



A reativação da tuberculose em pacientes com Covid-19

Tuberculosis reactivation in Covid-19 patients

DOI: 10.56238/isevjhv2n4-030

Recebimento dos originais: 02/08/2023

Aceitação para publicação: 23/08/2023

Ananésia Correa dos Santos

Superior completo em Biomedicina

Acadêmica de medicina, UNIRV - Universidade de Rio Verde

Luisa Braz Seufiteli Dutra

Acadêmica de medicina, UNIRV - Universidade de Rio Verde

Marcos Vinicius de Souza Peixoto

Acadêmico de medicina, UNIRV - Universidade de Rio Verde

Ana Paula Martins de Oliveira Castro

Acadêmica de medicina, UNIRV - Universidade de Rio Verde

Douglas Martins Brito

Acadêmico de medicina, UNIRV - Universidade de Rio Verde

Danilo Sousa Dutra Araújo

Acadêmico de medicina, UNIRV - Universidade de Rio Verde

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo analisar as evidências científicas acerca dos efeitos da COVID-19 em pacientes com tuberculose pulmonar. Trata-se de uma revisão integrativa, na qual foram utilizadas as bases de dados do Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed para a seleção dos artigos que foi realizada entre os dias 26 de abril a 20 de maio de 2021. Os descritores utilizados foram: “tuberculose”, “infecção por coronavírus”, “Mycobacterium tuberculosis” combinados com o operador booleano “AND e OR”. Os resultados obtidos na literatura analisada apontaram algumas questões importantes, pois foi observado que pacientes com MTB contaminados por SARS-CoV-2, tem uma evolução sintomática acelerada, porém que até o momento tem evidências limitadas para estabelecer um vínculo concreto com a evolução para SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Tuberculose, Infecções por Coronavírus, Pacientes, Tuberculose pulmonar.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan na China tornou-se o centro de um surto de síndrome respiratória aguda grave, até então de etiologia desconhecida (BRASIL, 2020). Em 07 de janeiro de 2020, cientistas chineses isolaram o causador da série de casos de pneumonia de Wuhan: o novo coronavírus (*SevereAcuteRespiratorySyndromeCoronavirus - SARS-CoV-2*) que

produz a doença que foi classificada como COVID 19 (*CoronavirusDisease 2019*) (WANG *et al.*, 2020).

O novo coronavírus, que repercutiu na pandemia de COVID-19, ocasiona sintomas diversos, atingindo, principalmente o âmbito respiratório, com manifestações que podem variar desde uma doença autolimitada leve a uma pneumonia grave, insuficiência respiratória aguda e choque séptico, repercutindo em um aumento exponencial de internações e óbitos (LAI *et al.*, 2020).

A tuberculose é causada pela *Mycobacterium Tuberculosis*, um microrganismo intracelular causador de infecções que podem durar uma vida toda. Sua disseminação para qualquer sítio do corpo ocorre mais comumente em pacientes imunocomprometidos (MURRAY, 2019). Diversos fatores de vulnerabilidade estão correlacionados com a sua incidência, dentre eles: fatores imunológicos, sociodemográficos, de moradia, hábitos de vida e coinfeção por HIV, caracterizando-se assim uma doença negligenciada (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Com o surto de COVID-19, o aumento de coinfeção de tuberculose tem sido relatado constantemente, aumentando assim o já elevado potencial de morbidade e mortalidade de cada doença (TADOLINI *et al.*, 2020; VISCA *et al.* 2021). Apesar da diminuição dos casos de tuberculose de 2006 a 2015, o Brasil não atingiu a meta dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas de reduzir a mortalidade dessa doença (SILVA *et al.*, 2021).

O grande efeito da COVID-19 como fator de risco adicional para mortalidade por tuberculose (e vice-versa) ainda não foi claramente esclarecido em vários contextos (MOTTA *et al.*, 2020) Além disso, a área de discussão está na simples rapidez da vacina do SARS-CoV-2, enquanto na tuberculose contamos com uma vacina antiga com falência de eficácia (MIGLIORI *et al.*, 2020).

Considerando a gravidade da crise sanitária instalada pela pandemia de COVID-19, observando o contexto pandêmico de internações, sequelas e óbitos vivenciados, emerge o interesse de aprofundar mais os conhecimentos acerca do coronavírus, buscando evidências científicas da relação da COVID-19 com a tuberculose pulmonar. O estudo em questão partiu do pressuposto de alcançar o objetivo de entender as enfermidades envolvidas, estruturando uma linha de raciocínio para o contexto que será exposto. Ademais, a condução de um levantamento da literatura científica faz-se apropriado para obtenção das principais evidências sobre a temática.

O presente trabalho tem como objetivo analisar as evidências científicas acerca dos efeitos da COVID-19 em pacientes com tuberculose pulmonar. Para tanto, houve um levantamento da produção científica já publicada acerca da temática proposta; caracterização dos estudos

selecionados quanto ao país de origem, ano de publicação, base de dados de origem, quanto à metodologia e amostra utilizadas; e análise dos resultados dos estudos primários selecionados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, onde se revisa e combina estudos com diversas metodologias e assim integra seus resultados, ampliando as possibilidades de análise da literatura, sendo esse um método fundamental para análise e comparação de artigos em relação ao tema (SOUZA *et al.*,2010).

Utilizou-se a base de dados do Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed para a seleção dos artigos que foi realizada entre os dias 26 de abril a 20 de maio de 2021. Os descritores utilizados foram: “tuberculose”, “infecção por coronavírus”, “Mycobacterium tuberculosis” combinados com o operador booleano “AND e OR”. Os critérios utilizados para seleção foram:

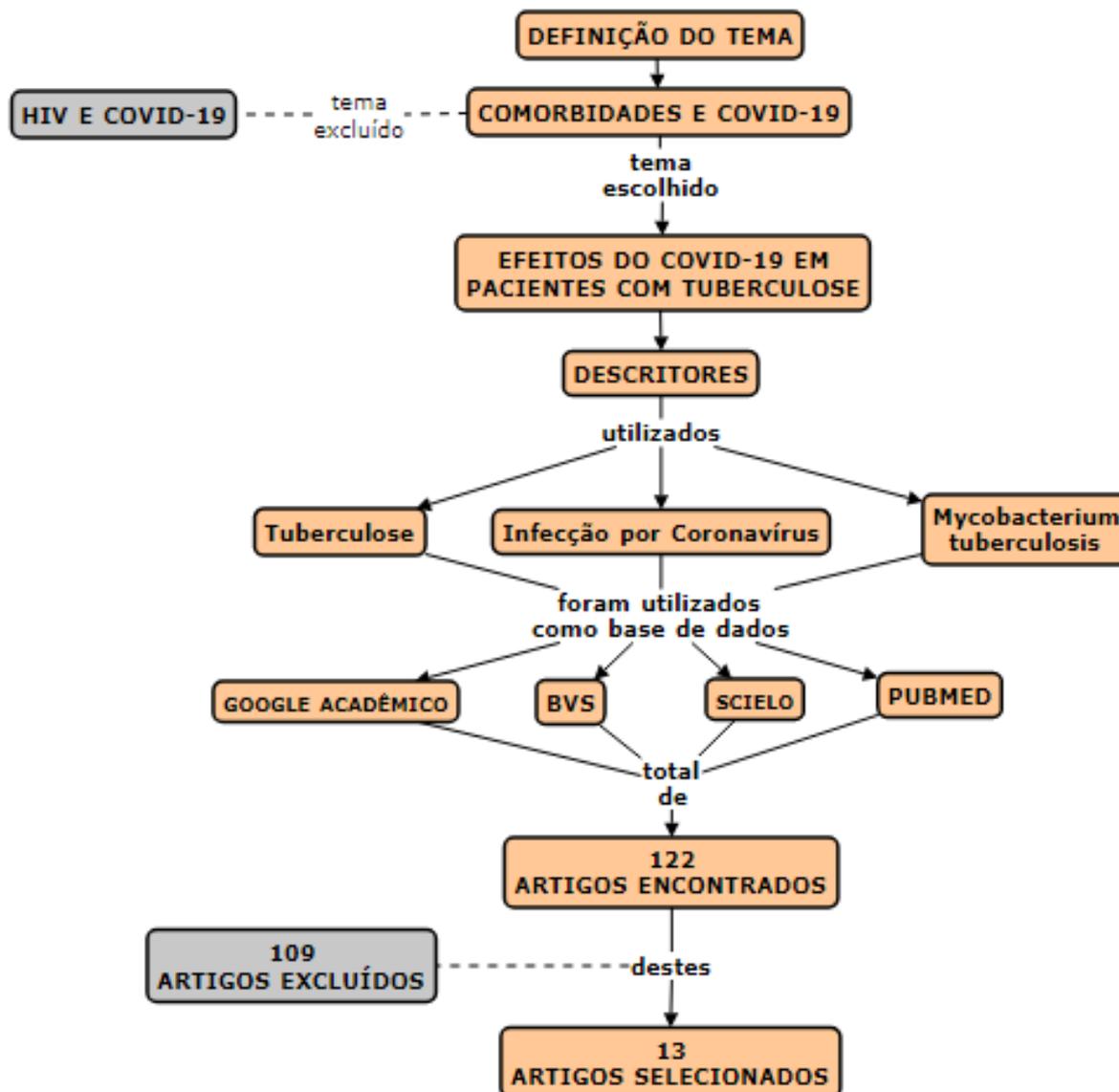
- ter sido publicado nos últimos 5 anos;
- estar acessível na íntegra;
- estarem publicados nos idiomas Português, Inglês ou Espanhol;
- e que apresentassem informações acerca do assunto.

Com isso, os critérios de exclusão foram:

- data de publicação superior a 5 anos;
- língua estrangeira diferente das especificadas; e
- assuntos que não se relacionaram com o objetivo do tema desta pesquisa.

Desta forma foram encontrados 122 artigos, porém apenas 13 corresponderam aos critérios de seleção para que fosse apresentado uma conclusão sobre o material analisado.

Figura 1: Fluxograma de delineamento do estudo



Fonte: elaboração dos autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para uma melhor compreensão dos impactos de uma nova pandemia de coronavírus, é necessário compreender a experiência. Uma vez que a primeira descoberta de coronavírus ocorreu em 1960, desde então foram referidos três tipos de coronavírus humanos capazes de causar morte por doenças respiratórias: (CRISAN-DABIJA *et. al.*, 2020)

1. O severo coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV, agora conhecido como SARS-CoV-1) que levou a uma epidemia global em 2002.
2. O coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) que foi descoberta em 2012 e que ainda afeta pessoas em 27 países.

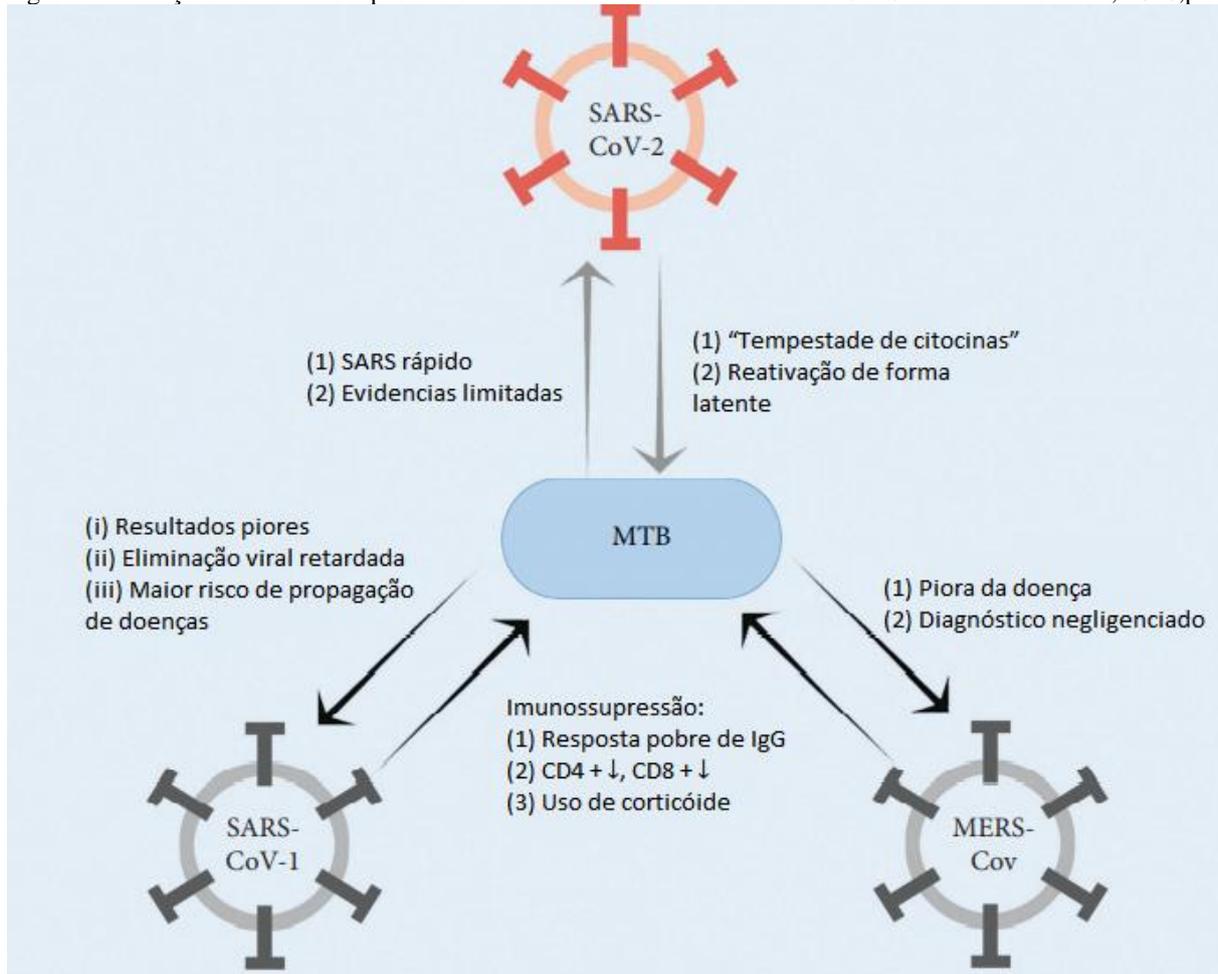
3. E o novo coronavírus (SARS-CoV-2), cujo surto levou a uma pandemia contínua com milhares de novos casos confirmados todos os dias e um número crescente de mortes relatadas em todo o mundo.

Os fatores de risco associados à Covid-19 exigem ainda esclarecimentos. Todavia, é plausível que a infecção por *M. tuberculosis* (MTB), o patógeno que causa Tuberculose (TB) e infecta latentemente cerca de 25% da população global, pode ser um fator de risco para infecção por SARS-CoV-2 e pneumonia grave por Covid-19, como sugeriu um estudo realizado na China. (MACIEL; JÚNIOR; DALCOLMO, 2020)

Durante uma epidemia muitas medidas são tomadas, especialmente em hospitais, para limitar a transmissão da doença para pacientes não contaminados pelo COVID-19. No entanto, hospitais superlotados são propensos aos erros. Assim, pacientes diagnosticados com TB na China, supostamente adquiriram Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) devido à exposição a pacientes com SARS das mesmas enfermarias de hospital. Embora a maioria dos pacientes tenha se recuperado sem complicações, a coinfeção por SARS em casos de TB levou as células T CD4+ e CD8+ a dosagens significativamente mais baixas e níveis indetectáveis ou anormalmente baixos de anticorpos após a recuperação de SARS. Além disso, a excreção viral foi duas vezes maior em expectoração e esteve cinco vezes mais presente nas fezes de pacientes com TB + SARS em comparação com pacientes com SARS sem TB, que se traduz em um maior potencial de propagação do vírus.

Ao lidar com um possível paciente de SARS de uma região endêmica de TB, nunca se deve esquecer a TB como uma patologia coexistente. Além disso, durante a epidemia de SARS-CoV-1 de Singapura, foram relatados casos de TB ativo logo após a recuperação de SARS, dados compatíveis com estudos em camundongos sobre a supressão da imunidade celular após uma infecção viral. Também há dados sobre MERS-CoV aumentando a TB pela imunossupressão adicionada e reforçando a necessidade de avaliar uma possível forma de prevenção. (CRISAN-DABIJA, *et. al.* 2020)

Figura 2: Interações conhecidas e possíveis entre MTB e coronavírus¹. Fonte: CRISAN-DABIJA et. al., 2020,p.2.



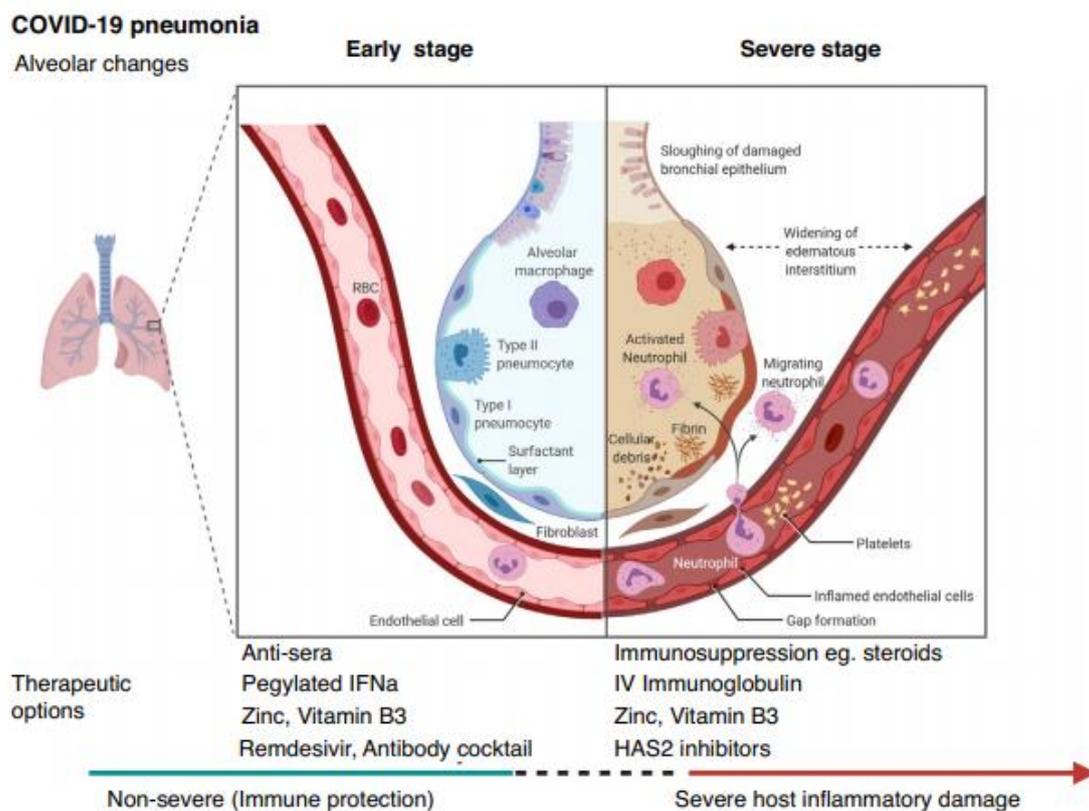
Na Figura acima, foi demonstrado a relação direta do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) com SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e MERS-CoV. Assim como foi observado por Crisan-Dabija *et. al.* (2020), a relação entre pacientes com MTB contaminados com MERS-CoV se dá pela piora da doença (1) e, muitas vezes, pelo diagnóstico negligenciado (2) devido à semelhança dos sintomas. Enquanto, pacientes infectados com MTB e relacionados à SARS-CoV-1 apresentam resultados piores (i), com eliminação viral retardada (ii) e presença de um maior risco na propagação da doença (iii) devido ao aumento da expectoração observada. Tratando-se dos pacientes com MTB contaminados por SARS-CoV-2, observou-se uma evolução rápida (1), mas até o momento as evidências são limitadas (2) para correlacionar de maneira concreta o favorecimento da evolução do SARS-CoV-2. Contudo, notou-se que pessoas que já tiveram MTB e se infectam por SARS-CoV-2 sofreram uma "Tempestade de citocinas" (1) geradas pelo próprio organismo e, em vários relatos, foi referido uma reativação latente (2) do bacilo causador da Tuberculose.

A Tuberculose (TB) em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) foi relatada em vários estudos de países com tuberculose endêmica, como Cingapura, China ou

Taiwan, no qual todos com pacientes diagnosticados com TB que adquiriram SARS e indivíduos que desenvolveram TB após a recuperação do SARS. (CRISAN-DABIJA *et. al.*, 2020)

Além disso, pacientes contaminados por SARS-CoV-1 ou MERS-CoV apresentam uma considerável imunossupressão que reflete em uma pobre resposta de IgG (1), na baixa quantidade de linfócitos TCD4 + e TCD8 + (2) e em um uso prolongado de corticoide (3). Os danos desse uso podem ser notados na imagem abaixo.

Figura 2: Representação esquemática da progressão da infecção por COVID-19 e potenciais intervenções adjuvantes. IFNa: Interferon alfa; IV: intravenoso; HAS2: Hyaluronan Synthase 2.



Fonte: VISCA *et. al.*, 2021, p.159

A imunossupressão transitória caracterizou ambas as condições, uma razão para uma resposta mais pobre de anticorpos IgG e uma depuração viral retardada em co-infectados. Além disso, pacientes com SARS que fazem uso de corticoterapia, apresentaram maior imunossupressão. (CRISAN-DABIJA *et. al.*, 2020)

O uso de medicamentos imunossupressores para tratamento de casos críticos de COVID-19, apesar de ser feito em período de tempo limitado, pode resultar numa maior probabilidade de ativação da TB causada por reativação ou nova infecção de *M. tuberculosis* (VISCA *et. al.*, 2021). As consequências do uso dessas drogas imunossupressoras são evidenciadas na figura 2, que

apresenta um alvéolo em dois estágios de progressão do COVID-19. O alvéolo da esquerda, acometido pela forma branda do COVID-19 e com terapia medicamentosa leve, está normofuncional. Enquanto o alvéolo da direita, sob terapia imunossupressora, apresenta sinais de descamação do epitélio, no qual tal comprometimento possibilita a reativação do patógeno MTB.

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou analisar as evidências científicas acerca dos efeitos da COVID-19 em pacientes com tuberculose pulmonar, visto que ambas as patologias tem seu local de acometimento principal o sistema respiratório. Os resultados obtidos na literatura analisada apontaram algumas questões importantes, pois foi observado que pacientes com MTB contaminados por SARS-CoV-2, tem uma evolução sintomática acelerada, porém que até o momento tem evidências limitadas para estabelecer um vínculo concreto com a evolução para SARS-CoV-2.

Além disso, foi constatado que a infecção por *M. tuberculosis* (MTB), o patógeno que causa TB e infecta latentemente cerca de 25% da população global, pode ser um fator de risco para infecção por SARS-CoV-2 e pneumonia grave por Covid-19.

Destaca-se também, que pessoas que já tiveram MTB e se infectam por SARS-CoV-2 sofreram uma “Tempestade de citocinas” geradas pelo próprio organismo e, em vários relatos, foi referido uma reativação latente do bacilo causador da Tuberculose.

Por fim, vale ressaltar que este estudo não pretendeu esgotar a temática, uma vez que os dados foram obtidos através de literatura já publicada nas bases de dados e que estão sujeitas a atualizações a medida que novas descobertas forem apresentadas. Por hora, o estudo em questão partiu do pressuposto de alcançar o objetivo de entender as enfermidades envolvidas, estruturando uma linha de raciocínio para o contexto que foi exposto.

Ademais, a condução de um levantamento da literatura científica foi indispensável para obtenção das principais evidências sobre a tema em pauta. Nesse contexto, sugere-se a continuação de pesquisas que aprofundem e que poderão responder com exatidão questões que ficaram abertas nesse estudo. Espera-se ter contribuído para ampliar a discussão e o conhecimento sobre a Covid-19, especialmente no que diz respeito a pacientes com tuberculose pulmonar.



REFERÊNCIAS

CRISAN-DABIJA, Radu et al. Tuberculosis and COVID-19: lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Canadian Respiratory Journal*, v. 2020, 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.1155/2020/1401053>>. Acesso em: 18 de maio de 2021.

KOIRALA, S. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology*, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>>. Acesso em: 18 de maio de 2021

LAI, J. et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*, v.3, n.3,e203976-88, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090843/>> Acesso em: 27 de abril de 2021.

LIU, Yongyu et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795> >. Acesso em: 17 de maio de 2021

MACIEL, Ethel Leonor Noia; GONÇALVES JÚNIOR, Etereldes; DALCOLMO, Margareth Maria Pretti. Tuberculose e coronavírus: o que sabemos?. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, p. e2020128, 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200010>>. Acesso em: 17 de maio de 2021.

MIGLIORI, Giovanni Battista et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January–April 2020. *Emerging infectious diseases*, v. 26, n. 11, p. 2709, 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3201%2F02611.203163>>. Acesso em: 17 de maio de 2021

MIGLIORI, G.B. 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). *EurRespir J*. v.56, n.4, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2020>> Acesso em: 27 de abril de 2021.

MOTTA, I et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020; v. 26, n. 4, p:233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>Acesso em: 27 de abril de 2021.

MURRAY, P; ROSENTHAL, K; PFALLER, M. *Microbiologia Médica*. 9a Ed. 2019. Editora Guanabara Koogan.

OLIVEIRA, S. A. et al. Adesão e qualidade de vida em pacientes com tuberculose pulmonar. *Rev. enferm. UFPE online*; v.13, n.3, p: 697-706, mar. 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1015644>> Acesso em: 27 de abril de 2021.

OLMOS, Claudio; STUARDO, Valeria. Distribución de la COVID-19 y tuberculosis en la Región Metropolitana de Chile: diferentes enfermedades, similares desigualdades. *Revista médica de Chile*, v. 148, n. 7, p. 963-969, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700963>>. Acesso em: 17 de maio de 2021



SILVA, D. R. et al. Série Tuberculose 2021. v.47, n. 2, 2021. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3513/pt-BR/serie-tuberculose-2021> Acesso em: 27 de abril de 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, Mar. 2010. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en&nrm=iso>. access on 20 May 2021. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

TADOLINI, M. et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. Eur Respir J. v. 56, n.1, p: 2001398, 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020> Acesso em: 27 de abril de 2021.

VISCA, D. et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. Pulmonology v. 27, n.2, p:151-165, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012> Acesso em: 27 de abril de 2021.

WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. The Lancet, v. 395, n. 10223, p. 470–473, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)> Acesso em: 27 de abril de 2021.

YANG, Heng; LU, Shuihua. COVID-19 and tuberculosis. Journal of Translational Internal Medicine, v. 8, n. 2, p. 59, 2020. Disponível em <<https://dx.doi.org/10.2478%2Fjtim-2020-0010>>. Acesso em: 18 de maio de 2021.