



# Tratamento da tuberculose grave e suas sequelas: da terapia intensiva à cirurgia e reabilitação

Simon Tiberi<sup>1,2,a</sup>, Marcela Muñoz Torrico<sup>3,b</sup>, Ananna Rahman<sup>1,c</sup>,  
Maria Krutikov<sup>1,d</sup>, Dina Visca<sup>4,e</sup>, Denise Rossato Silva<sup>5,f</sup>, Heinke Kunst<sup>2,g</sup>,  
Giovanni Battista Migliori<sup>4,h</sup>

1. Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, Division of Infection, London, United Kingdom.
  2. Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Centre for Primary Care and Public Health, London, United Kingdom.
  3. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, DF, México.
  4. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
  5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9424-6551>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-8453-3634>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-1918-9726>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-3982-642X>  
e. <http://orcid.org/0000-0003-2298-1623>  
f. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>  
g. <http://orcid.org/0000-0002-0380-1116>  
h. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

Recebido: 16 outubro 2018.

Aprovado: 12 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Tradate, Itália.

## RESUMO

A tuberculose multirresistente e a tuberculose extensivamente resistente ainda são um desafio para médicos e especialistas em saúde pública. Os desfechos globais do tratamento ainda são insatisfatórios; apenas 54% dos pacientes têm um desfecho positivo. Os desfechos globais são ainda piores em pacientes infectados por cepas altamente resistentes. O tratamento da tuberculose multirresistente/extensivamente resistente é difícil em virtude dos eventos adversos frequentes, da longa duração dos esquemas terapêuticos, do alto custo dos medicamentos de segunda linha, das sequelas pós-infecciosas crônicas e da perda da função orgânica. Esforços de pesquisa (estudos e ensaios) estão em andamento e têm diversos objetivos: aumentar as taxas de sucesso do tratamento; compreender o potencial de medicamentos novos e reaproveitados; encurtar o tratamento e reduzir as taxas de eventos adversos. Espera-se que melhor acesso ao diagnóstico rápido, maior conhecimento e terapias mais eficazes reduzam as complicações e o comprometimento da função pulmonar. O objetivo deste artigo é discutir o tratamento da tuberculose grave (potencialmente fatal, que necessita de níveis maiores de atenção) e suas sequelas, desde a terapia intensiva até o pós-operatório, reabilitação e recuperação. São também discutidas as intervenções não farmacológicas disponíveis para tratar sequelas crônicas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Como a maioria dos casos de tuberculose multirresistente/extensivamente resistente resulta em comprometimento da função pulmonar (obstrução principalmente, mas às vezes restrição), qualidade de vida prejudicada e desempenho reduzido (medido por meio de testes de caminhada ou outros), são necessárias outras intervenções (cessação do tabagismo, reabilitação pulmonar, vacinação e prevenção de infecções bacterianas secundárias/exacerbações, por exemplo, complementadas por apoio psicológico e nutricional).

**Descritores:** Tuberculose extensivamente resistente a medicamentos; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Cuidados críticos; Abandono do hábito de fumar.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose, também conhecida como “peste branca”, ainda é uma prioridade de saúde pública. Em seu mais recente Relatório Global de Tuberculose,<sup>(1)</sup> a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que houve 1,6 milhões de mortes decorrentes da tuberculose em 2017. Além disso, foram relatados meio milhão de casos de tuberculose multirresistente (isto é, infecção por cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida e rifampicina, no mínimo) em todo o mundo. Destes, 8,5% foram casos de tuberculose extensivamente resistente (isto é, infecção por cepa multirresistente de *M. tuberculosis* também resistente a fluoroquinolonas e pelo menos um medicamento injetável de segunda linha).

Embora estudos recentes tenham demonstrado que é possível alcançar taxas mais altas de sucesso do tratamento da tuberculose,<sup>(2)</sup> a taxa global de sucesso do tratamento em pacientes com tuberculose multirresistente

em todo o mundo é atualmente < 55%; as taxas de sucesso do tratamento são < 20% em casos difíceis de tratar com cepas extensivamente resistentes ou cujo perfil de resistência é ainda maior.<sup>(1,3)</sup> O abuso de drogas, o tabagismo e a dependência de álcool podem agravar os desfechos.<sup>(4-9)</sup> O tratamento da tuberculose multirresistente/extensivamente resistente é um desafio em virtude dos frequentes eventos adversos, da longa duração de dispendiosos esquemas terapêuticos de segunda linha e do fato de que o tratamento dos pacientes é frequentemente oneroso,<sup>(4-9)</sup> sem contar o impacto financeiro e social da doença nos indivíduos acometidos e em suas famílias. Esforços de pesquisa (estudos e ensaios) estão em andamento e têm diversos objetivos<sup>(1,4,10-12)</sup>: aumentar as taxas de sucesso do tratamento; compreender o potencial de medicamentos novos e reaproveitados; encurtar o tratamento e reduzir a taxa de eventos adversos.

## Endereço para correspondência:

Giovanni Battista Migliori. Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Via Roncaccio 16, 21049, Tradate, Italia.

Tel.: 39 0331 829404. E-mail: giovannibattista.migliori@icsmaugeri

Apoio financeiro: Nenhum.

O objetivo deste artigo é apresentar uma visão geral do tratamento da tuberculose no contexto da terapia intensiva; do papel da cirurgia complementar e da reabilitação de pacientes com tuberculose. O manuscrito pode ser lido inteiro — como um caminho, da admissão até a terapia intensiva, intervenção cirúrgica (quando necessária), reabilitação e recuperação — ou em partes independentes. Um objetivo adicional é lembrar ao leitor que os pacientes raramente retornam ao que eram após completar o tratamento farmacológico prescrito, pois a este geralmente se sucede uma longa fase de reabilitação/convalescença. Portanto, deve-se explorar a importância de intervenções não farmacológicas (reabilitação pulmonar com exercícios supervisionados, exercícios torácicos/respiratórios, técnicas de expectoração, vacinação e cessação do tabagismo, por exemplo) em pacientes sobreviventes para melhorar a capacidade residual funcional, diminuir os danos aos órgãos terminais e minimizar as sequelas crônicas da tuberculose.

## MÉTODOS

No Google, Google Acadêmico, PubMed e ClinicalTrials.gov, foram realizadas buscas de artigos em inglês, espanhol ou português publicados entre 1º de novembro de 2014 e 1º de junho de 2018. Foram usados os seguintes termos de busca: “*tuberculosis*”; “*MDR-TB*”; “*XDR-TB*”; “*severe tuberculosis*”; “*intensive care and tuberculosis*” e “*tuberculosis and surgery*”. Foram também realizadas buscas específicas de artigos sobre reabilitação pulmonar, cessação do tabagismo e qualidade de vida. As definições da OMS foram usadas ao longo do manuscrito.<sup>(13,14)</sup>

## TUBERCULOSE NO CONTEXTO DA TERAPIA INTENSIVA

Não obstante o sucesso do tratamento curativo, uma proporção significativa de pacientes com tuberculose é hospitalizada todos os anos; 1-3% necessitam de internação na UTI para que sejam monitorados de perto ou para que recebam suporte orgânico.<sup>(15)</sup> As indicações de internação na UTI são as seguintes: complicações da tuberculose (que incluem insuficiência respiratória e problemas que necessitem de intervenções cirúrgicas, tais como hemorragia, pneumotórax e derrame pleural); formas graves de tuberculose (meningite tuberculosa com comprometimento do nível de consciência e necessidade de intubação, por exemplo) ou manifestações clínicas graves de comorbidades (doença hepática, doença renal e diabetes não controlado, por exemplo); eventos potencialmente fatais resultantes de reações adversas a tuberculostáticos (falência de órgãos, convulsões graves e anafilaxia, por exemplo).

Os motivos mais comuns de internação na UTI são insuficiência respiratória aguda (em > 90%), choque séptico (em 20-34%) e falência de múltiplos órgãos (em 34-44%).<sup>(15-17)</sup> Outros motivos comuns são insuficiência renal (em 10%), distúrbios neurológicos (em 20%) e tuberculose meningea (em 20%).<sup>(15,17)</sup>

Além disso, pacientes com tuberculose podem ser admitidos na UTI em virtude de manifestações extrapulmonares da doença, tais como doença espinhal, pericárdica, medular, hematológica e geniturinária,<sup>(17)</sup> e de coinfeções bacterianas, toxicidade dos tuberculostáticos, complicações tromboembólicas e hemorragia pulmonar.<sup>(16-19)</sup> Pacientes com tuberculose também podem ficar em estado crítico em virtude de fatores indiretamente relacionados com a tuberculose, tais como cetoacidose diabética, abstinência alcoólica e desequilíbrio eletrolítico.<sup>(17,18)</sup> A internação na UTI em virtude de coinfeção por HIV ocorre em 68,7% dos pacientes com tuberculose em países nos quais a incidência da doença é alta e em 40% daqueles em países nos quais a incidência da doença é baixa.<sup>(15)</sup>

A maioria dos pacientes com tuberculose que são admitidos na UTI tem diagnóstico confirmado de tuberculose, embora alguns não apresentem os sinais clínicos ou radiológicos típicos da doença. Nesses casos, é necessário um alto grau de suspeição para fazer o diagnóstico. Deve-se suspeitar da doença em contatos de pacientes com tuberculose e em pacientes com fatores de risco.<sup>(20)</sup> A possibilidade de reativação de tuberculose latente em virtude de estresse ou imunossupressão também deve ser considerada.<sup>(21)</sup>

O tratamento da tuberculose na UTI é difícil em virtude da complexidade e dos desfechos ruins da doença. Para casos de infecção por cepas sensíveis de *M. tuberculosis*, as diretrizes da OMS recomendam a terapia-padrão quádrupla com rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida.<sup>(22)</sup> É também necessário consultar clínicos com experiência no tratamento de tuberculose multirresistente, tuberculose extensivamente resistente e coinfeção por outros patógenos.<sup>(23,24)</sup>

O modo de administração dos tuberculostáticos na UTI depende principalmente da absorção intestinal, que pode estar retardada ou alterada em virtude de gastroparesia, paralisia intestinal, nutrição enteral, edema causado por hipoalbuminemia e alterações da microbiota intestinal causadas pela doença crítica.<sup>(25)</sup> Além disso, a farmacocinética dos tuberculostáticos pode ser alterada durante a doença crítica.<sup>(26)</sup> Em uma série observacional de casos de pacientes com tuberculose que estavam em estado crítico e receberam terapia quádrupla por meio de sonda nasogástrica, apenas 30% alcançaram níveis sanguíneos terapêuticos.<sup>(27)</sup> Embora a rifampicina esteja disponível em formulação intravenosa em alguns países, embora não no Brasil, outros tuberculostáticos de modo geral não estão. Na maioria dos casos, os tuberculostáticos são administrados por via parenteral.<sup>(20,25)</sup> Além disso, embora alguns medicamentos possam aderir à sonda nasogástrica (a rifampicina, por exemplo), eles podem ser administrados por via intravenosa para atingir e manter níveis sanguíneos terapêuticos, o que os torna mais eficazes.<sup>(25)</sup> O fato de que os medicamentos de primeira linha raramente estão disponíveis em formulação intravenosa resulta no uso generalizado de medicamentos de segunda linha como fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

Na UTI, corticosteroides são frequentemente administrados com tuberculostáticos. Há evidências de que o tratamento adjuvante com corticosteroides reduz a mortalidade em pacientes não infectados pelo HIV com meningite tuberculosa ou pericardite.<sup>(28)</sup> Em uma meta-análise recente, relatou-se que os corticosteroides reduzem a mortalidade em todas as formas de tuberculose, com um efeito mais pronunciado em pacientes com doença grave (tuberculose miliar, por exemplo).<sup>(29,30)</sup>

Em virtude da farmacocinética e farmacodinâmica variável dos tuberculostáticos, é essencial observar atentamente a toxicidade e as interações medicamentosas por meio de monitoramento ativo da segurança dos medicamentos, especialmente no caso da rifampicina, que apresenta interação medicamentosa com muitos dos medicamentos usados na UTI (em virtude de seu efeito indutor do citocromo P450).<sup>(21,25)</sup>

Entre os pacientes com tuberculose que necessitam de internação na UTI, a mortalidade é > 50%, variando de 20% a 70%.<sup>(15,17,31,32)</sup> A mortalidade é ainda maior em pacientes que estejam recebendo ventilação mecânica; um estudo relatou uma taxa de mortalidade de 80% em pacientes com tuberculose e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que necessitaram de ventilação mecânica.<sup>(15)</sup> Os fatores de risco de mortalidade incluem SDRA, falência de múltiplos órgãos, sepse, ventilação mecânica, terapia renal substitutiva, pontuação alta no *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* e pontuação alta no *Sequential Organ Failure Assessment*.<sup>(17,24,31,32)</sup> Parece-nos interessante que nem o diabetes nem o HIV tenham sido relacionados com aumento da mortalidade, possivelmente porque são ofuscados pelos fatores de risco supracitados.<sup>(17,24,25,31,32)</sup>

Os pacientes com tuberculose que são admitidos na UTI são uma população heterogênea, e as complexidades da tuberculose exacerbam essa heterogeneidade. A mortalidade ainda é alta, e a doença está relacionada com considerável morbidade. A maioria dos estudos sobre o tema consiste em relatos de casos e análises retrospectivas. São, portanto, necessários estudos prospectivos nessa área, especialmente sobre métodos diagnósticos rápidos, novos tratamentos (incluindo o uso de agentes imunomoduladores e terapias voltadas ao hospedeiro) e a intensificação do tratamento da tuberculose.

## CIRURGIA COMPLEMENTAR NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Historicamente (antes do surgimento dos tuberculostáticos), a cirurgia era o único tratamento disponível para a tuberculose. Os procedimentos cirúrgicos podem ser divididos em procedimentos que artificialmente colapsam o pulmão e procedimentos nos quais o tecido afetado é ressecado. Os procedimentos do primeiro grupo incluem colapso pulmonar por indução artificial de pneumotórax e toracoplastia com remoção de uma ou mais costelas (para colapsar a

cavidade pulmonar).<sup>(33)</sup> Os do segundo grupo são mais amplamente aceitos pela comunidade médica e incluem os seguintes procedimentos<sup>(33)</sup>: ressecção em cunha, descrita pela primeira vez por Tuffler em 1891; pneumonectomia, descrita pela primeira vez por Lilienthal em 1933; lobectomia, descrita pela primeira vez por Freedlander em 1935. O advento da associação medicamentosa para tuberculose, em 1952, permitiu que a infecção fosse erradicada por meios não invasivos e, posteriormente, reduziu o número de cirurgias realizadas nos pacientes acometidos.<sup>(33-35)</sup>

Nas últimas décadas, o surgimento de cepas resistentes de *M. tuberculosis* reduziu as taxas de sucesso do tratamento farmacológico e aumentou o número de pacientes com tuberculose que necessitam de cirurgia. Cicatrizes e tecido fibroso podem proteger as bactérias da resposta imune do hospedeiro e permitir que continuem a se replicar, evitando assim a erradicação da infecção e levando ao surgimento de mutações resistentes. A remoção cirúrgica do tecido afetado permite que a terapia antimicrobiana penetre mais eficazmente no pulmão remanescente e erradique os focos de crescimento bacilar.<sup>(36)</sup> A maior série de casos até hoje foi publicada em 2018 por Giller et al.,<sup>(37)</sup> que documentaram 5.599 procedimentos cirúrgicos torácicos em pacientes com tuberculose tratados na Rússia ao longo de 17 anos. Os autores relataram uma taxa global de mortalidade de 0,1%, bem como taxas de sucesso do tratamento de 93,0% e 92,1% em pacientes com tuberculose multirresistente e extensivamente resistente, respectivamente.

A maioria dos procedimentos cirúrgicos em pacientes com tuberculose tem sido realizada de modo individualizado, e as evidências atuais provêm, portanto, de estudos observacionais com escassez de dados confiáveis sobre as indicações, desfechos de procedimentos individuais e taxas de cura da cirurgia acompanhada de tratamento com tuberculostáticos. Consequentemente, a OMS emitiu uma declaração de consenso em 2014,<sup>(34)</sup> seguida de uma atualização das diretrizes de tratamento de tuberculose multirresistente em 2016,<sup>(38)</sup> com uma seção cujo foco era o papel da cirurgia no tratamento da tuberculose. O consenso da OMS fez referência a uma revisão sistemática realizada em 2013 por Marrone et al.,<sup>(39)</sup> que relataram taxas globais de sucesso de 88-92% da ressecção pulmonar com tratamento farmacológico antituberculose, com redução da mortalidade global por qualquer causa, em contextos apropriados e em pacientes cuidadosamente selecionados. Evidências provenientes de um estudo realizado no Peru sugeriram que a cirurgia complementar pode reduzir o custo total do tratamento da tuberculose multirresistente, pois permite encurtar o tratamento farmacológico.<sup>(40)</sup>

As indicações da cirurgia em pacientes com tuberculose, segundo Dara et al.,<sup>(35)</sup> dividem-se em três seções principais: emergência — hemorragia pulmonar profusa e pneumotórax hipertensivo espontâneo; urgência — progressão irreversível da doença não obstante o tratamento da tuberculose e

hemoptise recorrente ou persistente; dispensável — cavidades localizadas com persistência de esfregaço/cultura com resultado positivo para *M. tuberculosis* após 4-6 meses de tratamento antituberculose diretamente observado, tuberculose multirresistente/extensivamente resistente cujo tratamento não logrou êxito e complicações com necessidade de intervenção cirúrgica, incluindo pneumotórax (que pode ser espontâneo), piopneumotórax, enfisema pleural (com ou sem fistula broncopleural) e aspergiloma. A declaração de consenso de 2014 da OMS estipula que os pacientes devem receber pelo menos 4-6 meses de tratamento farmacológico adequado antes da cirurgia e que sua aptidão para a cirurgia deve ser avaliada de modo a garantir que a capacidade residual funcional pós-operatória seja adequada.<sup>(34)</sup> O procedimento deve ser realizado em um centro com instalações adequadas e por um cirurgião altamente qualificado com experiência em tuberculose. Como a taxa de mortalidade da lobectomia (2-3%) é menor que a da pneumonectomia (7-8%), a lobectomia é preferível. No pós-operatório, os pacientes devem continuar a receber tratamento antituberculose durante pelo menos 4 meses, dependendo das características da doença de base.

As diretrizes mais recentes de tuberculose multirresistente da OMS, atualizadas em 2016,<sup>(38)</sup> também recomendam resseção pulmonar parcial eletiva (lobectomia ou resseção em cunha) com esquema terapêutico adequado. Essa recomendação baseia-se em três meta-análises que coletivamente demonstraram que os desfechos do tratamento são significativamente melhores em pacientes submetidos a cirurgia e tratamento farmacológico do que naqueles submetidos apenas a tratamento farmacológico (81,9% vs. 59,7%; OR = 2,62, IC95%: 1,94-3,54).<sup>(41-43)</sup> No entanto, as diretrizes enfatizaram também que a resseção pulmonar parcial é superior à pneumonectomia no que tange à cura, além de melhorar os desfechos gerais.

Acreditamos que a cirurgia pode desempenhar um papel no tratamento de infecção tuberculosa complicada, especialmente no tratamento de infecção por cepas resistentes, com o potencial de encurtar o tratamento e melhorar os desfechos. É preciso melhorar a vigilância retrospectiva dos dados para informar os clínicos das indicações da cirurgia, procedimentos cirúrgicos ideais e seus possíveis desfechos.

## REABILITAÇÃO

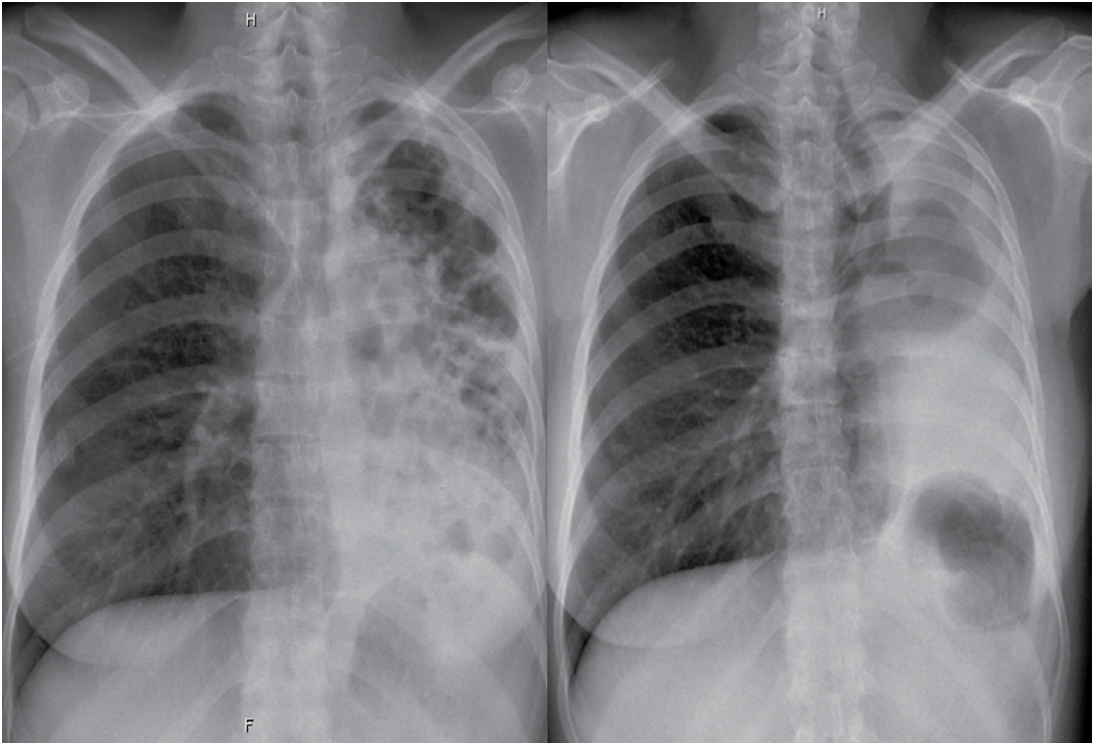
As sequelas da tuberculose pulmonar (TBP) podem causar comprometimento e morbidade pulmonar significativos, particularmente em adultos jovens. Portanto, o término do tratamento da tuberculose pode marcar o início de uma doença respiratória crônica. Infelizmente, apenas alguns estudos abordaram essa questão, e a maioria deles avaliou a função respiratória apenas por meio de espirometria simples.

Uma história de TBP está indubitavelmente relacionada com comprometimento da função pulmonar e prova

de função pulmonar alterada.<sup>(44,45)</sup> Pode ocorrer dano pulmonar na via aérea brônquica e/ou no parênquima pulmonar. Vários estudos populacionais nos quais foram usados espirometria e prova broncodilatadora demonstraram que indivíduos com TBP apresentam obstrução do fluxo aéreo que não responde à administração de broncodilatadores.<sup>(46,47)</sup> Portanto, a TBP é um fator de risco bem reconhecido de DPOC em adultos jovens sem história de tabagismo.<sup>(48)</sup> A TBP também já foi descrita como sendo causa frequente de bronquiectasias e estenose traqueobrônquica. No parênquima, a gravidade varia muito: podem ser observadas cavidades simples ou múltiplas, com ou sem áreas de cicatrização, ou pode haver áreas de destruição pulmonar completa. Quando há destruição pulmonar, o prognóstico   ruim, especialmente se a destruição for extensa.<sup>(49)</sup> O dano também pode envolver a pleura e causar fibrose pleural difusa, resultando em d st rbio ventilatório restritivo. Além das diversas altera es pulmonares causadas por sequelas da TBP, as áreas remanescentes de pulmão danificado aumentam o risco de complica es adicionais como aspergiloma e infec o por micobactéria não tuberculosa.

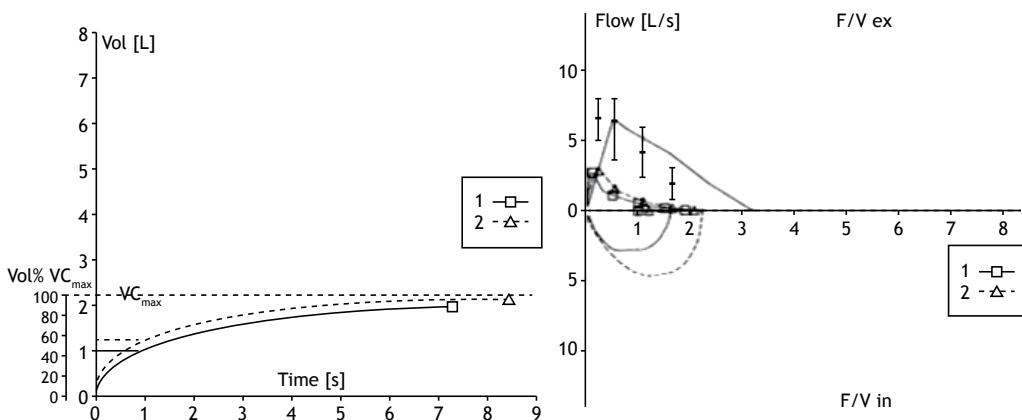
Ainda   necessário realizar mais estudos para compreender a fisiopatologia das sequelas da TBP, avaliando minuciosamente seu impacto na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes. No entanto,   evidente que essas sequelas causam comprometimento pulmonar e contribuem significativamente para a carga das doenç s respiratórias crônicas em todo o mundo.<sup>(44,50)</sup> Portanto,   necessário realizar uma avalia o pulmonar completa (com exames de imagem e testes de função pulmonar) no fim do tratamento em pacientes com TBP, como   feito em pacientes com outras doenç s respiratórias crônicas, a fim de melhorar sua qualidade de vida.

Em decorrência da destruição pulmonar causada pela TBP, os pacientes acometidos frequentemente apresentam sintomas respiratórios persistentes, que limitam suas atividades cotidianas e reduzem sua qualidade de vida.<sup>(51,52)</sup> Portanto, a reabilita o pulmonar no fim do tratamento   uma medida adequada. Já se comprovou que a reabilita o pulmonar melhora a percepção de dispneia, tolerância ao exercício e qualidade de vida relacionada   saúde em pacientes com DPOC ou outras doenç s respiratórias crônicas.<sup>(53,54)</sup> Embora existam poucos dados sobre reabilita o pulmonar em pacientes com sequelas de TBP, alguns estudos sugerem que seu uso seja benéfico para esses pacientes.<sup>(55-59)</sup> Pode até ser possível adaptar o programa de reabilita o a circunstâncias específicas, de modo a torná-lo acessível a indivíduos em contextos com poucos recursos.<sup>(56)</sup> Além de seu papel no tratamento de sequelas de TBP, a reabilita o pulmonar pode ser uma ferramenta útil no tratamento multidisciplinar de candidatos a cirurgia, bem como em pacientes com tuberculose grave que necessitem de internação na UTI e hospitaliza o prolongada, a fim de diminuir o risco de complica es respiratórias adicionais e prevenir ou reverter a atrofia muscular.<sup>(60,61)</sup> Dentre as



**Figura 1.** Radiografias pré e pós-tratamento de um paciente com tuberculose multirresistente, mostrando sequelas no lado esquerdo.

		Pred	A1	% (A1/P)	A2	% (A2/P)D%(A2/A1)	
Hora			02:21:51		03:13		
Fecha			15-06-11		15-06		
FVC	[L]	3.17	1.90	60	2.08	65	9
FEV <sub>1</sub>	[L]	2.74	1.00	37	1.21	44	21
FEV <sub>1</sub> % FVC	[%]		52.76		58.42		11
MMEF 75/25	[L/s]	3.62	0.37	10	0.44	12	17
PEF	[L/s]	6.51	2.68	41	2.83	43	6
FET	[s]		7.37		8.51		15
V backextrapolation ex	[L]		0.02		0.04		159



**Figura 2.** Achados espirométricos em um paciente com tuberculose multirresistente grave, no fim do tratamento antituberculose.

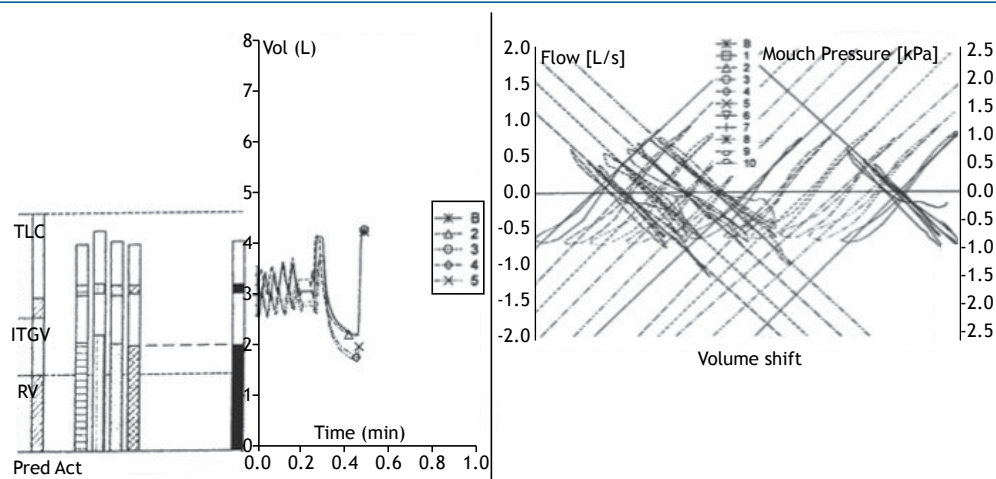
indicações da reabilitação pulmonar estão evidências de dano pulmonar (resultando em distúrbio ventilatório obstrutivo ou restritivo), dessaturação de oxigênio induzida por exercício e qualidade de vida prejudicada.

Uma revisão recente da literatura disponível sobre sequelas crônicas após o término do tratamento antituberculose<sup>(44)</sup> concentrou-se especificamente em sequelas e sua avaliação funcional, bem como na destruição pulmonar e nas intervenções pulmonares disponíveis (oxigenoterapia de longa duração, ventilação, e fisioterapia respiratória, por exemplo). Os autores recomendaram que estudos futuros não apenas avaliassem os desfechos do tratamento farmacológico da tuberculose, mas também incluíssem uma descrição completa do estado fisiopatológico dos pacientes, incluindo aspectos radiológicos (Figura 1), achados espirométricos e resposta ao broncodilatador (Figura 2), avaliação dos volumes pulmonares por meio de pletismografia (Figura 3), DLCO (Figura 4), gasometria arterial, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e qualidade de vida (avaliada por meio de ferramentas validadas, tais como o *Saint George's*

*Respiratory Questionnaire*). Caso sejam implantados programas de reabilitação, é essencial colher informações sobre os desfechos pré e pós-reabilitação, bem como sobre os custos da intervenção.

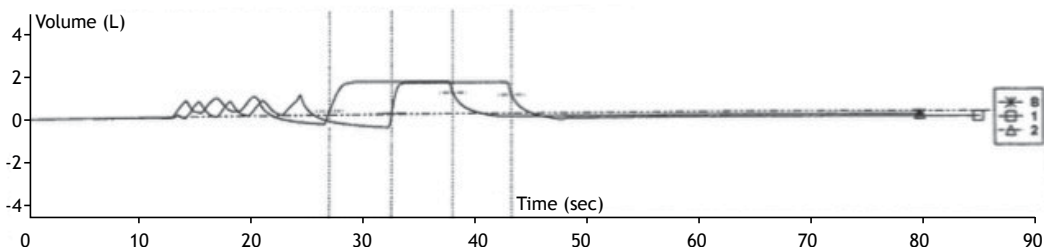
O tabagismo é um fator de risco indiscutível de infecção pulmonar, inclusive tuberculose. Vários estudos populacionais mostram que o tabagismo aumenta o risco de tuberculose latente ou ativa.<sup>(62)</sup> Além disso, o tabagismo está relacionado com desfechos adversos (tratamento malsucedido ou morte), recidiva e aumento do risco de tuberculose resistente,<sup>(63)</sup> bem como com piora do padrão inicial de resistência aos tuberculostáticos. Uma abordagem coerente da cessação do tabagismo, incluindo uma ampla gama de intervenções (psicossociais e farmacológicas, por exemplo), comprovadamente aumenta as taxas de sucesso do tratamento em pacientes com tuberculose e diminui o risco de complicações pulmonares adicionais.<sup>(64-66)</sup> Portanto, a OMS recomenda que medidas precoces e eficazes de cessação do tabagismo sejam integradas aos planos de controle da tuberculose já na atenção primária.<sup>(67)</sup> Em virtude do risco semelhante

	Pred	Best	A1	Act2	Act3	Act4	Act5	Act6	Act7	Act8	Act9	Act10	Act11	%(B/P)
Fecha	15-06-11													
Hora	02:48:10													
ITGV	[L]	2.60	3.04	3.03	3.07	3.02	3.06							117
RV	[L]	1.49	2.03	2.11	2.25	2.08	2.04							136
VC	[L]	3.15	2.04	1.92	2.04	2.00	1.97							65
IC	[L]	2.11	1.02	1.00	1.22	1.06	0.96							48
ERV	[L]	1.11	1.01	0.92	0.82	0.94	1.01							91
TLC	[L]	4.72	4.07	4.03	4.29	4.08	4.02							86
RV % TLC	[%]	31.9	49.94	52.3	52.5	51.1	50.9							157
R tot	[KPa * s/L]	0.30	1.02	1.05	0.98	1.03	0.98	0.97	1.02	0.96	1.03	1.07	1.08	341
R IN	[KPa * s/L]		0.72	0.74	0.66	0.74	0.74	0.71	0.64	0.61	0.76	0.68	0.74	
R EX	[KPa * s/L]		1.33	1.36	1.27	1.33	1.25	1.21	1.35	1.24	1.33	1.44	1.45	
Delta value	ITGV [L]			0.17	0.05	0.17	0.09	0.18						
BF Res	[l/min]		90.63	88.2	93.8	88.2	90.9	93.8	93.8	96.8	88.2	90.9		



**Figura 3.** Pletismografia mostrando aprisionamento aéreo em um paciente com tuberculose multirresistente, após o término do tratamento antituberculose.

		Pred	Act1	Act2	Act3	A4	B	%(B/P)
Fecha			15-06-11					
Hora			03:13:56p.					
TLCOc SB	[ml/min/mmHg]	25.14	10.98>>	11.86>>			11.39>>	45>>
TLCOc/BSA	[mmol/min/kPa/m]		2.36	2.55			2.45	
TLCO/VA	[ml/min/mmHg/L]	5.33	3.95>>	4.30>>			4.12>>	77>>
RV-He	[L]	1.49	0.84	0.92			0.88	59
TLX-He	[L]	4.72	2.94	2.91			2.92	62
RV%TLC-He	[%]	31.88	28.67	31.56			30.12	94
VA	[L]	4.567	2.787	2.761			2.774	61
TA	[s]		10.80	11.10			10.95	
VIN	[L]	3.151	2.095	1.992			2.043	65
VC max (Spir)	[L]		2.21	2.21			2.21	
FI He	[%]		9.950	9.950			9.950	
FA He	[%]		5.898	5.702			5.800	
FI CO	[%]		0.300	0.300			0.300	
FA CO	[%]		0.096	0.087			0.092	
Hb	[g/100 ml]		13.50	13.50			13.50	
Discard vol	[L]		0.75	0.75			0.75	
Sample vol	[L]		0.60	0.60			0.60	
Insp. time	[s]		0.60	1.20			0.90	
Exp. time	[s]		0.20	0.20			0.20	
ATS Error codes			0	140			0	



**Figura 4.** Redução grave (de 39%) da DLCO em um paciente com tuberculose multirresistente.

decorrente do abuso de álcool, intervenções comparáveis também têm sido recomendadas para indivíduos com dependência de álcool.<sup>(68,69)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não obstante a existência de um tratamento eficaz, é comum encontrar pacientes com tuberculose na UTI, e a doença é um desafio evidente com desfechos ruins. O surgimento de cepas resistentes de *M. tuberculosis* recentemente restaurou a cirurgia torácica como uma das principais intervenções destinadas a combater a tuberculose. Casos de tuberculose multirresistente/extensivamente resistente têm tido desfechos favoráveis com o uso de cirurgia e tratamento farmacológico eficaz. Existem evidências recentes de que sequelas pós-infecciosas crônicas da tuberculose são comuns mesmo após o tratamento eficaz, mais ainda após a cirurgia.<sup>(44)</sup> Isso sugere que a maioria dos casos de tuberculose avançará em direção a comprometimento da função pulmonar (obstrução principalmente, mas às vezes restrição), prejuízo da qualidade de vida e diminuição

do desempenho (medido por testes de caminhada ou outros). Portanto, outras intervenções — reabilitação pulmonar (incluindo exercícios supervisionados, exercícios torácicos/respiratórios e expectoração), terapia para cessação do tabagismo e prevenção (de infecções bacterianas secundárias e exacerbações), complementadas por apoio psicológico e nutricional — são necessárias para proteger ou restaurar a capacidade residual funcional, melhorando assim a qualidade de vida e retardando o avanço em direção à fragilidade.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado no âmbito dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax* e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*; do plano de pesquisa operacional do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA) e da *Global TB Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5). pii:1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):169-179. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136312>
- Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
- Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1461-70. <https://doi.org/10.1183/13993003.00649-2015>
- Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *Eur Respir J*. 2012;40(1):143-51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00204611>
- Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43(2):554-65. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079413>
- D'Ambrosio L, Bothamley G, Caminer Luna J, Duarte R, Guglielmetti L, Mu-oz Torrico M, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: Experiences in Europe and beyond. *Pulmonology*. 2018;24(2):132-141. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.005>
- Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J*. 2013;41(3):491-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196712>
- Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2017;50(1). pii: 1700648. <https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>
- Global Alliance for Public Relations and Communications Management [homepage on the Internet]. Lugano: Global Alliance [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.globalalliancepr.org/>
- U.S. National Institutes of Health. U.S. National Library of Medicine [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2018 Jul 9]. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards for tuberculosis management. *Eur Respir J*. 2018;51(3). pii: 1800098. <https://doi.org/10.1183/13993003.00098-2018>
- Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with TB requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-54>
- Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lasseuse A, Lucet JC, Regnier B, et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2010;27(3):513-20. <https://doi.org/10.1007/s001340000849>
- Lanoix JP, Gaudry S, Flicoteaux R, Ruimy R, Wolff M. Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):581-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0901>
- Frame RN, Johnson MC, Eichenhorn MS, Bower GC, Popovich J Jr. Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis. *Crit Care Med*. 1987;15(11): 1012-4. <https://doi.org/10.1097/00003246-198711000-00005>
- Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care*. 2013;17(5):240. <https://doi.org/10.1186/cc12760>
- Passi NN, Buckley J. Tuberculosis on the intensive care unit. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(3):142-147. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.3.142>
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368(8):745-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1200894>
- World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-loanas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1223-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00088105>
- Lee K, Kim JH, Lee JH, Lee WY, Park MS, Kim JY, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis: a multicentre survey in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(8):1099-103. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0557>
- Otu A, Hashmi M, Mukhtar AM, Kwizera A, Tiberi S, Macrae B, et al. The critically ill patient with tuberculosis in Intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *J Crit Care*. 2018;45:184-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.015>
- Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006;22(2):255-71. vi. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.011>
- Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Irušen EM, Rosenkranz B, et al. The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *S Afr Med J*. 2013;103(6):394-8. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.6344>
- National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. NICE; c2019 [cited 2018 Jul 9]. Tuberculosis NICE guideline 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
- Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):223-37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70321-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70321-3)
- Yang JY, Han M, Koh Y, Kim WS, Song JW, Oh YM, et al. Effects of Corticosteroids on critically ill Pulmonary Tuberculosis Patients With Acute Respiratory Failure: a Propensity Analysis of Mortality. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1449-1455. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw616>
- Filiz KA, Levent D, Emel E, Pelin U, Turkey A, Aybuke K. Characteristics of Active Tuberculosis Patients Requiring Intensive Care Monitoring and Factors Affecting Mortality. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(3): 158-64. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.3.158>
- Valade S, Raskine L, Aout M, Malissin I, Brun P, Deye N, et al. Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. *Can J Infect Dis Microbiol*. 2012;23(4):173-8. <https://doi.org/10.1155/2012/361292>
- Perelman MI, Strelzov VP. Surgery for pulmonary tuberculosis. *World J Surg*. 1997;21(5):457-67. <https://doi.org/10.1007/PL00012270>
- World Health Organization Regional Office for Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2014.
- Dara M, Sotgiu G, Zaleski R, Migliori GB. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? *Eur Respir J*. 2015;45(3):577-82. <https://doi.org/10.1183/09031936.00229514>
- Madansein R, Parida S, Padayatchi N, Singh N, Master I, Naidu K, et al. Surgical Treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015;32:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.01.019>
- Giller DB, Giller BD, Giller GV, Shcherbakova GV, Bizhanov AB, Enlisen II, et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):967-972. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447>
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Marrone MT, Venkataraman V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6-16. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0198>
- Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Portilla S, Valcarcel M, Guerra D, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax*. 2007;62(5):416-21. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051961>
- Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment



- regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
42. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):887-895. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw002>
  43. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DA, Fielding K, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:262. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>
  44. Mu-oz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
  45. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest.* 2007;131(6):1817-24. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2949>
  46. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J.* 2007;30(6):1180-5. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
  47. Buist S, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):703-8.
  48. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2015;32:138-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
  49. Ryu YJ, Lee JH, Chun EM, Chang JH, Shim SS. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with tuberculous destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(2):246-50, i.
  50. Forum of International Respiratory Societies. *The Global Impact of Respiratory Disease. 2nd Edition.* Sheffield: European Respiratory Society; 2017.
  51. Atif M, Sulaiman SA, Shafie AA, Asif M, Sarfraz MK, Low HC, et al. Impact of tuberculosis treatment on health-related quality of life of pulmonary tuberculosis patients: a follow-up study. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:19. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-19>
  52. Kruijshaar ME, Lipman M, Essink-Bot ML, Lozewicz S, Creer D, Dart S, et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(3):296-302.
  53. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):577-86. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005613>
  54. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
  55. de Grass D, Manie S, Amosun SL. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):866-72. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i4.14>
  56. Jones R, Kirenga BJ, Katagira W, Singh SJ, Pooler J, Okwera A, et al. A pre-post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3533-3539. <https://doi.org/10.2147/COPD.S146659>
  57. Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest.* 2003;123(6):1988-95. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1988>
  58. Tada A, Matsumoto H, Soda R, Endo S, Kawai H, Kimura G, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2002;40(4):275-81.
  59. Betancourt-Peña J, Muñoz-Eraza BE, Hurtado-Gutiérrez H. Effect of pulmonary rehabilitation in quality of life and functional capacity in patients with tuberculosis sequelae [Article in Spanish]. *NOVA.* 2015;13(24):47-54.
  60. Celli BR. Chronic respiratory failure after lung resection: the role of pulmonary rehabilitation. *Thorac Surg Clin.* 2004;14(3):417-28. [https://doi.org/10.1016/S1547-4127\(04\)00017-9](https://doi.org/10.1016/S1547-4127(04)00017-9)
  61. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2499-505. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a38937>
  62. Zhang H, Xin H, Li X, Li H, Li M, Lu W, et al. A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: a cross-sectional study among 21008 rural residents in China. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175183>
  63. Zhang C, Wang Y, Shi G, Han W, Zhao H, Zhang H, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health.* 2016;16:42. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2711-z>
  64. Awaisu A, Nik Mohamed MH, Mohamad Noordin N, Abd Aziz N, Syed Sulaiman SA, Muttalif AR, et al. The SCIDOTS Project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011;6:26. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-6-26>
  65. Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:369. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1727-4>
  66. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008286.pub3>
  67. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Jul 9]. A guide for tuberculosis patients to quit smoking 2014. [Adobe Acrobat document, 16p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112834/9789241506922\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112834/9789241506922_eng.pdf?sequence=1)
  68. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J.* 2017;50(1). pii: 1700216. <https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2017>
  69. Francisco J, Oliveira O, Felgueiras Ó, Gaio AR, Duarte R. How much is too much alcohol in tuberculosis? *Eur Respir J.* 2017;49(1). pii: 1601468. <https://doi.org/10.1183/13993003.01468-2016>