelas, como fibrose pulmonar, que pode reduzir a penetração dos tuberculostáticos nos pulmões, contribuindo para desfechos ruins, bem como para o desenvolvimento de tuberculose multirresistente.
- Pacientes com tuberculose e COVID-19 podem apresentar maior risco de desfechos negativos e óbito do que pacientes somente com COVID-19. Portanto, a detecção precoce da associação é importante para o manejo adequado de ambas as doenças.
- O isolamento adequado dos pacientes com tuberculose, minimizando assim sua exposição ao SARS-CoV-2, pode evitar a coinfeção.
- Lembrar que pacientes com sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem apresentar maior risco de desenvolver tuberculose no futuro.
- O diagnóstico e o manejo da infecção tuberculosa latente podem ser afetados pela desregulação imunológica causada pela COVID-19.

diagnóstico da COVID-19 de forma eficiente se cabines de segurança microbiológica 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.^(48,50)

Quadro 2. Principais questões de pesquisa sobre COVID-19 e tuberculose, por área de estudo.

Área de estudo	Questões de pesquisa
Exposição humana e imunologia	Quando e onde surgiu a COVID-19? Quais são as principais consequências imunológicas da exposição ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e ao SARS-CoV-2?
Epidemiologia	Qual é o real impacto da COVID-19 na epidemiologia de tuberculose e vice-versa? Até que ponto o SARS-CoV-2 pode fazer com que a tuberculose latente evolua para tuberculose ativa?
Transmissão	Qual é a relevância da transmissão da COVID-19 por meio de superfícies contaminadas, por via fecal-oral e por aerossóis versus gotículas? Qual é a relevância da transmissão por indivíduos assintomáticos? Quais são as implicações para a prevenção da transmissão?
Sinais e sintomas	Quais são os sinais e sintomas que possivelmente apoiam o diagnóstico diferencial inicial entre as duas doenças?
Comorbidades	Qual é o papel das diferentes comorbidades na incidência e mortalidade das duas doenças separadamente e quando estão associadas?
Vacina	Qual é a real efetividade e impacto epidemiológico do programa de vacinação contra a COVID-19 iniciado recentemente? E a vacinação de grupos específicos, como idosos e imunodeprimidos? A vacina BCG protege contra a COVID-19?
Outras medidas preventivas	Quais medidas de prevenção são mais efetivas (lavagem das mãos, uso de equipamentos de proteção individual, distanciamento físico, outras medidas de mitigação como toques de recolher e bloqueios, etc.) nos diferentes cenários epidemiológicos da COVID-19?
Diagnóstico rápido	Qual é a viabilidade, importância e potencial impacto do diagnóstico rápido associado?
Tratamento	Qual tratamento é efetivo contra a COVID-19? Os corticosteroides são necessários? Há alguma interação medicamentosa a ser monitorada especificamente? Qual é a importância da oferta de oxigênio suplementar ou ventilação invasiva/não invasiva, e quando devem ser iniciadas? Os desfechos do tratamento são diferentes em pacientes com a associação tuberculose/COVID-19? Qual é a necessidade de reabilitação pulmonar após a tuberculose ou a COVID-19? A reabilitação pulmonar é efetiva?
Definição de caso	Qual é a definição final de caso e quais são os critérios associados para a classificação da COVID-19, que ainda estão sujeitos a atualizações?
Estigma	Quais são os estigmas associados às duas doenças, e o que pode ser feito para evitá-los?
Desenvolvimento de políticas	O que aprendemos em termos de desenvolvimento de políticas, comunicação de riscos, implementação rápida de políticas de viagens, restrições de quarentena, etc., um ano após o início da pandemia de COVID-19?
Mobilização de recursos	A rápida, mas às vezes caótica, mobilização de recursos experimentada durante a pandemia de COVID-19 pode ser usada para preparar planos racionais e abrangentes de prevenção/control de epidemias? Essa mobilização de recursos também pode incluir benefícios para a prevenção da tuberculose?
Impacto econômico	Qual é o custo geral da pandemia de COVID-19 para a economia global? Até que ponto a epidemia de COVID-19 criará uma carga econômica adicional que terá impacto na epidemia de tuberculose no futuro?
Estresse nos sistemas de saúde	Qual é o real estresse imposto pelas duas doenças aos sistemas de saúde atualmente e no futuro próximo?
Disponibilidade de dados	Como podemos melhorar os dados de vigilância para a tomada de decisões baseada em evidências?

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.⁽⁵⁰⁾ 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. Por fim, o apoio econômico fornecido durante a pandemia de COVID-19 deve continuar para os pacientes com tuberculose, priorizando aqueles que vivem na pobreza.⁽⁵⁰⁾

PRIORIDADES PARA PESQUISA

Embora muito tenha sido escrito sobre o tema tuberculose e COVID-19, a quantidade de evidências na literatura ainda é modesta. Um estudo internacional foi recentemente iniciado com o objetivo de descrever as interações entre as duas doenças usando uma grande coorte individual (mais de 600 pacientes) em aproximadamente 40 países de todos os continentes.⁽⁷⁾

Conforme resumido no Quadro 2, importantes questões de pesquisa podem ser derivadas dos estudos disponíveis.^(4-7,9,11,15,42,44-46,49,51,52) Essas questões estão relacionadas às seguintes áreas principais de interesse: exposição humana e imunologia; epidemiologia; transmissão; sinais e sintomas; comorbidades;

vacinas e outras medidas preventivas; diagnóstico rápido; tratamento; definição de caso; estigma; desenvolvimento de políticas; mobilização de recursos; impacto econômico; estresse nos sistemas de saúde; e disponibilidade de dados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo de revisão descreve características específicas da tuberculose e da COVID-19 de acordo com o que se sabe no Brasil e na Europa até o momento. Como a pandemia de COVID-19 ainda está em andamento, é preciso saber mais para maximizar o impacto das novas descobertas e a implementação das melhores práticas.

AGRADECIMENTOS

O artigo de revisão faz parte das atividades científicas da *Global Tuberculosis Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRS e GBM: concepção e planejamento do estudo; redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final. FCQM, LD, RC e MPD: redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- 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
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Gupta N, Ish P, Gupta A, Malhotra N, Caminero JA, Singla R, et al. A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2003408. <https://doi.org/10.1183/13993003.03408-2020>
- 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>
- Duarte R, Aguiar A, Pinto M, Furtado I, Tiberi S, Lönnroth K, et al. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Feb 19]. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00048-9. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.002>
- Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1900391. <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2019>
- Leung CC, Cheng KK, Lam TH, Migliori GB. Mask wearing to complement social distancing and save lives during COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(6):556-558. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0244>
- 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>
- 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>
- Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, MacGregor-Skinner G, Sotgiu G, Alffenaar JW, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001727. <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2020>
- 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>
17. Migliori GB, Visca D, van den Boom M, Tiberi S, Silva DR, Centis R, et al. Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: Consensus on pros and cons based on a review of the evidence [published online ahead of print, 2021 Jan 28]. *Pulmonology.* 2021;S2531-0437(21)00036-2. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.016>
 18. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, Centis R, Saderi L, D'Ambrosio L, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis sequelae. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1802-184. <https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>
 19. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: the need to look beyond treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):761-762. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0488>
 20. Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Munoz-Torrico M, Chakaya JM, Tiberi S, et al. The need for pulmonary rehabilitation following tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):720-722. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0030>
 21. Muñoz-Torrico M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscolet L, Salazar-Lezama MA, Villarreal-Velarde H, et al. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):700-705. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0809>
 22. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002096. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>
 23. Zampogna E, Migliori GB, Centis R, Cherubino F, Facchetti C, Feci D, et al. Functional impairment during post-acute COVID-19 phase: Preliminary finding in 56 patients [published online ahead of print, 2021 Jan 6]. *Pulmonology.* 2021;S2531-0437(20)30268-3. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.008>
 24. Visca D, Tiberi S, Pontali E, Spavevella A, Migliori GB. Tuberculosis in the time of COVID-19: quality of life and digital innovation. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001998. <https://doi.org/10.1183/13993003.01998-2020>
 25. Visca D, D'Ambrosio L, Centis R, Pontali E, Tiberi S MG. Post-tuberculosis disease: a new topic for investigation? Why it matters. *Int J Tuberc Lung Dis.* Forthcoming 2021.
 26. Schultink MP, Kerstjens HAM, ter Beek L, Zondag H, Brijan R de LW, et al. The impact of tuberculosis treatment on hospitalized patients' well-being using WHO-5 questionnaire. *Int J Tuberc Lung Dis.* Forthcoming 2021.
 27. Fatima R, Yaqoob A. In Reply: How TB and COVID-19 compare: an opportunity to integrate both control programmes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1227-1228. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0571>
 28. Zhou S, Van Staden Q, Toska E. Resource reprioritisation amid competing health risks for TB and COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1215-1216. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0566>
 29. Kadota JL, Reza TF, Nalugwa T, Kityamuwesi A, Nanyunja G, Kiwanuka N, et al. Impact of shelter-in-place on TB case notifications and mortality during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1212-1214. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0626>
 30. van der Walt M, Keddy KH. How COVID-19 can instruct TB research: ensuring the safety of researchers exposed to infectious disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):978-980. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0454>
 31. 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>
 32. Meneguim AC, Rebello L, Das M, Ravi S, Mathur T, Mankar S, et al. Adapting TB services during the COVID-19 pandemic in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(10):1119-1121. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0537>
 33. Shahrirairad R, Fallahi MJ. TB and the COVID-19 pandemic: brothers in arms against lung health. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(10):1126-1127. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0449>
 34. Adewole OO. Impact of COVID-19 on TB care: experiences of a treatment centre in Nigeria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):981-982. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0418>
 35. Wilson FA, Miller TL, Stimpson JP. COVID-19 and TB control in immigrant communities. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(9):975-977. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0456>
 36. 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>
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [updated 2020 Mar; cited 2021 Jan 1]. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020 [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1-.pdf>
 38. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2020 Oct 15 cited 2021 Jan 01]. Global tuberculosis report 2020. [Adobe Acrobat document, 297p.]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>
 39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [homepage on the Internet]. Solna, Sweden: ECDC; c2020 [cited 2021 Jan 1]. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 (2018 data). [Adobe Acrobat document, 200p.]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB-Surveillance-report_24March2020.pdf
 40. 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.* 2020; 7:572485. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572485>
 41. Yadav S, Rawal G. The case of pulmonary tuberculosis with COVID-19 in an Indian male-a first of its type case ever reported from South Asia. *Pan Afr Med J.* 2020;36:374. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.374.24260>
 42. 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>
 43. National Institutes of Health (NIH) [homepage on the Internet]. Bethesda: NIH; [cited 2021 Jan 1]. COVID-19 Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 44. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(12):902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1806353>
 45. Boule A, Davies MA, Hussey H, Ismail M, Morden E, Vundle Z, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1198. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>
 46. 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>
 47. Torre A, Aliberti S, Castellotti PF, Cirillo DM, Grisolia A, Mangioni D, et al. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med.* 2020;175:106204. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106204>
 48. 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>
 49. Moran A, Mphahlele M, Mvusi L, Dlamini C, Ahmedov S, AlMossawi HJ, et al. Learning from tuberculosis: COVID-19 highlights the need for more robust infection control policy. *J Glob Health.* 2020;10(2):020328. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020328>
 50. 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>
 51. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(5):544-545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>
 52. Alagna R, Besozzi G, Codecasa LR, Gori A, Migliori GB, Raviglione M, et al. Celebrating World Tuberculosis Day at the time of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000650. <https://doi.org/10.1183/13993003.00650-2020>