

Interação COVID-19/tuberculose: como a persistência de uma doença milenar impacta na gravidade de uma pandemia emergente

COVID-19/tuberculosis interaction: how the persistence of a millennial disease impacts the severity of an emerging pandemic

Interacción COVID-19/tuberculosis: cómo la persistencia de una enfermedad milenaria influye en la gravedad de una pandemia emergente

Recebido: 23/08/2021 | Revisado: 29/08/2021 | Aceito: 30/08/2021 | Publicado: 02/09/2021

Leonardo Linhares Miler da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8301-682X>

Universidade Católica de Petrópolis, Brasil

E-mail: leonardolinhaires_miler@hotmail.com

Rodrigo Grazinoli Garrido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6666-4008>

Universidade Católica de Petrópolis, Brasil

E-mail: grazinoli.garrido@gmail.com

Resumo

A COVID-19 é uma doença transmissível causada pelo vírus SARS-CoV-2, que emergiu em dezembro de 2019, na China. Tal patógeno se disseminou por todo o globo terrestre de maneira descontrolada, culminando em uma pandemia que vem causando impactos desastrosos. Na maioria dos óbitos por COVID-19, a hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus, doença cardíaca e quadros respiratórios, como a tuberculose, estavam presentes. A tuberculose é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, sendo um grande problema de saúde pública mundial devido a sua ampla dispersão geográfica, casos de multirresistência, e por ser um fator relevante de morbimortalidade. Além disso, possui como característica principal o comprometimento pulmonar, o que é de grande preocupação quando associado aos casos de COVID-19. O objetivo deste trabalho é realizar uma sistematização de informações, contextualizando de forma crítica a problemática central sobre a interação COVID-19/tuberculose, buscando analisar evidências descritas sobre o tema com ênfase em seus impactos diretos e indiretos. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica integrativa, delineada pela busca de bibliografias e artigos científicos nos principais repositórios eletrônicos. Os descritores utilizados foram: tuberculose, COVID-19, impacto, coinfeção, histórico, epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, vacina e alterações clínico/laboratoriais. Por fim, nota-se que a interação COVID-19/tuberculose está associada a quadros desfavoráveis e letais aos pacientes, assim como a impactos indiretos. Logo, novas estratégias para o controle/manejo de ambas as doenças são de grande urgência. Todavia, o conhecimento sobre a temática ainda é limitado, havendo a necessidade de estudos mais aprofundados acerca das possíveis variáveis e efeitos ainda desconhecidos.

Palavras-chave: Tuberculose; COVID-19; Impacto; Coinfeção; Histórico; Epidemiologia; Fatores de risco; Diagnóstico; Vacina; Alterações clínico/laboratoriais.

Abstract

COVID-19 is a communicable disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which emerged in December 2019, in China. Such a pathogen has spread across the globe in an uncontrolled manner, culminating in a pandemic that has been causing disastrous impacts. In most deaths from COVID-19, hypertension, obesity, diabetes mellitus, heart disease, and respiratory conditions, such as tuberculosis, were present. Tuberculosis is a disease caused by the bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, and is a major public health problem worldwide due to its wide geographic dispersion, cases of multidrug resistance, and because it is a relevant factor for morbidity and mortality. In addition, its main characteristic is pulmonary involvement, which is of great concern when associated with cases of COVID-19. The objective of this work is to systematize information, critically contextualizing the central issue about the COVID-19/tuberculosis interaction, seeking to analyze evidence described on the subject with emphasis on its direct and indirect impacts. To this end, an integrative literature review was conducted, outlined by searching for bibliographies and scientific articles in the main electronic repositories. The descriptors used were: tuberculosis, COVID-19, impact, coinfection, history, epidemiology, risk factors, diagnosis, vaccine, and clinical/laboratory changes. Finally, we note that the COVID-19/tuberculosis interaction is associated with unfavorable and lethal outcomes for patients, as well as indirect impacts. Therefore, new strategies for the control/management of both diseases are of great urgency. However, knowledge on the subject is still limited, with the need for further studies on the possible variables and effects still unknown.

Keywords: Tuberculosis; COVID-19; Impact; Coinfection; History; Epidemiology; Risk factors; Diagnosis; Vaccine; Clinical/laboratory changes.

Resumen

COVID-19 es una enfermedad transmisible causada por el virus SARS-CoV-2, que surgió en diciembre de 2019, en China. Dicho patógeno se ha extendido por todo el mundo de forma incontrolada, culminando en una pandemia que ha causado impactos desastrosos. En la mayoría de las muertes por COVID-19, estaban presentes la hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas y afecciones respiratorias, como la tuberculosis. La tuberculosis es una enfermedad causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, y constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo debido a su amplia dispersión geográfica, a los casos de multirresistencia y a que es un factor relevante de morbilidad y mortalidad. Además, su principal característica es la afectación pulmonar, que es muy preocupante cuando se asocia a casos de COVID-19. El objetivo de este trabajo es realizar una sistematización de la información, contextualizando de forma crítica el tema central sobre la interacción COVID-19/tuberculosis, buscando analizar las evidencias descritas sobre el tema con énfasis en sus impactos directos e indirectos. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica integradora, perfilada por la búsqueda de bibliografías y artículos científicos en los principales repositorios electrónicos. Los descriptores utilizados fueron: tuberculosis, COVID-19, impacto, coinfección, historia, epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, vacuna y cambios clínicos/laborales. Por último, se observa que la interacción COVID-19/tuberculosis está asociada a situaciones desfavorables y letales para los pacientes, así como a impactos indirectos. Por lo tanto, urgen nuevas estrategias para el control/manejo de ambas enfermedades. Sin embargo, los conocimientos sobre el tema son todavía limitados, donde hay necesidad de realizar más estudios sobre las posibles variables y efectos desconocidos.

Palabras clave: Tuberculosis; COVID-19; Impacto; Coinfección; Historia; Epidemiología; Factores de riesgo; Diagnóstico; Vacuna; Cambios clínicos/laborales.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, uma taxa crescente de indivíduos com sinais e sintomas de síndrome respiratória aguda grave (SARS) buscou atendimento médico em Wuhan, na China. A partir de tal fato, houve o crescimento exponencial dos casos de um quadro infeccioso ainda desconhecido, de hospitalizações e óbitos. Neste cenário, um novo patógeno emergia perante a sociedade. Já em janeiro de 2020, através da coleta de lavado broncoalveolar dos pacientes, um novo coronavírus foi identificado, designado como SARS-CoV-2 posteriormente (Who, 2020; Wu et al., 2020). No mesmo mês, devido à explosão do número de casos e novos focos por todo o território chinês, em países próximos e outros continentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública mundial. Assim, em 11 de março de 2020 houve o decreto de pandemia, denominada como COVID-19.

Por não haver tratamento e nem vacinas durante a eclosão da pandemia, as medidas adotadas em âmbito mundial foram: restrição do contato interpessoal, intensificação da higiene e uso de máscaras (Garrido & Garrido, 2020). Com o cenário cada vez mais incerto e crítico, inúmeras ações foram tomadas, a fim de obter conhecimento sobre o vírus e a doença. Pesquisas para identificação de fatores de risco, métodos diagnósticos, reposicionamento de fármacos, assim como o desenvolvimento de vacinas e soros para o manejo/tratamento da doença foram iniciadas, visando controlar o impacto na população e nos sistemas de saúde. Fato é que, a partir do alastramento de casos em todo o globo terrestre, foi possível perceber que o vírus SARS-CoV-2 pode afetar os indivíduos de forma variada.

Logo, tal patógeno 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. Estes por último incluem a asma e bronquite, além de pacientes com tuberculose, sendo fortes preditores ao desenvolvimento de formas graves da doença, à necessidade de hospitalização e desfechos desfavoráveis (Yang et al., 2019; Udwadia et al., 2020). Deste modo, o objetivo deste trabalho é realizar uma sistematização de informações, contextualizando de forma crítica a problemática central sobre a interação COVID-19/tuberculose, buscando analisar evidências descritas sobre o tema com ênfase em seus impactos diretos e indiretos.

2. Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, delimitada pela busca de artigos e outras bibliografias científicas nas plataformas eletrônicas *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *Scientific Electronic Library* (Scielo) e *Google Acadêmico*, buscando fundamentação teórica do tema: interação entre COVID-19 e tuberculose. Os descritores utilizados foram: tuberculose, COVID-19, impacto, coinfeção, histórico, epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, vacina e alterações clínico/laboratoriais, além das suas respectivas traduções para a língua inglesa. Foram utilizados métodos qualitativos, com o intuito de obter um apanhado de informações robusto de dados preferencialmente descritivos, onde a análise destes, interpretação e correlação de informações seguem uma linha crítica e indutiva (Pereira et al., 2018). Os trabalhos selecionados variam do período de 1994 a 2021, dos quais os materiais mais antigos foram utilizados para fundamentação e contextualização histórica. Sendo assim, os estudos que não apresentavam enfoque na temática escolhida foram desconsiderados.

3. Desenvolvimento

3.1 COVID-19 (SARS-CoV-2)

O vírus SARS-CoV-2 pertence a uma grande família viral, denominada como *Coronaviridae*. Os coronavírus são conhecidos desde a década de 1960, onde originalmente causavam quadros respiratórios semelhantes ao resfriado. Entretanto, em meados de 2003, representantes desta mesma família foram responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em um número relevante de indivíduos, considerada na época como uma doença emergente (Wu et al., 2020).

A COVID-19 possui apresentação clínica ampla, podendo variar desde uma infecção respiratória leve à aguda grave. Segundo Denis e colaboradores (2020), 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; de modo que, os sinais e sintomas mencionados em questão encontram-se em ordem de frequência (Denis et al., 2020).

Até o momento, as evidências obtidas indicam que a COVID-19 pode ser dividida em três estágios; estágio 1: período de incubação assintomático com ou sem detecção do vírus; estágio 2: período sintomático sem gravidade com carga viral em ascensão; estágio 3: quadro respiratório grave com alta carga viral (Wang et al., 2020). Neste último, há resposta imune intensa com subsequente dano e deterioração pulmonar, insuficiência respiratória com ou sem necessidade de ventilação mecânica e disfunção múltipla dos órgãos (Wang et al., 2019; Falasca et al., 2020; Lucas et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Neste âmbito, a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) possui grande importância, tendo função reguladora no sistema renina-angiotensina-aldosterona, enquanto o vírus SARS-CoV-2 utiliza a mesma enzima como receptor para propagação e infecção das células hospedeiras. Por sua vez, estes dois aspectos são relevantes, uma vez que tal enzima é encontrada principalmente nos pulmões, coração, rins, intestino e endotélio, expandindo o potencial de infecção viral e acometimento do organismo (Hikmet et al., 2020; Puellas et al., 2020; Zou et al., 2020).

Para mais, o surgimento de novas variantes e alterações antigênicas na proteína spike (S) de SARS-CoV-2 podem trazer consigo uma maior afinidade desta com os locais de ligação e acoplamento da ACE2, maximizando o potencial de transmissibilidade e apresentação clínica da doença. A partir do processo de infecção, as células hospedeiras produzem diretamente citocinas pró-inflamatórias, dentre estas o TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- α , TGF- β e entre outras (Vabret et al., 2020). De maneira específica, a via de sinalização por IL-6 causa o aumento de marcadores inflamatórios que podem ser detectados no soro, como: taxa de sedimentação eritrocitária; pró-calcitonina; proteína C-reativa (PCR); fibrinogênio; D-dímero; lactato desidrogenase; ferritina; assim como marcadores de estresse cardíaco (Gheblawi et al., 2020; Gupta et al., 2020; Vabret et al.,

2020). Além disso, foi relatado o aumento de angiotensina II, relacionada ao aumento de carga viral e conseqüentemente, à lesão pulmonar (Zhang et al., 2020; Liu et al., 2020).

Estudos demonstraram ainda que a perda ou a baixa regulação de ACE2 favorece o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda (Imai et al., 2005; Jia et al., 2016; Ye & Liu, 2020). Assim, a enzima conversora de angiotensina-2 pode impactar na suscetibilidade ao SARS-CoV-2, embora a disfunção da mesma também possa ser um ponto de influência para os casos graves de COVID-19.

A maioria dos casos pode ser diagnosticada por meio de testes rápidos, onde a atividade imunológica contra o vírus pode ser detectada por IgM, conhecida como anticorpo de fase aguda, logo após a janela imunológica de 3 a 6 dias; ou por IgG, em período de 8 dias (Li et al., 2020). Ademais, há igualmente a opção da técnica de RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase Transcriptase Reversa) para a detecção específica do material genético viral e o diagnóstico através da análise de sinais e sintomas, embora a maioria destes seja comum em outras síndromes respiratórias. Entretanto, existem manifestações únicas que permitem a diferenciação do quadro de COVID-19, como ageusia (perda do paladar) e anosmia (perda do olfato) (Udwadia et al., 2020). Outro ponto importante é que, a piora de prognóstico dos pacientes é passível de monitoração por tomografia computadorizada, a partir de imagens pulmonares semelhantes a “vidro fosco” (Guan et al., 2020).

Vale ressaltar que, em grande parcela dos casos graves e óbitos, comorbidades encontram-se presentes (Li et al., 2021). Estas incluem: hipertensão arterial (35,9%); diabetes mellitus (20,1%); seguidas por obesidade, malignidade, doença cardíaca e doença renal crônica (Li et al., 2021). Além disso, doenças pulmonares também são consideradas como fatores de risco em potencial para agravamento da doença e necessidade de hospitalização, como asma, bronquite, e pacientes com tuberculose (Yang et al., 2019; Udwadia et al., 2020; Li et al., 2021).

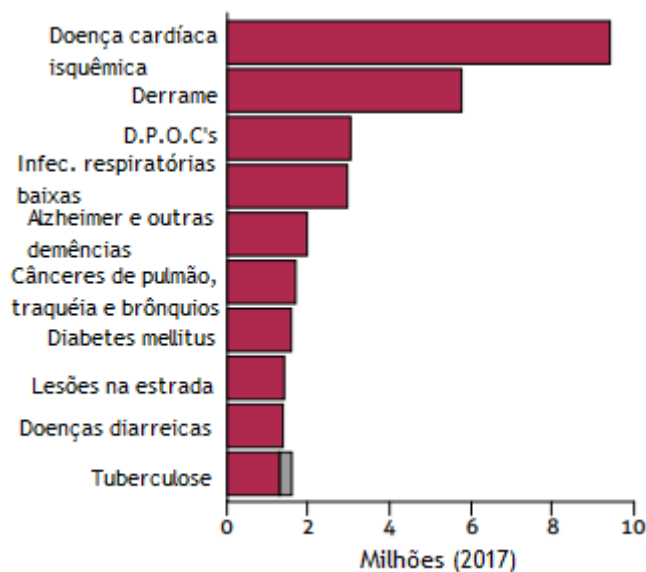
3.2 Tuberculose, uma chaga milenar

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa descrita entre as mais antigas da humanidade, sendo causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Sousa et al., 2020). A origem de tal patógeno é estimada em cerca de 3 milhões de anos, existindo descrições sugestivas da doença na Roma antiga, em trechos de livros hebraicos bíblicos, em ossos pré-históricos encontrados na Alemanha datados de 8.000 a.C e achados arqueológicos em múmias egípcias (Rosen, 1994).

Mesmo com presença marcante na antiguidade, a grande dispersão da tuberculose deu-se no período colonial, emergindo no século XVIII como uma grande epidemia que se manteve por mais de três séculos. Esta foi responsável por infectar aproximadamente 100% da população europeia, bem como causar a morte de 25% dos indivíduos adultos, sendo designada como “*a grande peste branca*” (Rosen, 1994; Daniel, 2006). Assim, as taxas de morbimortalidade por tuberculose em todo o mundo permaneceram altas até meados do século XX, onde em 1920, no Instituto Pasteur, Albert Calmette e Camille Guérin desenvolveram a primeira vacina contra a tuberculose, designada como BCG (bacille Calmette-Guérin) e sendo aprovada em 1921 para recém-nascidos. Por sua vez, nos anos de 1940-1950, houve o desenvolvimento dos primeiros métodos para o manejo e terapêutica da doença, o Ácido Paraminosalicílico e Tiossemicarbazona (Daniel, 2006). Neste mesmo tempo, houve a descoberta da Estreptomicina, e nos anos seguintes da Isoniazida e Rifampicina como drogas eficazes ao combate da tuberculose (Daniel, 2006).

No entanto, atualmente, tal quadro ainda se mostra como grande problema de saúde pública mundial, devido à sua ampla dispersão geográfica, emergência de cepas multirresistentes, coinfeção com o vírus HIV e por ser um fator relevante de morbimortalidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2019), em 2017 a tuberculose foi considerada a décima maior causa de óbitos a nível mundial (Gráfico 1).

Gráfico 1: Principais causas de morte em todo o mundo em 2017. *Mortes por tuberculose entre pessoas HIV positivas estão representadas em cinza.



Fonte: Modificada e adaptada de Who (2019).

Além disso, no âmbito global, cerca de 10 milhões de indivíduos adoeceram com tuberculose em 2018. Ainda no mesmo ano, tal doença foi considerada a principal razão de morte por apenas um agente infeccioso, com respectivamente 1,2 milhão de óbitos (Who, 2019). Assim, nota-se que a tuberculose continua a assombrar a humanidade, desde a antiguidade até os dias atuais.

Tal enfermidade possui como característica notória 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 (TBEP) (Ferri et al., 2014). As manifestações clínicas geralmente apresentadas são: tosse persistente seca ou com expectoração por mais de três semanas, hemoptise, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (Andrade Júnior et al., 2020).

O diagnóstico laboratorial dos casos é realizado majoritariamente 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. Além disso, atualmente ainda 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, permitindo um resultado mais célere.

É importante lembrar que, dos indivíduos expostos a *M. tuberculosis* apenas 5 a 15% desenvolvem a forma ativa da doença (Guinn & Rubin, 2017). Porém, muitos podem possuir um déficit imunológico frente a antígenos específicos do patógeno, favorecendo a proliferação acelerada do mesmo, e assim levando à instalação/manifestação da doença. Logo, pode-se dizer que o desenvolvimento da doença está diretamente associado à carga infectante e características bacterianas, como a virulência da cepa, além das reações de hipersensibilidade que podem ser desenvolvidas pelo hospedeiro (Churchyard et al., 2017).

Neste contexto, alguns fatores podem predispor um indivíduo a manifestar a forma ativa da doença e/ou intensificar a gravidade da mesma. Dentre estes, estão inclusos o envelhecimento, desordens hormonais, coinfeção pelo vírus HIV, privação de liberdade e pobreza extrema, envolvendo condições sociais atreladas à qualidade de vida e à alterações na resposta

imune (Craig et al., 2014; Who, 2019). Como adendo, atualmente, um novo fator de risco em potencial emergiu perante a sociedade, respectivamente o vírus SARS-CoV-2, causador da pandemia COVID-19.

3.3 Vacina BCG: proteção definitiva contra tuberculose e reflexo na COVID-19?

Anos pós a aprovação da vacina BCG, em 1930, foram iniciados os ensaios clínicos para avaliação da eficácia e proteção pela primeira dose do imunizante. Assim, devido aos resultados positivos obtidos no fim da década de 40, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) estimularam campanhas de vacinação em massa a nível mundial. Estima-se que cerca de 1,5 bilhão de indivíduos foram vacinados entre os anos de 1948 e 1974 (Who, 2005). Já em 1974, a OMS lançou o programa expandido de imunização contra a tuberculose. Vale ressaltar que, o potencial protetor da vacina BCG já foi descrito em outras infecções causadas por micobactérias, como a hanseníase, úlcera buruli e linfadenite micobacteriana (Gomes et al., 2019).

Desta forma, em decorrência do cenário da tuberculose no século XX, a vacina BCG foi recomendada devido ao seu efeito protetor parcial contra a forma ativa da doença. Tal estratégia de imunoprevenção induz a resposta denominada “imunidade treinada”, assim como proteção inespecífica contra a infecção, por meio da reprogramação epigenética das células que constituem a imunidade inata (Kleinnijhuis et al., 2015; Zimmermann & Curtis, 2018). A partir da vacina, é estimulado o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por células NK, em resposta às micobactérias e patógenos não relacionados, gerando um efeito semelhante à memória chamado de imunidade heteróloga inespecífica (Zimmermann & Curtis, 2018). No entanto, sua eficácia já se mostrou maior contra as formas meníngea e disseminadas da doença em crianças, como a tuberculose miliar, do que para a forma pulmonar em adultos (Awasthi & Moin, 1999; Trunz et al., 2006).

Assim, em indivíduos adultos, a proteção reduzida contra a tuberculose pulmonar pode impactar no controle da doença, uma vez que esta é a maior fonte de disseminação e transmissão de *M. tuberculosis*. Em contrapartida, pela grande maioria da população apresentar resposta imunológica eficiente, a instalação da infecção é suprimida, não havendo desenvolvimento da tuberculose ativa. Fato é que, existem controvérsias se a vacina BCG confere imunidade protetora ao longo da vida, de modo que há um debate intenso e contínuo associado à estratégia de re-vacinação após a infância, especificamente na passagem da adolescência para a vida adulta (Mangtani et al., 2014).

Por outro lado, a BCG já demonstrou grande importância como fortificação para o sistema imunológico em geral. Em revisão sistemática realizada pelo Grupo Consultivo Especial da OMS observou-se que, a vacinação BCG neonatal está atrelada à redução na mortalidade de 30% por todas as causas (Zimmermann et al., 2018). Para mais, o efeito benéfico da BCG sobre as respostas de outras vacinas também foi relatado (Higgins et al., 2016). Outro ponto importante a ser destacado é que, linhas de evidência em estudos experimentais com camundongos indicam que a vacina BCG gera efeito protetor contra patógenos virais (Kleinnijhuis et al., 2014). Logo, tal fato pode ser de grande relevância na atualidade, devido à pandemia de COVID-19.

Neste contexto, um estudo observacional destacou que o impacto causado pela COVID-19 é heterogêneo entre os países. Isto por sua vez atribui-se a diferenças em normas culturais, esforços de mitigação e principalmente, infraestrutura de saúde. Sendo assim, propuseram que a heterogeneidade do impacto da COVID-19 poderia ser explicada em parte pelas distintas políticas nacionais atreladas à vacinação infantil de BCG, uma vez que esta tem sido relatada amplamente na proteção contra infecções respiratórias (Miller et al., 2020). Foi comparado um grande número de políticas de vacinação BCG dos países associando-as com a morbimortalidade por COVID-19, e descobriram que, os locais sem políticas universais de vacinação como Itália, Países baixos e EUA, vêm sendo mais afetados quando comparados a países com políticas universais de vacinação BCG implantadas de longa data (Miller et al., 2020). Além disso, países que possuem a implementação tardia da vacinação BCG como o Irã (1984), apresentaram mortalidade elevada (Miller et al., 2020).

É preciso ressaltar que, a vacina não gera proteção específica contra o SARS-CoV-2, mas fortifica o sistema imunológico, podendo levar à maior proteção e, assim, a uma infecção mais branda pelo vírus. Especificamente na COVID-19, muitos indivíduos sofrem com a resposta imunológica exacerbada, levando à produção desordenada de citocinas e proteínas pró-inflamatórias, evento conhecido como “Cytokine Storm” (tempestade de citocinas) (Vabret et al., 2020; Pathangey et al., 2021). Neste âmbito, a vacina BCG pode auxiliar a orquestrar de maneira mais eficiente a resposta inflamatória e evitando uma atividade imunológica descontrolada, de modo que a morbimortalidade reduzida torna a vacina BCG uma possível ferramenta no combate à COVID-19 (Athikarisamy, 2020; Miller et al., 2020; Desouky, 2021).

3.4 COVID-19/tuberculose: panorama atual

Durante as epidemias da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) ocorridas no passado, poucos quadros de coinfeção/interação relacionados à *M. tuberculosis* foram relatados (Wong et al., 2004; Alfaraj et al., 2017). Todavia, no cenário pandêmico atual, a OMS e outras instituições emitiram inúmeros documentos relacionados a analogias, diferenças e interações entre SARS-CoV-2 e *M. tuberculosis*. Estes visavam reduzir o impacto da pandemia COVID-19 em indivíduos com tuberculose ativa, assim como nos serviços de controle à doença (Togun et al., 2020; Who, 2020; Wingfield et al., 2020).

Portadores de tuberculose não só apresentam mais chances de serem infectados pelo vírus SARS-CoV-2, mas têm maior probabilidade de apresentar quadros adversos pós-infecção (Udwadia et al., 2020). É muito importante destacar que, ambas as doenças compartilham características sociais de transmissão e prevalência, como: locais em que há aglomerações, a própria pobreza, além de algumas similitudes no âmbito biológico, com relação à apresentação clínica (Udwadia et al., 2020; Who, 2020).

Associado à aglomeração, um grupo de grande preocupação é a população privada de liberdade, principalmente no Brasil. A superlotação exponencial de instituições, com indivíduos em espaços desumanos e com uma taxa acima de 1,5 sujeitos por vaga prisional acaba por transformar-se em risco alarmante à saúde de tais indivíduos. Tal fato não está apenas atrelado à disseminação da tuberculose, mas também devido à pandemia de COVID-19, que vem cobrindo o mundo em trevas. Segundo o Departamento Penitenciário Nacional (2017), mais de 726 mil pessoas encontravam-se encarceradas. Deste modo, este valor levou o Brasil até o terceiro lugar no ranking mundial de maiores populações prisionais. Ainda nesse sentido, outras condições também guardam importância na relação entre tuberculose e COVID-19, como os processos de favelização e pessoas em situação de rua.

Assim, ambas as doenças são grande preocupação à saúde pública mundial, além de possuírem semelhanças e diferenças. Embora as duas infecções sejam transmitidas de forma praticamente idêntica, na tuberculose, é preciso um contato mais prolongado com o potencial transmissor para disseminação da doença, ao contrário do vírus SARS-CoV-2, que possui uma transmissibilidade elevada e de maior facilidade (Udwadia et al., 2020; To et al., 2020).

Ambas as doenças partilham três sintomas principais entre si, respectivamente: tosse, febre e falta de ar. Todavia, à medida que o conhecimento científico sobre os acometimentos associados à COVID-19 aumenta, percebe-se que além do trato respiratório, outros sistemas e órgãos podem ser prejudicados, característica semelhante à presente nas formas extrapulmonares da tuberculose, embora existam manifestações únicas e que permitem diferenciação, como anosmia (perda do olfato) e ageusia (perda do paladar) (Udwadia et al., 2020).

Pode-se dizer que, a diferença mais perceptível entre tuberculose e COVID-19 encontra-se no início e progressão da infecção. Inversamente ao quadro causado pelo SARS-CoV-2, os sintomas da tuberculose quando apresentados, possuem desenrolar gradual e tendem a evoluir ao longo de semanas ou até mesmo meses. Em contrapartida, na COVID-19 a sintomática se estabelece em média 5 dias após exposição (Udwadia et al., 2020; To et al., 2020). Para além disso, outra forma

de distinção entre os dois quadros é que, o vírus pode ser transmitido através de um indivíduo totalmente assintomático e aparência saudável, o que não ocorre na tuberculose, já que os potenciais transmissores, designados como bacilíferos, apresentam-se sempre com sintomas e indisposição (Udwadia et al., 2020; To et al., 2020).

Como adendo, na tuberculose a carga bacilar se eleva no período de semanas a meses nos casos ativos da doença, enquanto a carga viral nos casos de COVID-19 tem seu ápice em dias (Udwadia et al., 2020; To et al., 2020).

3.5 Interação SARS-CoV-2/*M. tuberculosis* e seus impactos

Sugere-se que, a correlação entre COVID-19 e tuberculose seja uma via de mão dupla, embora poucas evidências estejam disponíveis sobre a interação de SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*. Entretanto, acredita-se que a supressão imunológica interina induzida pela tuberculose pode aumentar a suscetibilidade dos indivíduos à COVID-19.

Um estudo realizado em Wuhan, na China, relatou que 76% de 522 pacientes com COVID-19 apresentaram diminuição significativa de linfócitos T. Assim, constatou-se que as contagens de TCD4+ e TCD8+ foram reduzidas de forma severa, enquanto as células T sobreviventes demonstravam uma espécie de “exaustão funcional” (Diao et al., 2019). Deste modo, o quadro de depleção e disfunção de células T pode aumentar as chances do desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes com a forma latente da doença, assim como abrir uma brecha para a instalação da tuberculose por infecção primária (Diao et al., 2019; Udwadia et al., 2020). Além disso, possíveis sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem aumentar as chances do desenvolvimento de tuberculose posteriormente (Tamuzi et al., 2020).

Além disso, estudo realizado com 90 pacientes que tiveram pneumonia por COVID-19, tomografias sucessivas mostraram que 94% destes apresentavam anormalidades substanciais leves e/ou residuais na última tomografia computadorizada (Wang et al., 2019). Desta maneira, embora um maior monitoramento seja necessário, tais achados clínicos apontam que a maioria dos pacientes pode apresentar fibrose residual. Até o presente momento, na maioria das autópsias realizadas, relatadas e publicadas, o achado pulmonar mais encontrado nos falecidos em decorrência da COVID-19 é designado como dano alveolar difuso (DAD). Este é um padrão de lesão tecidual pulmonar observado na Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Logo, o quadro de fibrose pulmonar pós COVID-19, sobreposta à fibrose causada pela tuberculose pulmonar pode culminar em incapacidade respiratória ainda mais grave (WANG et al., 2019).

Ademais, danos nos pulmões e tecidos, que podem ocorrer por hipóxia na tuberculose, foram igualmente relatados como sequelas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2, assim como embolia pulmonar e trombose (Falasca et al., 2020; Raman et al., 2020).

Desta forma, é grande a probabilidade de que o quadro de COVID-19 cause impactos diretos e indiretos nos indivíduos com tuberculose. Com relação aos efeitos diretos, a grande parcela dos pacientes que apresentam a doença ou se recuperaram da mesma, possuem a função pulmonar prejudicada, como lesões fibróticas no tecido pulmonar. Estas lesões são provenientes da formação dos granulomas, característica marcante na tuberculose (Dheda et al., 2016). Deste modo, o impacto da COVID-19 nestes indivíduos pode ser devastador. Estima-se que mais de 50% de todos os remanescentes de tuberculose tenham algum tipo de disfunção pulmonar persistente, seja restritiva e/ou obstrutiva, deixando assim milhões de sujeitos potencialmente vulneráveis à infecção por SARS-CoV-2 (Udwadia et al., 2020).

Por outro lado, por ser o vírus da COVID-19 um agente infeccioso novo, ainda não há como afirmar e estabelecer as consequências a longo prazo da atual pandemia. Entretanto, é provável que uma taxa significativa dos indivíduos infectados pelo vírus possa desenvolver graus variáveis ou até mesmo letais de fibrose pulmonar (Udwadia et al., 2020).

Indivíduos com COVID-19 e tuberculose podem ter mais chances de piora e óbito, quando comparados a pacientes que apresentam apenas COVID-19 (Motta et al., 2020; Sy et al., 2020; Tadolini et al., 2020). Um estudo apontou que o risco de morte foi 2,17 vezes maior em pacientes com tuberculose/COVID-19 do que em indivíduos somente com COVID-19 (Sy et

al., 2020). Além disso, neste mesmo estudo foi demonstrado que pacientes com as duas doenças possuem 25% menos chances de recuperação (Sy et al., 2020).

Há ainda possíveis efeitos indiretos relacionados à pandemia atual, que são preocupantes no cenário mundial da tuberculose, como dificuldade de acesso a serviços de tratamento e diagnóstico da doença. Sendo assim, aumentam as chances de uma terapêutica irregular, interrompida e não supervisionada, pontos-chaves para o fracasso do tratamento e desenvolvimento de resistência bacteriana (Glaziou, 2020). Além disso, outro efeito relevante é diminuição das taxas de notificação. Tal fato pode ser influenciado por diversos aspectos, como: atrasos na entrada de dados no sistema de vigilância da tuberculose dos países; redução do atendimento nos serviços de saúde; e redução nos testes de detecção da tuberculose, uma vez que no cenário atual, recomenda-se o distanciamento social e inúmeros sujeitos evitam sair de seus lares em busca de atendimento médico (Glaziou, 2020).

Certamente, as consequências da pandemia COVID-19 tendem a deixar um impacto relevante e duradouro no diagnóstico e controle da tuberculose mundial, levando a um número adicional aproximado 6,3 milhões de casos de tuberculose entre 2020 e 2025, assim como 1,4 milhão de mortes a mais pela doença durante este mesmo período. Fato é que, novas estratégias precisarão ser criadas e implementadas com urgência, ou então as metas de controle da tuberculose estabelecidas podem ser atrasadas em até 5/8 anos (Stop TB Partnership, 2020).

4. Considerações Finais

Levando em consideração que, tanto a tuberculose quanto a COVID-19 são dois grandes desafios para a saúde pública mundial e principalmente para o Brasil, estratégias são necessárias para o controle/manejo de ambas as doenças, objetivando suprimir o impacto destas na população. De maneira geral, 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 (Echeverría et al., 2020). Assim, 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 tuberculose.

No entanto, para que tais fatos possam se concretizar, 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 (Echeverría et al., 2020; Loveday et al., 2020). Além disso, o cenário pandêmico atual vem mostrando e exigindo a necessidade de ferramentas virtuais para o controle/manejo da tuberculose e COVID-19 no ambiente domiciliar. Isto por sua vez pode auxiliar no aumento da adesão ao tratamento da tuberculose, além de ser um ponto de apoio para o diagnóstico da COVID-19.

Sendo assim, é possível concluir que a pandemia de COVID-19 vem afetando todo o planeta, desde indivíduos saudáveis, populações de risco e os próprios sistemas de saúde. Neste contexto, 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 eficiente de ambas as doenças são de grande urgência. Todavia, o conhecimento sobre a temática 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.

Referências

Alfaraj, S. H., Al-Tawfiq, J. A., Altuwaijri, T. A., & Memish, Z. A. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus and pulmonary tuberculosis coinfection: Implications for infection control. *American Journal of Infection Control*, 46(2), 165-168. Doi: 10.1016/j.ajic.2017.08.010.

- Athikarisamy, S. E. (2020). *Does BCG bolster one's immunity against COVID-19?* Retrieved aug 19, 2021, <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/r-4>.
- Awasthi, S., & Moin, S. (1999). Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatr*, 36, 455–460.
- Andrade Júnior, F. P. de, Silva Neta, M. das N., Silva, K. S. da, Moraes, G. F. Q., Teixeira, A. P. de C., Lima, I. O., & Lima, E. de O. (2020). Antituberculosis in pregnancy: a review. *Research, Society and Development*, 9(6), e118963714. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3714>.
- Brasil. (2017). Departamento Penitenciário Nacional. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias: INFOPEN. <<https://www.gov.br/depen/pt-br/sisdepen/mais-informacoes/relatorios-infopen/relatorios-sinteticos/infopen-jun-2017.pdf>>.
- Churchyard, G., et al. (2017). What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of Infectious Diseases*. 216(6), 629-635. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>.
- Craig, G. M., Joly L. M., & Zumla, A. (2014). Complexbut coping: experience of symptoms of tuberculosis and health care seeking behaviours - a qualitative interview study of urban risk groups. London. UK. *BMC Public Health*, 14(618), 1-9.
- Daniel, T. M. (2006). Captain of Death: The story of tuberculosis. New York. University of Rochester Press.
- 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.
- Desouky, E. (2020). BCG versus COVID-19: impact on urology. *World Journal of Urology*, 39, 823–827. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03251-7>.
- Dheda, K., Third, C., Third, B., & Maartens, G. (2016). Tuberculosis. *The Lancet*, 387(10024), 1211-1226. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00151-8).
- Diao, B., Wang, C., TAN, Y., et al. (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 11(827). Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
- Echeverría, G., Espinoza, W., & de Waard, J. H. (2020). How TB and COVID-19 compare: an opportunity to integrate both control programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*, 24(9), 971-974. Doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0417>.
- Falasca, L., Nardacci, R., Colombo, D., Lalle, E., Di Caro, A., Nicastrì, E., et al. (2020). Post mortem Findings in Italian Patients With COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases With and Without Comorbidities. *J Infect Dis*, 222(11), 1807-1815. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa578>.
- Ferri, A. O., Aguiar, B., Wilhelm, C. M., et al. (2014). Diagnóstico da Tuberculose: uma revisão. Novo Hamburgo. *Revista Liberato*, 15(4), 105-212.
- Garrido, R. G., & Garrido, F. S. R. G. (2020). COVID-19: Um Panorama com Ênfase em Medidas Restritivas de Contato Interpessoal. *Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente*, 8(2), 127-141. Doi: <https://doi.org/10.17564/2316-3798.2020v8n2p127-141>.
- Ghblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. *Circ Res*, 126, 1456–1474. Doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- Glaziou, P. (2020). Predicted Impact of the COVID-19 Pandemic on Global Tuberculosis Deaths. medRxiv. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>.
- Gomes, R. R., Antunes, D. E., Dos Santos, D. F., Sabino, E. F. P., Oliveira, D. B., & Goulart, I. M. B. (2019). BCG vaccine and leprosy household contacts: protective effect and probability to becoming sick during follow-up. *Vaccine*, 37, 6510–6517. Doi:10.1016/j.vaccine.2019.08.067.
- Guan, W. J., et al. (2020). China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382, 1708-1720. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Guinn, K. M., & Rubin, E. J. (2017). Tuberculosis: Just the FAQs. *mBio*, 8(6), e01910-17. Doi: 10.1128/mBio.01910-17.
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*, 26, 1017–1032. Doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Higgins, J. P., Soares-Weiser, K., López-López, J. A., Kakourou, A. et al. (2016). Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*, 355, i5170. Doi:10.1136/bmj.i5170.
- Hikmet, F., Mear, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlen M., & Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*, 16, e9610. Doi: <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>.
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., et al. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436, 112– 116. Doi: 10.1038/nature03712.
- Jia, H. (2016). Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock*, 46, 239–248. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000633.
- Kleinnijenhuis, J., Quintin, J., Preijers, F., Joosten, L. A., et al. (2014). BCG induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*, 155, 213–219. Doi: 10.1016/j.clim.2014.10.005.
- Kleinnijenhuis, J., Van Crevel, R., & Netea, M. G. (2015). Trained immunity: consequences for the heterologous effects of BCG vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 109, 29–35. Doi: 10.1093/trstmh/tru168.

- Li, Z., et al. (2020). Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*, 92(9), 1518-1524. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>.
- Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., et al. (2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*, 93, 1449- 1458. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>.
- Liu, Y., et al. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 63(3), 364-374. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
- Loveday, M., Cox, H., Evans, D., Furin, J., Ndjeka, N., Osman, M., et al. (2020). Opportunities from a new disease for an old threat: Extending COVID-19 effort to address tuberculosis in South Africa. *S Afr Med J*, 110(12), 1160-1167. Doi: <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i12.15126>.
- Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*, 14(1), 69-71. Doi: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., et al. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463-469. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>.
- Mangtani, P., Abubakar, I., Ariti, C., Beynon, R., Pimpin, L., et al. (2014). Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 58, 470–80. Doi: 10.1093/cid/cit790.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immune suppression. *Lancet*, 395(10229), 1033-1034. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Miller, A., Reandelar, M. J., Fasciglione, K., et al. (2020). Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.
- Motta, I., Centis, R., D'Ambrosio, L., García-García, J. M., Goletti, D., Gualano, G., et al. (2020). Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*, 26(4), 233-240. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>.
- Pathangey, E., et al. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 320(3), 303-330. Doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00259.2020>.
- Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Puelles, V. G., Lutgehetmann, M. E., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., et al. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 383, 590–592. Doi: 10.1056/NEJMc2011400.
- Raman, B., Cassar, M. P., Tunnicliffe, E. M., Filippini, N., Griffanti, L., Falvaro-Almagro, F., et al. (2020). Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *medRxiv*. Doi: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.15.20205054>, 2020.10.15.20205054.
- Rosen, G. (1994). *Uma história da Saúde Pública*. São Paulo: Hucitec.
- 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>.
- Stop TB Partnership. (2020). The Potential Impact of the COVID-19 Response On Tuberculosis In High-Burden Countries: A Modelling Analysis. In collaboration with Imperial College, Avenir Health, Johns Hopkins University and USAID. Available in: <https://www.stoptb.org/assets/documents/news/Modeling%20Report_1%20May%202020_FINAL.pdf>.
- Sy, K. T. L., Haw, N. J. L., & Uy, J. (2020). Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis*, 52(12), 902-907. Doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1806353>.
- Tadolini, M., Codecasa, L. R., García-García, J. M., Blanc, F. X., Borisov, S., Alffenaar, J. W., et al. (2020). Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 coinfection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*, 56(1), 2001398. Doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.
- Tamuzi, J. L., Ayele, B. T., Shumba, C. S., Adetokunboh, O. O., Uwimana-Nicol, J., Haile, Z. T., et al. (2020). Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis*, 20(744), 1-18. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>.
- Tan, W., et al. (2020). A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*. 2(4), 61-62. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., et al. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 20, 565-574. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
- Togun, T., Kampmann, B., Stoker, N. G., & Lipman, M. (2020). Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 19(21), 1-6. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>.
- Trunz, B. B., Fine, P., & Dye, C. (2006). Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 367, 1173–1180. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68507-3.
- Udwadia, Z. F., Vora, A., Tripathi, A. R., Malu, K. N., Lange, C., & Raju, R. S. (2020). COVID-19 – Tuberculosis interactions: When dark forces collide. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(4), 155-162. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.003>.
- Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., et al. (2020). Immunology of COVID-19: current state of the Science. *Immunity*, 52, 910–941. Doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.

- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. Doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Wang, Y., Dong, C., Hu, Y., et al. (2020). Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*, 296(2), 55-64. Doi: [10.1148/radiol.2020200843](http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200843).
- Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71(15), 769-777. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa272>.
- Wingfield, T., Cuevas, L. E., MacPherson, P., Millington, K. A., & Squire, S. B. (2020). Tackling two pandemics: a plea on World Tuberculosis Day. *Lancet Respir Med*, 8(6), 536-538. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30151-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30151-X).
- Wong, C. Y., Wong, K. Y., Law, T. S., Shum, T. T., Li, Y. K., & Pang, W. K. (2004). Tuberculosis in a SARS outbreak. *J Chin Med Assoc*, 67(11), 579-582.
- Who. (2020). *COVID-19: Considerations for tuberculosis (TB) care*. Retrieved 9 Aug, 2021, from <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf>.
- Who. (2020). *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. Retrieved 10 Aug, 2021, from <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>.
- Who. (2005). *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. Retrieved 6 Aug, 2021, from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/9241562919_eng.pdf.
- Who. (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*. Retrieved 10 Aug, 2021, from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
- Who. (2020). *Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19)*. Retrieved 10 Aug, 2021, from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- Who. (2020). *Statement on the second meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)*. Retrieved 11 Aug, 2021, from [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- 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).
- 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>.
- Ye, R., & Liu, Z. (2020). ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway. *Exp Mol Pathol*, 113, 104350. Doi: [10.1016/j.yexmp.2019.104350](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104350).
- Zhang, W., et al. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 386-389. Doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
- Zimmermann, P., & Curtis, N. (2018). The influence of BCG on vaccine responses - a systematic review. *Expert Rev Vaccines*, 17, 547-554. Doi: [10.1080/14760584.2018.1483727](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1483727).
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 14, 185-192. Doi: [10.1007/s11684-020-0754-0](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0).