

Tuberculose droga-resistente e COVID-19: revisão de escopo de uma nova ameaça à resistência microbiana a medicamentos

Drug-Resistant Tuberculosis and COVID-19: A Scoping Review on a New Threat to Antimicrobial Resistance
Tuberculosis Resistente a Medicamentos y COVID-19: Una Revisión de Alcance de una Nueva Amenaza a la Resistencia Antimicrobiana

Beibilene Perlato Melo da Silva¹
ORCID: 0000-0003-0460-5819

Anelisa Soares de Almeida¹
ORCID: 0000-0002-4969-4555

Matheus Gabriel de Melo Sérgio¹
ORCID: 0000-0002-5735-3398

Thamires Carraro Gatto¹
ORCID: 0000-0002-4667-8111

Vinícius Paglione Carasek¹
ORCID: 0000-0002-9255-0338

Mellina Yamamura¹
ORCID: 0000-0001-5228-8788

¹Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, São Paulo, Brasil.

Como citar este artigo:

Silva BPM, Almeida AS, Sérgio MGM, Gatto TC, Carasek VP, Yamamura M. Drug-Resistant Tuberculosis and COVID-19: A Scoping Review on a New Threat to Antimicrobial Resistance. Rev Bras Enferm. 2023;76(Suppl 1):e20220803. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0803pt>

Autor Correspondente:

Beibilene Perlato Melo da Silva
E-mail: beibilene@estudante.ufscar.br



EDITOR CHEFE: Dulce Barbosa
EDITOR ASSOCIADO: Luís Carlos Lopes Júnior

Submissão: 17-02-2023 **Aprovação:** 14-08-2023

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da COVID-19 na morbimortalidade associada à tuberculose resistente a medicamentos (DR-TB). **Métodos:** Realizou-se uma revisão abrangente de artigos publicados em bases de dados internacionais a partir de dezembro de 2019. As evidências foram apresentadas de maneira narrativa, com o suporte de tabelas, diagramas e um mapa elaborado no software ArcGIS. **Resultados:** Foram selecionados 35 estudos que destacaram as consequências significativas da COVID-19 nos avanços no tratamento da TB e da DR-TB. Quatro áreas temáticas foram identificadas: "Aspectos clínicos e epidemiológicos da interação entre COVID-19 e DR-TB"; "Gestão de recursos físicos e da equipe"; "Desafios e circunstâncias" e "Perspectivas e potencialidades". **Conclusões:** Este estudo evidenciou que a pandemia de COVID-19 teve um impacto negativo significativo na progressão do controle de uma doença ancestral como a TB, especialmente no contexto da morbimortalidade por DR-TB. **Descritores:** Tuberculose; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Tuberculose Extensivamente Resistente a Medicamentos; Resistência Microbiana a Medicamentos; COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of COVID-19 on the morbidity and mortality associated with drug-resistant tuberculosis (DR-TB). **Methods:** A comprehensive review of articles published in international databases since December 2019 was conducted. The findings are presented in a narrative format, supplemented with tables, diagrams, and a map created using ArcGIS software. **Results:** Thirty-five studies were selected, highlighting the significant consequences of COVID-19 on TB and DR-TB treatment progress. Four main thematic areas were identified: Clinical and epidemiological aspects of the interaction between COVID-19 and DR-TB; Management of physical resources and the team; Challenges and circumstances; Perspectives and possibilities. **Conclusions:** This study revealed that the COVID-19 pandemic significantly negatively impacted the control of long-standing diseases like TB, particularly in the context of morbidity and mortality related to DR-TB.

Descriptors: Tuberculosis; Multidrug-Resistant Tuberculosis; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Microbial Drug Resistance; COVID-19.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de COVID-19 en la morbilidad y mortalidad asociada con la tuberculosis resistente a medicamentos (DR-TB). **Métodos:** Se realizó una revisión integral de artículos publicados en bases de datos internacionales desde diciembre de 2019. Los hallazgos se presentaron de forma narrativa, complementados con tablas, diagramas y un mapa creado con el software ArcGIS. **Resultados:** Se seleccionaron 35 estudios que destacaron las consecuencias significativas de COVID-19 en el progreso del tratamiento de la TB y la DR-TB. Se identificaron cuatro áreas temáticas principales: "Aspectos clínicos y epidemiológicos de la interacción entre COVID-19 y DR-TB"; "Gestión de recursos físicos y del equipo"; "Desafíos y circunstancias" y "Perspectivas y posibilidades". **Conclusiones:** Este estudio reveló que la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto negativo significativo en el progreso del control de enfermedades antiguas como la TB, especialmente en el contexto de la morbilidad y mortalidad relacionada con la DR-TB.

Descriptor: Tuberculosis; Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos; Tuberculosis Extensivamente Resistente a Drogas; Farmacorresistencia Microbiana; COVID-19.

INTRODUÇÃO

No presente contexto da pandemia da COVID-19, muitos desafios surgem e ainda persistem na saúde pública mundial, principalmente devido à dimensão que tal situação tomou. Em 11 de março de 2020, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 passou a ser considerada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde devido à alta taxa de contágio⁽¹⁾.

Uma das grandes problemáticas que surgiram junto com a pandemia foi a associação entre a COVID-19 e outras enfermidades que já eram um problema de saúde pública. É o caso da associação entre a COVID-19 e a tuberculose (TB), especialmente a tuberculose resistente a drogas (DR-TB), que é a resistência medicamentosa do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas usadas no tratamento da TB, ameaçando todo o investimento no controle da doença em nível global. Esta pode ser classificada de acordo com o tipo de medicamento ao qual é resistente, sendo a tuberculose resistente à rifampicina (TB-RR) aquela em que há resistência à rifampicina; a tuberculose multirresistente a drogas (MDR-TB) aquela que apresenta resistência à rifampicina e isoniazida concomitantemente; e a tuberculose extensivamente resistente a drogas (XDR-TB) aquela em que existe resistência adicional a uma fluoroquinolona e uma droga injetável de segunda linha⁽²⁻⁵⁾.

A TB é uma doença que apresenta sinais e sintomas muito semelhantes aos da COVID-19, o que torna difícil o diagnóstico diferencial, além da possibilidade de ambas as doenças estarem presentes concomitantemente. Um estudo desenvolvido na África do Sul sugere que os resultados da infecção por SARS-CoV-2 são piores para pacientes co-infectados com TB e MDR-TB, uma combinação que pode ser fatal devido à gravidade dessas patologias. Outro ponto é o fato de a TB ser agravada por sua relação com as condições socioeconômicas e com a vulnerabilidade social, que a pandemia da COVID-19 impactou. Além disso, esta aumentou a sobrecarga já existente do sistema de saúde, o que interferiu diretamente na prevenção, no diagnóstico e no tratamento da TB⁽⁴⁻⁹⁾.

Diante do contexto pandêmico, as evidências demonstraram que a pandemia influenciou fortemente na redução da adesão dos pacientes ao tratamento da TB, tanto pelo isolamento social quanto pelo medo de se expor e frequentar lugares públicos, diminuindo assim o acesso aos medicamentos e ao tratamento adequado^(5,10-11).

Além dessa dificuldade de acesso, a pandemia trouxe um impacto negativo na economia, o que gerou desemprego e agravou a questão da pobreza, resultando em piores indicadores de iniquidade em saúde e nos determinantes sociais, provocando um possível aumento dos casos de TB e disseminação da MDR-TB em todo o mundo, uma condição perfeita para o surgimento de resistência a medicamentos, levando a comorbidades pulmonares que resultam em maus desfechos no tratamento desses pacientes quando ocorre a COVID-19⁽⁷⁻⁹⁾.

Estimativas apontam que, nos próximos 35 anos, a DR-TB matará cerca de 75 milhões de pessoas, com um custo de US\$ 16,7 trilhões para a economia global. Em um relatório da Stop TB Partnership, publicado em parceria com o *Imperial College, Avenir Health, Johns Hopkins University e United States Agency for International Development*, sugere-se que os esforços contra a tuberculose podem retroceder ainda mais durante a pandemia de COVID-19,

com estimativa de um aumento de 6,3 milhões de casos novos de TB e um aumento de 1,4 milhão nas mortes por TB em todo o mundo entre 2020 e 2025. Isso ocorre devido à falta de recursos e ao confinamento forçado em áreas endêmicas de TB durante a pandemia^(4,12-14). Portanto, pesquisas que têm como objetivo o estudo das áreas onde coexistem populações vulneráveis e essas doenças têm um enorme valor científico, principalmente por auxiliarem em ações de planejamento que possibilitam o combate e o controle dessas doenças e de seus impactos na saúde.

OBJETIVO

Avaliar o impacto da COVID-19 na morbimortalidade associada à tuberculose resistente a medicamentos (DR-TB).

MÉTODOS

Delineamento da pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de síntese de conhecimento que seguiu o modelo da abordagem metodológica do *Instituto Joanna Briggs (JBI)*, por meio do protocolo de revisão de escopo, que é útil para examinar evidências emergentes sobre um determinado assunto⁽¹⁵⁾. A realização de uma revisão de escopo se justifica pelo fato de identificar os tipos de evidência disponíveis em um determinado campo, com o objetivo de detectar e analisar lacunas de conhecimento, esclarecer os principais conceitos ou definições na literatura, examinar como a pesquisa é conduzida sobre um determinado tópico ou campo e perceber as principais características ou fatores relacionados a um conceito⁽¹⁶⁾. Diferentemente de outros estudos metodológicos, a revisão de escopo não pretende, em sua essência, desenvolver uma análise da qualidade metodológica dos estudos selecionados ou encontrar as melhores evidências científicas, mas, sim, mapear as evidências científicas existentes sobre um determinado assunto ou evento⁽¹⁷⁾.

Protocolo de procedimentos que foram adotados

Considerando o contexto precedente à pandemia e de grande vulnerabilidade para determinadas populações, este estudo buscou mapear as evidências científicas que viessem responder à questão norteadora: Qual a magnitude da COVID-19 no contexto da morbimortalidade por DR-TB? Tal questão foi desenvolvida utilizando a mnemônica População (P), Conceito (C), Contexto (C), também denominada PCC. Desta forma, o estudo foi definido de acordo com os Descritores em ciências da Saúde/ *Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH) para cada item, como: P- *Tuberculosis OR Mycobacterium Tuberculosis*; C- *Extensively Drug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multidrug-Resistant OR Mycobacterium Tuberculosis, Susceptibility to Infection by Drug Resistance OR Drug Resistance, Bacterial OR Drug Resistance, Microbial OR Drug Resistance, Multiple*; C- *COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR Coronavirus Disease 2019 OR COVID-19 Pandemic OR 2019-nCoV Disease OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR Coronavirus Disease-19*.

Após a delimitação dos aspectos acima citados, a pesquisa, conforme recomendado pelo JBI (2020), foi investida nas plataformas

de registro de pesquisa para estabelecer se havia algum protocolo semelhante em andamento. Com a não identificação de trabalhos, procedeu-se ao registro do protocolo de pesquisa na Plataforma *Open Science Framework* (OSF) com identificador de livre acesso por meio do link: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/>.

Quadro 1 - Estratégia de busca de acordo com os descritores e operadores booleanos utilizados em cada base de dados

Base de Dados	Busca
National Library of Medicine's (NLM/ PubMed)	((tuberculosis OR Mycobacterium tuberculosis) AND (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multidrug-Resistant OR Mycobacterium tuberculosis, susceptibility to infection by Drug Resistance OR Drug Resistance, Bacterial OR Drug Resistance, Microbial OR Drug Resistance, Multiple)) AND (COVID-19 OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2019 OR COVID-19 pandemic OR 2019-nCoV disease OR 2019 novel coronavirus disease OR 2019 novel coronavirus infection OR coronavirus disease-19)
SciVerse Scopus (Elsevier)	(TITLE-ABS-KEY (tuberculosis) OR TITLE-ABS-KEY (mycobacterium AND tuberculosis) AND TITLE-ABS-KEY (extensively AND drug-resistant AND tuberculosis) OR TITLE-ABS-KEY (extensively AND drug-resistant AND tuberculosis) OR TITLE-ABS-KEY (mycobacterium AND tuberculosis, AND susceptibility AND to AND infection AND by AND drug AND resistance) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND resistance, AND bacterial) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND resistance, AND microbial) OR TITLE-ABS-KEY (drug AND resistance, AND multiple) AND TITLE-ABS-KEY (covid-19) OR TITLE-ABS-KEY (corvidae) OR TITLE-ABS-KEY (2019-ncov AND infection) OR TITLE-ABS-KEY (coronavirus AND disease 2019) OR TITLE-ABS-KEY (covid-19 AND pandemic) OR TITLE-ABS-KEY (2019-ncov AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (2019 novel AND coronavirus AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (2019 novel AND coronavirus AND infection) OR TITLE-ABS-KEY (coronavirus AND disease-19))
Web of Science (WoS)	((ALL=(tuberculosis OR Mycobacterium tuberculosis)) AND ALL=(Extensively Drug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multidrug-Resistant OR Mycobacterium tuberculosis, susceptibility to infection by Drug Resistance OR Drug Resistance, Bacterial OR Drug Resistance, Microbial OR Drug Resistance, Multiple)) AND ALL=(COVID-19 OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2019 OR COVID-19 pandemic OR 2019-nCoV disease OR 2019 novel coronavirus disease OR 2019 novel coronavirus infection OR coronavirus disease-19)
Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)	((tuberculosis) OR (mycobacterium tuberculosis) AND (extensively drug-resistant tuberculosis) OR (tuberculosis, multidrug-resistant) OR (mycobacterium tuberculosis, susceptibility TO infection by drug resistance) OR (drug resistance, bacterial) OR (drug resistance, microbial) OR (drug resistance, multiple) AND (covid-19) OR (covid19) OR (2019-ncov infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (covid-19 pandemic) OR (2019-ncov disease) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (coronavirus disease-19))

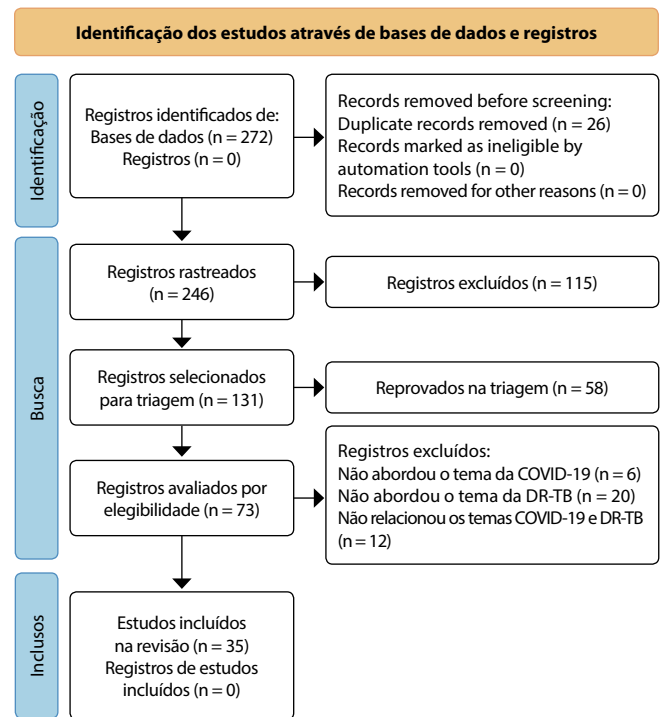
As bases de dados consideradas para a busca foram: *National Library of Medicine's* (NLM/PubMed); *SciVerse Scopus* (Elsevier); *Web of Science* (WoS); *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS). Para estruturação da equação de busca, foram utilizados os operadores

booleanos AND e OR. O Quadro 1 retrata a equação utilizada de acordo com cada base de dados e suas especificidades.

A busca foi realizada entre os dias 8 e 18 de março de 2022, utilizando como critério as publicações a partir de dezembro de 2019, data em que foi identificado o vírus da COVID-19. Como critério linguístico, optou-se por obras nos idiomas inglês, português e espanhol. A seleção dos estudos ocorreu após uma leitura criteriosa dos títulos e resumos. Foram selecionados para leitura na íntegra os artigos que, em seus títulos e resumos, respondiam à pergunta norteadora. Em seguida, foi realizada a extração do conteúdo usando um instrumento estruturado pelos autores. As evidências resultantes desse processo foram apresentadas de maneira diagramada, seguindo as recomendações do Diagrama de Fluxo de 2020 do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), por meio de tabelas de frequência absoluta e relativa, bem como pela representação dos locais de origem das pesquisas através de mapas coropléticos elaborados no software *ArcGIS* versão 10.6⁽¹⁸⁾. Após a leitura completa das obras selecionadas, os estudos foram divididos em áreas temáticas discursivas de acordo com a afinidade dos conteúdos abordados.

RESULTADOS

Na Figura 1, está representado o diagrama das etapas percorridas no processo de seleção dos artigos pertinentes à nossa pesquisa.



Descritores em ciências da Saúde/ Medical Subject Headings (DeCS/MeSH) para cada item, como: P- Tuberculosis OR Mycobacterium Tuberculosis; C- Extensively Drug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multidrug-Resistant OR Mycobacterium Tuberculosis, Susceptibility to Infection by Drug Resistance OR Drug Resistance, Bacterial OR Drug Resistance, Microbial OR Drug Resistance, Multiple; C- COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR Coronavirus Disease 2019 OR COVID-19 Pandemic OR 2019-nCoV Disease OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR Coronavirus Disease-19.

Figura 1 - Diagrama do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020⁽¹⁸⁾ com detalhamento das etapas da pesquisa realizada, Brasil, 2023.

Das bases de dados selecionadas, foram relevantes para esta pesquisa: 11 estudos na base de dados SCOPUS; 23 estudos na PubMed; 1 estudo na Web of Science e 0 estudo na BVS.

Em relação ao período de publicação dos estudos, apareceram estudos publicados de junho de 2020 a março de 2022, sendo os meses de outubro de 2020, junho de 2021 e outubro de 2021 os períodos de maior publicação, retratando n=3; 8,57% dos estudos em cada mês. Em contrapartida, o mês de novembro de 2020 e os meses de maio, setembro e dezembro de 2021 foram os períodos de menor publicação, tendo apenas um (2,86%) artigo publicado em cada mês respectivamente, totalizando n=4; 11,42%. A categorização dos períodos (mês e ano) está representada na Figura 2.

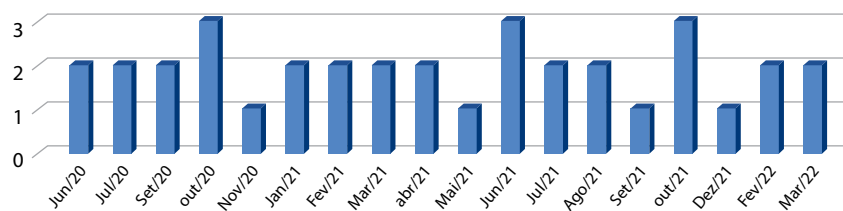


Figura 2 - Descrição quantitativa das obras selecionadas segundo mês e ano de publicação, Brasil, 2023

No que diz respeito ao delineamento da pesquisa, dos 35 artigos selecionados, 13 (37,14%) referiam-se a cartas ao editor ou comentários; 11 (31,42%) representavam delineamentos do tipo revisão da literatura e 2 (5,71%) eram estudos qualitativos. Apenas 3 (8,57%) artigos tinham um delineamento do tipo relato de caso de DR-TB e COVID-19; 3 (8,57%) apresentavam-se como estudo epidemiológico observacional descritivo; 2 (5,71%) como coorte retrospectiva e somente 1 (2,86%) artigo era multicêntrico com delineamento ecológico envolvendo dez países distintos. A Tabela 1 retrata os estudos de acordo com seus delineamentos.

Quanto aos países de publicação, estes foram divididos por continentes, como apresentado na Figura 2. A frequência dos países que aparecem dentro de cada continente é apresentada de forma descritiva. Na Ásia, compuseram-se os seguintes países: China (2), Índia (4), Paquistão (1), Indonésia (1) e Vietnã (1). Na África, foram registrados: África do Sul (3), Etiópia (1) e Serra Leoa (1). Na América Latina, observaram-se: Haiti (1), Paraguai (1) e Brasil (2). Entretanto, em 17 estudos, não constam os países de origem. Desses, 10 eram revisões sistemáticas e, nesse tipo de

metodologia, compilam-se estudos de vários países. Portanto, entre os 17 estudos restantes, 4 eram cartas ao editor, 2 eram estudos observacionais descritivos e 1 era um estudo ecológico que não mencionava a origem do estudo.

Em relação ao financiamento da pesquisa, do total, apenas treze (37,14%) pesquisas foram financiadas, sendo que seis (46,15%) apresentavam o delineamento do tipo revisão sistemática, três (23,07%) eram de cartas ao editor/comentários, dois (15,38%) eram estudos qualitativos, um (7,70%) era de coorte retrospectiva e um (7,70%) era multicêntrico com delineamento ecológico. Os demais estudos (n=22, 62,86%) não obtiveram financiamento ou não declararam a informação.

Após a leitura completa das obras selecionadas, conforme previsto nos métodos, os estudos foram divididos em áreas temáticas discursivas, de acordo com a afinidade dos conteúdos abordados, facilitando a compreensão do leitor das dimensões de cada item desta pesquisa. Foi previsto que os estudos poderiam abordar mais de uma área temática.

A primeira área temática comum entre os estudos selecionados foi intitulada como "Aspectos clínicos e epidemiológicos da interação COVID-19 e DR-TB", que teve citação em 19 (54,28%) dos estudos; seguida por "Gerenciamento de recursos físicos e de equipe", com 12 (34,28%) estudos; "Diligências e conjunturas", com 8 (22,85%) estudos; e, por fim, "Avanços e potencialidades", com 10 (28,57%) estudos.

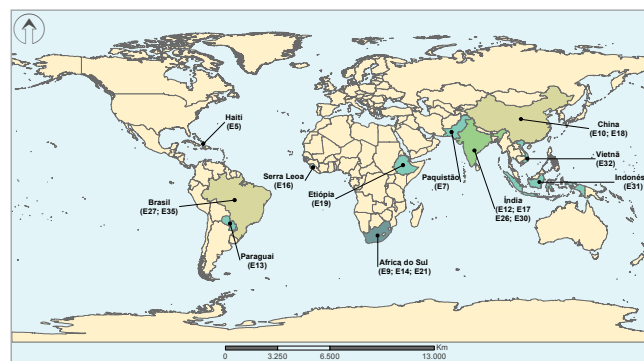


Figura 3 - Distribuição das obras selecionadas de acordo com país em que foram realizadas as pesquisas, Brasil, 2023

Tabela 1 - Descrição das obras selecionadas de acordo com o tipo de estudo, frequência e porcentagem, Brasil, 2023

Tipo de estudo	n	%	Estudos
Carta ao editor ou comentário	13	37,14	E1 ⁽¹⁹⁾ , E4 ⁽²⁰⁾ , E7 ⁽⁴⁾ , E9 ⁽²¹⁾ , E10 ⁽²²⁾ , E13 ⁽¹³⁾ , E14 ⁽²³⁾ , E15 ⁽²⁴⁾ , E16 ⁽⁷⁾ , E17 ⁽²⁵⁾ , E18 ⁽²⁶⁾ , E21 ⁽²⁷⁾ , E25 ⁽²⁸⁾
Revisões	11	31,42	E2 ⁽¹⁰⁾ , E3 ⁽²⁹⁾ , E6 ⁽¹²⁾ , E8 ⁽³⁰⁾ , E11 ⁽⁶⁾ , E20 ⁽³¹⁾ , E22 ⁽³²⁾ , E24 ⁽³³⁾ , E28 ⁽⁸⁾ , E31 ⁽³⁴⁾ , E34 ⁽³⁵⁾
Qualitativo	2	5,71	E27 ⁽³⁶⁾ , E35 ⁽⁹⁾
Relato de caso	3	8,57	E5 ⁽³⁷⁾ , E26 ⁽³⁸⁾ , E30 ⁽³⁹⁾
Observacional descritivo	3	8,57	E19 ⁽⁴⁰⁾ , E23 ⁽⁴¹⁾ , E33 ⁽¹¹⁾
Coorte retrospectiva	2	5,71	E12 ⁽⁴²⁾ , E32 ⁽⁵⁾
Ecológico	1	2,86	E29 ⁽⁴³⁾
Total	35	100	...

DISCUSSÃO

Na busca por encontrar respostas à pergunta de pesquisa: Qual a magnitude da COVID-19 no contexto da morbimortalidade por DR-TB?, as obras científicas identificadas foram unânimes em apresentar o impacto da COVID-19 no agravamento de um dos pontos cruciais para o controle da tuberculose, a DR-TB. Os aspectos descritivos do estudo se relacionam com o período em que o coronavírus foi considerado uma pandemia⁽¹⁾. Esse contexto indica que a prioridade dos estudos estava centrada nos mecanismos de transmissão, tratamento e controle da COVID-19. À medida que mais informações eram adquiridas, surgiam novas questões sobre os possíveis impactos diretos e indiretos da doença em diversas áreas da saúde, incluindo a preocupação sobre o futuro da resistência antimicrobiana após tantas mudanças no sistema de saúde⁽²⁸⁾.

Para Preez et al.⁽³⁵⁾, a ligação da COVID-19 com outros agravos e eventos ainda é um tema pouco explorado na literatura científica, o que pode estar relacionado ao número limitado de publicações relacionadas à questão de pesquisa (apenas 35 obras das 246 identificadas).

Apesar dos desafios sindêmicos causados pela pandemia, entre os resultados encontrados, as primeiras citações que relacionam os eventos da COVID-19 e DR-TB foram publicadas em junho de 2020, originando-se de comentários e cartas editoriais de Londres⁽²⁰⁾ e Serra Leoa⁽⁷⁾, respectivamente. Além disso, é importante destacar que o delineamento das publicações também pode ser influenciado pelo período das obras elegíveis, uma vez que os resultados indicam um número reduzido de estudos epidemiológicos e nenhum com delineamento clínico.

No que se refere à região onde os estudos foram realizados, fica evidente a conexão da temática com os determinantes sociais e de saúde, já que a maioria das pesquisas provém de áreas que enfrentam grandes desafios no controle da TB. Para ilustrar, entre os 10 países que representam 75% da carga global da TB⁽²⁾, seis deles estão presentes nas obras selecionadas: China, Índia, Paquistão, Indonésia, Vietnã e África do Sul; três estudos foram realizados em países que estão entre os 30 países com alta carga de TB, a saber, Serra Leoa, Brasil e Etiópia; e outros dois ocorreram no Haiti e no Paraguai, que, apesar de não estarem na lista de países com alta carga de TB, são países em desenvolvimento. O Haiti tem uma população empobrecida vivendo com menos de US\$ 1 por dia, uma alta incidência de TB (188/100.000) e 15% dos pacientes diagnosticados com TB estão co-infectados com o HIV⁽²²⁾. O Paraguai, por sua vez, enfrenta desigualdades na distribuição de renda, um problema alarmante de pobreza e uma taxa de incidência de TB relatada na literatura científica de até 42/100.000 casos por habitante⁽⁴⁴⁾.

Estudos apontam^(2,4) que, mesmo após o surgimento da COVID-19, a TB continua sendo uma das principais causas de morte por um único agente infeccioso. Em 2021, foram diagnosticados cerca de 10,6 milhões de casos novos de TB, com 1,6 milhão de óbitos, representando um aumento de 4,5% em comparação com o ano de 2020.

Ao ler os estudos incluídos neste artigo, fica claro o aumento da gravidade tanto da COVID-19 quanto da TB, uma vez que a pandemia de COVID-19 reduziu significativamente o acesso aos

serviços de diagnóstico e tratamento da tuberculose. Isso resultou em um aumento nas mortes pela doença e causou um retrocesso drástico no progresso global no combate à TB^(9,11).

Embora não haja estudos que esclareçam completamente as consequências da associação entre COVID-19 e TB, é importante considerar que tanto o *Mycobacterium tuberculosis* quanto o SARS-CoV-2 atacam principalmente os pulmões, o que pode levar a complicações como hemoptise, pneumotórax, enfisema mediastinal e infecções fúngicas^(9,26). Além disso, pacientes que apresentam sequelas pulmonares após a TB podem ter seus quadros agravados com a COVID-19, especialmente nos casos de TB multidroga resistente (MDR-TB)^(8,27,39).

É relevante destacar que, mesmo sendo de origem viral, a COVID-19 favorece, em muitos casos, o uso generalizado de antimicrobianos, apesar das recomendações da OMS. Autores afirmam que cerca de 50% dos óbitos por COVID-19 analisados em seus estudos tinham infecções bacterianas secundárias⁽⁴⁵⁾. Isso levou a um agravamento do problema da Resistência Antimicrobiana (RAM) e, conseqüentemente, da DR-TB, de duas maneiras: pelo aumento do uso e pela redução da produção de antimicrobianos, causando escassez e forçando adaptações no uso de agentes antimicrobianos, como o uso de amplo espectro na falta do recomendado ou o uso de subdoses devido à falta de acesso ao tratamento completo. Além disso, houve preocupação com a qualidade duvidosa e a falsificação de medicamentos^(20,29,31).

Diante da diversidade das graves consequências evidenciadas pelas obras elegíveis, observamos que as publicações seguiam padrões de associação entre os agravos. Isso nos levou a criar quatro áreas temáticas relevantes de discussão:

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Interação COVID-19 e DR-TB

É amplamente conhecido que aproximadamente 18% dos indivíduos que iniciam o tratamento para a TB desenvolvem resistência aos principais medicamentos. Assim, uma questão que já era problemática antes da pandemia tornou-se ainda mais grave durante a mesma⁽²⁹⁾. Estudos indicam que os pacientes com MDR-TB são mais suscetíveis à COVID-19 e têm piores desfechos devido às suas condições de saúde já precárias. Isso é agravado pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde, pela interrupção do tratamento diretamente observado (DOT), pela falta de profissionais de saúde, pela redução no número de consultas para evitar a exposição ao SARS-CoV-2 e pela diminuição nas notificações de novos casos. Além disso, o estigma associado aos sintomas respiratórios, já enfrentado pelos pacientes com TB, se intensificou devido à ameaça adicional da COVID-19^(4,24,30). Como resultado, atrasos no diagnóstico e todas as dificuldades mencionadas aumentaram as chances de terapias incompletas^(4,6-7,20,34,41-42).

A taxa de notificação de casos de TB caiu mais de 23% em países com alta carga de TB, resultando em 1 milhão de casos não detectados. Globalmente, o número de casos diagnosticados e notificados de TB diminuiu 22%, e o número de pessoas em tratamento para MDR-TB diminuiu 15%. Há previsões de que as mortes por TB aumentem em 20% nos próximos cinco anos, o que equivale a 4.000 mortes adicionais por TB, enquanto a incidência de TB pode aumentar de 3% a 9%^(11,33,41).

Outra questão importante é o ressurgimento da TB infantil, que contribui para a contínua cadeia de transmissão. Autores^(7,23) apontam que as crianças com TB correm o risco de serem não apenas negligenciadas, mas também esquecidas. Na Indonésia, o segundo país com maior incidência de TB infantil, houve um aumento de 116% no número de crianças que morreram durante o tratamento da TB em 2020 devido ao atraso no acesso aos cuidados de saúde⁽³⁵⁾. Um estudo realizado no Paraguai por Coronel, Aguirre e Pérez (2020)⁽¹³⁾ comparou o semestre de 2019 com o mesmo período de 2020 e observou uma redução de mais de 80% nas notificações de pacientes com sintomas respiratórios e uma diminuição de 42,4% na confirmação do diagnóstico de TB. Esses fatos podem resultar em problemas de longo prazo na resposta à TB, já que a falta de diagnóstico oportuno leva a falhas no tratamento e ao aumento de casos de DR-TB^(13,34,36).

Uma situação semelhante foi relatada no Vietnã por Hasan et al. (2022)⁽⁵⁾, que observaram uma queda nas notificações e na realização de baciloscopias e culturas de TB, sugerindo um possível atraso no diagnóstico de casos de TB e DR-TB. A detecção tardia de casos pode resultar em casos mais avançados de TB antes mesmo do diagnóstico⁽⁵⁾. Arega et al. (2022)⁽⁴⁰⁾ alertam para as consequências do aumento das taxas de infecção latente, o que garantirá a continuação dessa situação dramática, bem como o aumento potencial da letalidade.

De acordo com Tamuzi et al. (2020)⁽³⁰⁾, a reativação exacerbada da TB em casos latentes pode ocorrer devido ao uso excessivo de corticosteroides em casos de SARS-CoV, devido à supressão transitória da imunidade celular que torna os pacientes mais suscetíveis. No contexto do aumento da letalidade, os fatores clínicos exigem serviços de saúde mais complexos, como internações hospitalares. Em um estudo preliminar⁽⁶⁾ envolvendo cerca de 40 países, foi observado que, dos 381 pacientes acompanhados, 222 (58%) foram hospitalizados devido à TB. Dessas internações, 82 (37%) envolveram pacientes coinfectados com TB e COVID-19, dos quais cerca de 66 (80%) eram pacientes com DR-TB. Essas descobertas estão alinhadas com a preocupação com a resistência antimicrobiana global, já que um terço das mortes por resistência antimicrobiana em todo o mundo está relacionado à TB⁽³³⁾.

Gao et al. (2021)⁽⁴⁶⁾ e Wingfield et al. (2021)⁽³³⁾ reforçam que, embora os pacientes com TB não apresentem risco aumentado de adquirir COVID-19, a coinfeção torna a COVID-19 duas vezes mais grave. De acordo com Tamuzi et al. (2020)⁽³⁰⁾, a interação entre a fibrose ou patologia pulmonar extensa devido à TB e a COVID-19 pode reduzir a penetração das drogas nos locais pulmonares, representando um risco significativo de DR-TB, MDR-TB ou tuberculose extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB).

Gerenciamento de Recursos Físicos e de Equipe

É evidente que, assim como em qualquer guerra, a gestão sempre se faz necessária, e na luta contra a COVID-19, não foi diferente. Das 35 obras elegíveis, 12 apresentaram trechos relacionados ao gerenciamento de recursos físicos e de equipe. A pandemia da COVID-19 reformulou o mundo⁽³⁰⁾ em vários fatores. Os países de baixa e média renda, que já possuíam sistemas de saúde frágeis e sobrecarregados, foram ainda mais afetados,

chegando inclusive a esgotar a disponibilidade de recursos para a prevenção e o gerenciamento de outras doenças infecciosas^(20,46).

Entre os apontamentos relacionados a esta área, a organização de hospitais e centros de saúde para atendimento/isolamento de COVID-19 e a realocação de profissionais foram os mais frequentes^(9,25,27-28,33,36,38,40-41,43). É importante destacar que, entre os diferentes equipamentos de saúde, como a atenção primária, o pronto atendimento, os hospitais, entre outros, o profissional de enfermagem é aquele que mantém o primeiro contato com a clientela⁽⁴⁷⁾. Desde os primórdios das discussões dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), a necessidade de investir em educação, emprego e liderança na área profissional da enfermagem tem sido destacada para aumentar a oferta de assistência à saúde universal⁽¹⁾. Os achados desta pesquisa corroboram a importância dessa necessidade e também evidenciam a necessidade de lidar com situações emergenciais envolvendo a prevenção e o combate a surtos, endemias, epidemias e pandemias futuras.

Em menor frequência, mas ainda relevante, um estudo⁽²⁰⁾ relatou o desabastecimento de insumos para prevenção e gerenciamento de outras doenças infecciosas. Além disso, de forma mais relacionada à questão da DR-TB, foi destacado o uso de serviços de diagnóstico de TB para COVID-19, como as máquinas *GeneXpert* (Cepheid, Sunnyvale, Califórnia, Estados Unidos), a redefinição de prioridades de pesquisa, desenvolvimento e administração da vacinação *Bacillus Calmette-Guérin* e a interrupção na disponibilidade e no acesso a medicamentos e suprimentos⁽²⁸⁾.

Diligências e Conjunturas

Discorrer sobre as diligências e conjunturas após a ocorrência dos casos pode gerar uma grande dicotomia. No entanto, os casos de COVID-19 continuaram aumentando durante a elaboração deste artigo, e alguns pontos ainda podem ser incorporados com base em relatos e observações sobre adaptações devido à pandemia. Neste contexto, houve artigos com apontamentos diversos que abrangem desde as condutas clínicas até várias necessidades.

De acordo com Coronel, Aguirre e Pérez (2020)⁽¹³⁾, o advento da COVID-19 representa uma das grandes oportunidades para finalmente aprender sobre uma nova doença sem esquecer uma doença muito mais antiga. Para isso, é necessário tomar ações reais e concretas para o controle efetivo da TB e, conseqüentemente, da DR-TB. Knight et al. (2021)⁽²⁹⁾ enfatizam a importância de aproveitar o impulso que a pandemia deu para tornar a ciência ainda mais aberta, com resultados compartilhados entre grupos e institutos científicos.

Nesse sentido, também houve achados que destacaram a necessidade primordial de oferecer terapia preventiva da TB para todas as formas clínicas, incluindo contatos, como medida de emergência para combater o efeito devastador da pandemia nessa doença ancestral⁽³⁵⁾. No entanto, Knight et al. (2021)⁽²⁹⁾ alertam que a situação exige o fortalecimento das diretrizes de tratamento clínico para limitar a exposição desnecessária a antimicrobianos, tanto no caso de COVID-19 quanto de TB, uma vez que a epidemia global de TB resistente a medicamentos ainda representa uma ameaça à saúde pública⁽¹¹⁾.

Parums (2021)⁽²⁸⁾ reforça que a identificação da DR-TB requer monitoramento cuidadoso e recursos para a execução de testes

moleculares para identificar a resistência, fatores nem sempre de fácil acesso para todos. Além disso, a iminência do desenvolvimento de medicamentos e o uso de regimes de tratamento mais curtos para pacientes com DR-TB se tornaram ainda mais evidentes.

Dentre as diligências clínicas, Liu et al. (2020)⁽²⁶⁾ enfatizam a importância de não administrar corticosteroides quando há coinfecção COVID-19/TB, devido à possibilidade de ambas causarem imunossupressão. Embora essa recomendação ainda necessite de uma comprovação mais ampla, cabe também a leitura mais ampla, conforme destacado no primeiro subitem da discussão deste artigo.

Outro achado perspicaz é a recomendação do desenvolvimento de diretrizes e protocolos de triagem especializados para TB/DR-TB/COVID-19⁽³⁷⁾, incluindo a solicitação de exames laboratoriais de TB em casos de COVID-19⁽⁴⁰⁾ e amostras do trato respiratório inferior (como escarro, lavado broncoalveolar e aspirados traqueais) em pacientes com suspeita de COVID-19/TB, bem como o aumento da oferta do Teste Rápido Molecular *GeneXpert* MTB/RIF, que produz resultados em cerca de duas horas, enquanto o RT-PCR para COVID-19 pode levar até 24 horas^(22,30).

Avanços e Potencialidades

Como mencionado anteriormente, o impulso científico resultante da pandemia deve ser aproveitado⁽²⁹⁾, e avanços também foram identificados no meio de tantos desafios. Isso inclui o fortalecimento do Web-DOT⁽³⁶⁾ e a ampliação das tecnologias de adesão digital (*digital adherence technologies - DATs*)^(10,40) sempre que possível. Além disso, houve uma maior popularidade e disseminação de discussões relacionadas à necessidade de sequenciamento genético^(12,48), avanços no uso de medicamentos como a bedaquilina e delamanida para casos de DR-TB^(19-21,24) e hipóteses de uso da vacina com o *Bacillus Calmette-Guérin* como um possível apoio ao controle da COVID-19⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

Limitações do Estudo

Este estudo, apesar de contribuir significativamente para a compreensão da interação entre a COVID-19 e a tuberculose resistente a medicamentos (DR-TB), apresenta algumas limitações. Uma delas é a dependência de fontes de acesso aberto, o que pode ter excluído pesquisas relevantes que não estavam disponíveis nesse formato. Além disso, a análise se baseou em dados disponíveis até a data de corte, e novas pesquisas e descobertas podem ter surgido desde então, afetando a abrangência e a atualização das informações. Também é importante destacar que a heterogeneidade na qualidade e no escopo dos estudos incluídos pode introduzir vieses na síntese das evidências. Portanto, enquanto este estudo oferece uma visão abrangente do tema, essas limitações ressaltam a necessidade contínua de pesquisa e revisão à medida que mais

dados se tornam disponíveis e a compreensão da interação entre a COVID-19 e a DR-TB continua a evoluir.

Contribuições para a Área da Enfermagem

Por ter o cuidado como objeto epistemológico da profissão, a enfermagem desempenha um papel estratégico na gestão do cuidado⁽⁴⁹⁾. Para exercer esse papel, os profissionais de enfermagem precisam articular ações de cuidado e gestão, priorizando a prestação de cuidados com base nas necessidades humanas⁽⁵⁰⁾. Nesse contexto, os produtos de síntese de conhecimento, como este trabalho, são ferramentas fundamentais para capacitar os profissionais de enfermagem a praticar com base em evidências amplas e fundamentadas na cooperação, articulação e interdisciplinaridade.

CONCLUSÕES

Nosso estudo revelou evidências contundentes do impacto da pandemia de COVID-19 no contexto da morbimortalidade de DR-TB, resultando em um retrocesso significativo nos avanços almejados para o controle de uma doença milenar como a tuberculose, na qual a DR-TB representa um dos desafios mais prementes. Nesse extenso panorama de desafios identificados, também emergiram oportunidades que têm o potencial de enriquecer nosso entendimento dos aspectos clínicos e epidemiológicos da interação entre esses dois agravos. Além disso, destacam-se as possibilidades de aprimoramento na gestão de recursos físicos e de equipe, visando à otimização das ações de saúde. Assim, as descobertas apontam os avanços e as potencialidades até agora revelados, os quais podem efetivamente remodelar a prestação de cuidados de saúde no contexto da tuberculose, da resistência a medicamentos e, até mesmo, da COVID-19.

FOMENTO

Durante a elaboração deste manuscrito, o autor Carasek VP estava recebendo auxílio financeiro do tipo bolsa de Iniciação Científica fomentada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Processo nº 2020/07060-2.

CONTRIBUIÇÕES

Sérgio MGM e Yamamura M contribuíram com a concepção ou desenho do estudo/pesquisa. Silva BPM, Almeida AS, Sérgio MGM, Gatto TC, Carasek VP e Yamamura M contribuíram com a análise e/ou interpretação dos dados. Silva BPM, Almeida AS e Yamamura M contribuíram com a revisão final com participação crítica e intelectual no manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Ghebreyesus TA. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 09]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>

2. World Health Organization (WHO). Geneva. Global Tuberculosis Report [Internet]. 2022 [cited 2022 nov 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
3. Ballesterio JGA, Garcia JM, Bollela VR, Ruffino-Netto A, Dalcolmo MMP, Moncaio ACS, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines. *J Bras Pneumol.* 2020;46(2):e20190290. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190290>
4. Islam, M. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the Time of COVID-19—How has the Landscape Changed for Pakistan? *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2020;14(4). <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.230>
5. Hasan T, Nguyen VN, Nguyen HB, Nguyen TA, Le HTT, Pham CD, et al. Retrospective Cohort Study of Effects of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Notifications, Vietnam, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(3):684-92. <https://doi.org/10.3201/eid2803.211919>
6. 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. *Pulmonology.* 2021;27(3):248-56. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.016>
7. Buonsenso D, Iodice F, Biala JS, Goletti D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone, *Pulmonology.* 2021;27(1):67-69. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.013>
8. Tiberi S, Vjecha MJ, Zumla A, Galvin J, Migliori GB, Zumla A. Accelerating development of new shorter TB treatment regimens in anticipation of a resurgence of multi-drug resistant TB due to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis.* 2021;113(Suppl-1):S96-S99. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.067>
9. Santos FLD, Souza LLL, Bruce ATI, Crispim JA, Arroyo LH, Ramos ACV, et al. Patients' perceptions regarding multidrug-resistant tuberculosis and barriers to seeking care in a priority city in Brazil during COVID-19 pandemic: a qualitative study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249822>
10. Stagg HR, Flook M, Martinecz A, Kielmann K, Wiesch PAZ, Karat AS, et al. All nonadherence is equal but is some more equal than others? tuberculosis in the digital era. *ERJ Open Research.* 2020;6(4):00315-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00315-2020>
11. Dean AS, Auguet OT, Glaziou P, Zignol M, Ismail N, Kasaeva T, et al. 25 years of surveillance of drug-resistant tuberculosis: achievements, challenges, and way forward. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):e191-e196. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00808-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00808-2)
12. Allué-Guardia A, García JI, Torrelles JB. Evolution of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains and Their Adaptation to the Human Lung Environment. *Frontiers in Microbiology.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.612675>
13. Coronel TR, Aguirre S, Pérez BD. Thinking about tuberculosis in times of COVID-19. *J Intern Med.* 2021 Apr;289(4):589-590. <https://doi.org/10.1111/joim.13192>
14. Stop TB Partnership (STOP TB). The potential impact of the COVID-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <http://www.stoptb.org/assets/documents>
15. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien K, Colquhoun H, Kastner M, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16(15). <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0116-4>
16. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(143). <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0116-4>
17. Peters M, Godfrey C, Khalil H, Mclnerney P, Parker D, Soares C. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):141-6. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000050>
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
19. Gray AT, Boyles T, Luedtke S, Sossen B, Birjovanu G, Kostkova P, et al. A threat to decentralised care for drug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):950-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30392-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30392-1)
20. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Mooree LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:409–10. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>
21. Ndjeka N, Conradie F, Meintjes G, Reuter A, Hughes J, Padanilam X, et al. Responding to SARS-CoV-2 in South Africa: what can we learn from drug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001369. <https://doi.org/10.1183/13993003.01369-2020>
22. Long Q, Huang, F, Huan, ST, Zhao YL. Scale-up of a comprehensive model to improve tuberculosis control in China: lessons learned and the way forward. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(41). <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00828-1>
23. Mohr-Holland E, Douglas-Jones B, Apolis I, Ngambu N, Mathee S, Cariem R. Tuberculosis preventive therapy for children and adolescents: an emergency response to the COVID-19 pandemic. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(3):159-61. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00003-1)
24. Migliori GB, Tiberi S, García-Basteiro AL, Duarte R. Tuberculosis and its future in the COVID-19 era: the pulmonology series 2021. *Pulmonology.* 2021;27(2):94-6. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.005>
25. 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):1119-21. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0537>
26. Liu C, Yu Y, Fleming J, Wang T, Shen S, Wang Y, et al. Severe COVID-19 cases with a history of active or latent tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):747-9. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0163>
27. Mohr-Holland E, Hacking D, Daniels J, Scott V, Mudaly V, Furin J, et al. Diagnosis patterns for rifampicin-resistant TB after onset of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(9):772-5. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0340>

28. Parums DV. Editorial: Updates from the World Health Organization (WHO) on Global Treatment Recommendations for Drug-Susceptible and Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Med Sci Monit.* 2021;27:e934292. <https://doi.org/10.12659/MSM.934292>
29. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, Olaru ID, Galland K, Leclerc Q, et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: intersections and implications. *Epidemiol Glob Health.* 2021;10:e64139. <https://doi.org/10.7554/eLife.64139>
30. 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;744. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>
31. Lobie TA, Roba AA, Booth JA, Kristiansen KI, Aseffa A, Skarstad K, et al. Antimicrobial resistance: a challenge awaiting the post-COVID-19 era. *Int J Infect Dis.* 2021;111:322-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.003>
32. Ramasamy P, Sounderrajan V, Vijayakumar KK, Harshavardhan S. Current Perceptions on Advanced Molecular Diagnostics for Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Biomed Pharmacol J.* 2021;14(3). <https://doi.org/10.13005/bpj/2226>
33. Wingfield T, Karmadwala F, MacPherson P, Millington KA, Walker NF, Cuevas LE, Squire SB. Challenges and opportunities to end tuberculosis in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):556-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00161-2)
34. Caren GJ, Iskandar D, Pitaloka DAE, Abdulah R, Suwantika AA. COVID-19 Pandemic Disruption on the Management of Tuberculosis Treatment in Indonesia. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:175-83. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S341130>
35. du Preez K, Gabardo BMA, Kabra SK, Triasih R, Lestari T, Kal M, et al. Priority Activities in Child and Adolescent Tuberculosis to Close the Policy-Practice Gap in Low-and Middle-Income Countries. *Pathogens.* 2022;11(2):196. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020196>
36. Souza LLL, Santos FLD, Crispim JA, Fiorati RC, Dias S, Bruce ATI, et al. Causes of multidrug - resistant tuberculosis from the perspectives of health providers: challenges and strategies for adherence to treatment during the COVID-19 pandemic in Brazil. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):1033. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07057-0>
37. Vilbrun SC, Mathurin L, Pape JW, Fitzgerald D, Walsh KF. Case Report: Multidrug-Resistant Tuberculosis and COVID-19 Coinfection in Port-au-Prince, Haiti. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):1986-8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0851>
38. Marwah V, Peter DK, Ajai Kumar T, Bhati G, Kumar A. Multidrug-resistant tuberculosis in COVID-19: Double trouble. *Med J Armed Forces India.* 2021;77(Suppl-2):S479-S482. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.05.002>
39. Yadav S, Rawal G. Primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with a concomitant COVID-19 infection in an Indian female- World's first case of its type in this current pandemic. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(10):3922-4. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_225_21
40. Arega B, Negesso A, Taye B, Weldeyohans G, Bewket B, Negussie T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on TB prevention and care in Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective database study. *BMJ Open.* 2022;12(2):e053290. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053290>
41. Kuchukhidze G, Yedilbayev A, Perehinets I, Schmidt T, Van Grinsven WL, Boeree MJ. Early COVID-19 pandemic's toll on tuberculosis services, WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(24):2100231. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100231>
42. Gajbhiye RK, Mahajan NN, Kamath N, Bahirat S, Patokar G, Bhurke AV, et al. Clinical presentations, pregnancy complications, and maternal outcomes in pregnant women with COVID-19 and tuberculosis: a retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;153(1):176-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13588>
43. Gegia MI, Wares DF, Chadha SS, Mirzayev F. Situational analysis of 10 countries with a high burden of drug-resistant tuberculosis 2 years post-UNHLM declaration: progress and setbacks in a changing landscape. *Int J Infect Dis.* 2021;108:557-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.022>
44. Medina A, López L, Martínez C, Aguirre S, Alarcón E. Factores asociados a la mortalidad por tuberculosis en Paraguay, 2015-2016. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e102. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.102>
45. Gaspar GG, Ferreira LR, Feliciano CS, Campos Júnior CP, Molina FMR, Vendruscolo ACS, et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e00902021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0090-2021>
46. Gao GY, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):194-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
47. Barbosa SP, Silva AVF. A Prática da Atenção Primária à Saúde no Combate da COVID-19. *Rev Rede Pesq Atenção Prim Saúde.* 2020;2(1). <https://doi.org/10.14295/aps.v2i1.62>
48. Nandlal L, Perumal R, Naidoo K. Rapid molecular assays for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist.* 2022;15:4971-84. <https://doi.org/10.2147/IDR.S381643>
49. Silva Junior E, Balsanelli APN, Ribeiro V. Care of the self in the daily living of nurses: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020;73:e20180668. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0668>
50. Mororó DDS, Menezes RMP, Queiroz AAR, Silva CJA, Pereira WC. Nurse as an integrator in healthcare management of children with chronic condition. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(3). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0453>