



Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas

Denise Rossato Silva^{1,a}, Marcela Muñoz-Torraco^{2,b}, Raquel Duarte^{3,4,c},
Tatiana Galvão^{5,d}, Eduardo Henrique Bonini^{6,7,e}, Flávio Ferlin Arbex^{6,f},
Marcos Abdo Arbex^{6,g}, Valéria Maria Augusto^{8,h}, Marcelo Fouad Rabahi^{9,i},
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{10,j}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
 3. Instituto de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
 4. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Porto, Portugal.
 5. Serviço de Pneumologia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
 6. Faculdade de Medicina, Universidade de Araraquara, Araraquara (SP) Brasil.
 7. Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.
 8. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
 9. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, – UFG – Goiânia (GO) Brasil.
 10. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8453-3634>
c. <http://orcid.org/0000-0003-2257-3099>
d. <http://orcid.org/0000-0002-3038-7715>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0334-7718>
f. <http://orcid.org/0000-0003-4971-5050>
g. <http://orcid.org/0000-0003-3556-6875>
h. <http://orcid.org/0000-0003-0401-1260>
i. <http://orcid.org/0000-0002-4050-5906>
j. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>

Recebido: 16 dezembro 2017.

Aprovado: 9 março 2018.

Estudo realizado no Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

A tuberculose continua a ser um importante problema de saúde para a humanidade. Embora os esforços para controlar a epidemia tenham reduzido sua mortalidade e incidência, há vários fatores predisponentes a ser controlados a fim de reduzir a carga da doença. Este artigo de revisão aborda alguns dos fatores de risco associados à infecção por tuberculose, como diabetes, tabagismo, uso de álcool e uso de outras drogas, que podem também contribuir para maus resultados do tratamento da tuberculose. A tuberculose pode levar a complicações no curso e no manejo de outras doenças, como o diabetes. Portanto, é importante identificar essas comorbidades em pacientes com tuberculose a fim de assegurar um manejo adequado de ambas as condições.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Tuberculose/prevenção & controle; Diabetes mellitus/prevenção & controle; Hábito de fumar/efeitos adversos; Consumo de bebidas alcoólicas/efeitos adversos; Drogas ilícitas/efeitos adversos.

FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE

Diabetes mellitus

Os pacientes com diabetes mellitus (DM) correm um maior risco de passar de tuberculose latente para tuberculose ativa. Um diagnóstico de DM também aumenta o risco de progressão da infecção inicial para a tuberculose ativa.⁽¹⁾ Estudos de caso-controle demonstraram que a razão de chances do desenvolvimento da tuberculose é de 2,44 a 8,33 vezes maior em pacientes com DM do que naqueles sem a doença.⁽²⁻⁵⁾ Uma revisão sistemática de 13 estudos observacionais revelou que um diagnóstico de DM triplica o risco do desenvolvimento de tuberculose (risco relativo = 3,11; IC95%: 2,27-4,26).⁽⁶⁾ Alguns estudos mostraram que pacientes com DM são mais propensos a desenvolver tuberculose multirresistente (TBMR), embora ainda não haja uma explicação para essa associação.⁽⁷⁻⁹⁾ Na verdade, outros estudos não mostraram um risco aumentado de TBMR em pacientes com DM.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Aproximadamente 15% dos casos de tuberculose em todo o mundo podem estar ligados à DM.⁽¹⁾ A prevalência relatada de DM entre pacientes com tuberculose varia de 1,9% a 45,0% em todo o mundo. A prevalência relatada de tuberculose entre pacientes com DM varia de 0,38% a 14,0%, e a mediana de prevalência global é de 4,1%, com intervalo interquartil (IIQ) de 1,8%-6,2%.⁽¹⁴⁾ O quadro colaborativo de ações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a tuberculose e a DM atualmente recomenda uma triagem bidirecional – triagem para DM em todos os pacientes com tuberculose e vice-versa.⁽¹⁵⁾

A tuberculose ativa desenvolve-se mais frequentemente em pacientes com baixo controle glicêmico. Um estudo com pacientes com DM mostrou que o risco de tuberculose ativa era três vezes maior entre aqueles com nível de hemoglobina A1c (HbA1c) \geq 7% do que aqueles com nível de HbA1c $<$ 7% (razão de risco = 3,11; IC95%: 1,63-5,92). Além disso, a dependência de insulina é considerada um fator de risco para a tuberculose. No *Philadelphia Diabetic Survey*, determinou-se que a probabilidade de desenvolver tuberculose era duas vezes maior entre os pacientes

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241 or 55 51 99647-0343. E-mail: denise.rossato@terra.com.br

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello. Instituto de Doenças do Tórax, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 1º andar, Sala 01 D 58, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 3938-2887. E-mail: fcqmello@idt.ufrj.br

Apoio financeiro: Nenhum.

com DM que utilizavam mais de 40 unidades de insulina por dia do que entre aqueles que utilizavam doses mais baixas.⁽¹⁶⁾

A DM mal controlada pode levar a múltiplas complicações, incluindo o aumento da suscetibilidade à infecção. O diabetes causa um aumento da suscetibilidade à tuberculose através de vários mecanismos, incluindo hiperglicemia e insulinopenia celular, que têm efeitos indiretos sobre a função de macrófagos e linfócitos.⁽¹⁴⁾ No entanto, a tuberculose pode prejudicar temporariamente a tolerância à glicose, que é um fator de risco para o desenvolvimento de DM.⁽¹⁾ A hiperglicemia transitória pode ocorrer devido à inflamação induzida durante a tuberculose.⁽⁹⁾ Portanto, para o estabelecimento de um novo diagnóstico de DM, os níveis de glicose devem ser mensurados novamente após 4 semanas de tratamento para a tuberculose, especialmente quando o paciente parar de apresentar febre.^(9,17)

Pacientes com tuberculose e DM apresentam uma pior apresentação clínica e um maior número de sintomas, especialmente perda de peso, febre, dispneia e suores noturnos.⁽¹⁶⁾ Pacientes com tuberculose e DM previamente diagnosticada são geralmente do sexo feminino, com idade mais avançada e com obesidade. Em contraste, pacientes com tuberculose e DM recém-diagnosticada são mais propensos a serem homens e mais jovens, além de apresentar níveis mais baixos de HbA1c.⁽⁹⁾

Radiologicamente, pacientes com tuberculose e DM apresentam lesões mais extensas e, mais frequentemente, com doença multilobar e cavitação.⁽¹³⁾ O envolvimento do pulmão inferior é geralmente tão comum em pacientes com DM quanto em controles, exceto em pacientes > 40 anos, entre os quais esse envolvimento é mais comum na presença de DM.⁽¹⁶⁾

Em comparação com pacientes sem DM, a carga bacilar na apresentação é maior em pacientes com DM, os quais também levam mais tempo para a negatificação da cultura. No entanto, as taxas de conversão de cultura de escarro após 2 meses de tratamento são semelhantes entre as duas populações de pacientes.⁽¹⁶⁾

A rifampicina é um poderoso indutor do sistema de enzimas microsossomais hepáticas e pode baixar os níveis séricos de sulfonilureias e biguanidas,⁽¹⁷⁾ levando a hiperglicemia, direta ou indiretamente, através de interações com hipoglicemiantes orais.⁽¹⁶⁾ Portanto, em pacientes com DM que tomam rifampicina, as doses de medicamentos antidiabéticos orais devem ser ajustadas para cima de acordo com os níveis de glicose plasmática. Em doentes com DM grave, a insulina deve ser utilizada inicialmente.⁽¹⁷⁾ Além disso, se a isoniazida for prescrita, a piridoxina também deve ser prescrita, a fim de evitar a neuropatia periférica associada ao uso da isoniazida.⁽¹⁶⁾

A probabilidade de uma pessoa com tuberculose ir a óbito ou apresentar recaída é significativamente maior se a pessoa também tiver DM.⁽¹⁾ Dois estudos retrospectivos de coorte mostraram que, em pacientes

com tuberculose pulmonar, o risco de morte é de 6,5 a 6,7 vezes maior para aqueles que têm DM do que para aqueles sem a doença.^(18,19) Em uma revisão sistemática e meta-análise, Baker et al. concluíram que pacientes com tuberculose e DM apresentam um risco de recaída quase 4 vezes maior do que aqueles somente com tuberculose.⁽⁹⁾ Além disso, um estudo mostrou que pacientes com DM apresentam um risco 3,9 vezes maior de falha no tratamento.⁽¹⁶⁾ Pacientes com tuberculose e DM também são mais propensos a ser perdidos no seguimento do que aqueles sem DM.⁽¹⁵⁾

Tabagismo

Estima-se que, em todo o mundo, 1,3 bilhão de pessoas consuma tabaco e que a maioria delas viva em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são maiores.⁽²⁰⁾ Portanto, o maior impacto do tabagismo em termos de problemas de saúde pública relacionados à infecção é provavelmente o aumento do risco de tuberculose. Algumas análises sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais mostraram uma associação desfavorável entre a epidemia global de tuberculose e tabagismo, sendo a exposição ao tabagismo associada à infecção tuberculosa, tuberculose ativa e mortalidade relacionada à tuberculose.^(21,22)

O papel que a fumaça do cigarro desempenha na patogênese da tuberculose está relacionado à disfunção ciliar, a uma resposta imune reduzida e a defeitos na resposta imune de macrófagos, com ou sem uma diminuição da contagem de CD4, aumentando a suscetibilidade à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.⁽²⁰⁾ O macrófago alveolar se liga ao bacilo através dos receptores do complemento 1, 3 e 4. Os linfócitos ativados liberam citocinas ao recrutar macrófagos, fibroblastos e outros linfócitos. A principal citocina envolvida na formação de granulomas é TNF- α , que é liberado por macrófagos imediatamente após a exposição a antígenos de *M. tuberculosis*. O TNF- α ativa macrófagos e células dendríticas. Em fumantes, a nicotina, atuando através do receptor nicotínico $\alpha 7$, reduz a produção de TNF- α por macrófagos, prevenindo assim sua ação protetora e favorecendo o desenvolvimento da tuberculose.^(23,24)

A secreção de IL-12 por macrófagos induz a produção de IFN- γ em células *natural killers*. Esse aspecto de resposta imune, conhecido como resposta Th1, visa destruir *M. tuberculosis* ao formar um granuloma fibroso. A fumaça do cigarro promove seletivamente a baixa produção de IL-12 e TNF- α , impedindo a formação de granulomas, o que conteria a infecção nessa fase em indivíduos imunocompetentes; portanto, o tabagismo criaria condições que permitiriam o desenvolvimento de tuberculose ativa.^(23,24)

As taxas de mortalidade relacionadas à tuberculose são significativamente maiores em fumantes do que em não fumantes.⁽²⁵⁾ Entre indivíduos sem história de tuberculose, o risco de morte por tuberculose é 9 vezes maior em fumantes do que em não fumantes.⁽²⁵⁾ Um estudo recente mostrou que o tabagismo e a infecção

por HIV eram fatores de risco significativos para a mortalidade em pacientes com TBMR.⁽²⁶⁾ Quando os fumantes deixam de fumar, o risco de morte por tuberculose cai significativamente (em 65% quando comparado com o observado para aqueles que continuam fumando), o que indica que a cessação do tabagismo é um fator importante na redução da mortalidade relacionada à tuberculose.⁽²⁵⁾

Um estudo prospectivo, realizado na China rural em 2017, destacou a suposição de que o tabagismo seja um fator de risco independente para a infecção por tuberculose, especialmente em fumantes idosos, além de demonstrar uma correlação direta entre o histórico de tabagismo (anos-maço) e o risco de tuberculose latente.⁽²⁷⁾ Pesquisas recentes sugerem que, na detecção de tuberculose latente com métodos de IFN- γ , a proporção de resultados falso-negativos é maior entre fumantes do que entre não fumantes e que o tabagismo tem um impacto negativo nos resultados do tratamento da tuberculose, atrasando a conversão da cultura de escarro durante o tratamento e estendendo o tempo de tratamento.⁽²⁸⁾ Do mesmo modo, a retirada de nicotina mostrou-se fortemente associada à conclusão bem-sucedida do tratamento para tuberculose latente.⁽²⁹⁾

Um estudo realizado no Brasil mostrou que homens com história de tuberculose são 4,1 vezes mais propensos a apresentar obstrução das vias aéreas do que aqueles sem, e esses resultados permaneceram inalterados depois de terem sido ajustados por idade, gênero, nível de escolaridade, etnia, tabagismo, exposição a poeira ou fumaça, morbidade respiratória na infância e morbidade atual. Em conclusão, uma história de tuberculose está associada à obstrução das vias aéreas em adultos de meia-idade e idosos.⁽³⁰⁾

A exposição passiva e ativa à fumaça do cigarro está associada a um risco aumentado de infecção por *M. tuberculosis* e ao desenvolvimento de tuberculose ativa. Uma revisão sistemática qualitativa, publicada em 2007, destacou a forte correlação entre o tabagismo e a tuberculose ativa, além de demonstrar que o tabagismo passivo correlacionou-se moderadamente com tuberculose ativa e necessidade de retratamento.⁽³¹⁾ Uma história de tabagismo dos pais já faz parte da investigação de episódios de infecção respiratória em crianças. Um estudo recente também mostrou que o risco de infecção por *M. tuberculosis* estava aumentado em crianças que viviam em uma região endêmica de tuberculose e que o tabagismo dos pais foi significativamente associado ao risco de tuberculose ativa, mesmo depois de o risco ter sido ajustado por fatores associados.⁽³²⁾ Portanto, os efeitos do tabagismo passivo também são uma preocupação em relação à tuberculose ativa, e todos os fumantes com tuberculose devem ser informados sobre os danos que seu vício pode causar a outros indivíduos, especialmente seus contatos, que correm um maior risco de contrair tuberculose ativa. Um estudo com crianças que eram contatos familiares de pacientes com tuberculose mostrou que a exposição ao tabagismo passivo,

conforme confirmado pela medida dos níveis urinários de nicotina, é um importante fator de risco para a tuberculose ativa (OR = 5,39; IC95%: 2,44-11,91).⁽³³⁾

Outro ponto crucial no controle da tuberculose é o abandono do tratamento. O tabagismo foi associado ao abandono do tratamento da tuberculose, e essa associação foi independente do consumo de álcool ou de drogas ilícitas.⁽³⁴⁾ Portanto, o abandono do tratamento da tuberculose pode estar relacionado aos aspectos psicossociais do tabagismo, à predominância de homens e ao menor nível socioeconômico das populações afetadas, fatores que estão associados a menores taxas de adesão ao tratamento.⁽³⁴⁾ O reconhecimento dessa associação é de suma importância no combate à exposição ao fumo do tabaco para reduzir o risco de tuberculose, assim como o tratamento simultâneo contra o tabagismo e a tuberculose, os quais afetam principalmente o sistema respiratório. Como a epidemia de tabagismo está aumentando em algumas partes do mundo e o controle da tuberculose ainda está longe de ser alcançado, as perspectivas são bastante preocupantes. Em um estudo, foi aplicado um modelo matemático para avaliar o impacto do tabagismo sobre a incidência de tuberculose, o impacto sendo calculado com base na tendência do tabagismo, bem como nas projeções de incidência, prevalência e mortalidade de tuberculose de 2010 a 2050.⁽³⁵⁾ Os autores estimaram que o tabagismo produzirá mais de 18 milhões de casos de tuberculose e de 40 milhões de mortes se o número de fumantes em todo o mundo continuar a aumentar na taxa atual. Eles também estimaram que, entre 2010 e 2050, o tabagismo será responsável por um aumento de 7% no número de novos casos de tuberculose (de 256 milhões para 274 milhões) e um aumento de 66% no número de mortes relacionadas à tuberculose (de 61 milhões para 101 milhões), o que torna ainda mais problemático alcançar os objetivos de controle da tuberculose estabelecidos pela OMS.⁽³⁵⁾ Para que um programa de controle de tuberculose seja efetivo na prática clínica diária, os pacientes com tuberculose devem ser encorajados a submeter-se a um tratamento para a cessação do tabagismo, que também pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Uso de álcool

Embora o consumo de álcool seja considerado socialmente aceitável em todo o mundo, ele pode levar à dependência. Os problemas de consumo de álcool variam amplamente. O uso nocivo do álcool está classificado entre os cinco principais fatores de risco para doenças, incapacidades e morte, além de ser um fator causal em mais de 200 doenças e danos à saúde, incluindo a tuberculose, em todo o mundo.⁽³⁶⁾ Estima-se que aproximadamente 10% de todos os casos de tuberculose são atribuíveis ao uso de álcool.⁽³⁷⁾

Um dos principais obstáculos para se fazer um diagnóstico de abuso de álcool é a dificuldade em quantificar a sua ingestão. De acordo com a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, o transtorno do uso de álcool (TUA) é uma doença crônica e recidivante, caracterizada por uma habilidade prejudicada para parar ou controlar o consumo de álcool, a despeito de suas consequências profissionais ou de saúde. A apresentação de TUA pode variar de leve a grave, e a recuperação é possível independentemente do nível de gravidade.⁽³⁸⁾ A prevalência de TUA entre pacientes com tuberculose varia de acordo com a população estudada. A Rússia e os países da antiga União Soviética estão entre as regiões mais criticamente impactadas pelo consumo de álcool. Em uma coorte de indivíduos que começaram o tratamento da tuberculose em Tomsk, na Sibéria, 60,2% tinham uma história de vida de TUA e, o mais importante, aproximadamente 28% eram do sexo feminino.⁽³⁹⁾ Em um estudo prospectivo realizado na cidade de Nova York, uma coorte de indivíduos com TUA foi acompanhada por 8 anos, e a incidência de tuberculose foi de 464 casos/100.000 pessoas-ano, que foi 9 vezes maior que a incidência encontrada para a população em geral pareada por idade.⁽⁴⁰⁾

A associação entre o consumo de álcool e a tuberculose é longamente conhecida, embora tenha havido resultados não conclusivos relacionados a vários fatores de confusão, porque ainda não se sabe se o risco aumentado de tuberculose é devido ao uso de álcool per se ou se por causa das sequelas do TUA, como danos ao fígado e deficiência nutricional, ou por fatores sociais, como aglomeração, desnutrição, falta de moradia e prisão, independentemente do consumo de álcool. No entanto, estudos in vivo e in vitro demonstraram que o uso de álcool altera significativamente a resposta imune, aumentando a suscetibilidade a doenças respiratórias, como a tuberculose.⁽⁴¹⁾

Vários estudos populacionais mostraram que há uma forte associação entre TUA e tuberculose.^(42,43) Em uma meta-análise que incluiu 3 estudos de coorte e 18 estudos de caso-controle,⁽⁴⁴⁾ o uso intenso de álcool (definido como ≥ 40 g de álcool por dia) ou um diagnóstico clínico de TUA apresentou um risco relativo combinado para o desenvolvimento de tuberculose ativa de 3,50 (IC95%: 2,01-5,93). Nem a exclusão dos estudos menores (devido à suspeita de viés de publicação), nem o ajuste para os vários conjuntos de fatores de confusão, alteraram significativamente os resultados. Em um estudo prospectivo realizado na China, uma coorte de adultos foi seguida por uma média de $16,8 \pm 5,2$ anos.⁽⁴⁵⁾ Os autores relataram que o consumo de álcool (≥ 2 drinks por dia) estava associado a um risco aumentado de tuberculose quando acompanhado por tabagismo (razão de risco = 1,51; IC95%: 1,11-2,05), que é outro fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa.⁽⁴⁶⁾

O abuso de álcool influencia não apenas a incidência de tuberculose, mas também sua evolução clínica e seus desfechos. Os indivíduos com TUA são considerados mais infectáveis que aqueles que não a têm, pois o TUA tem sido associado à descoberta de doença cavitária

em radiografias de tórax e, portanto, à positividade da baciloscopia.^(46,47) Além disso, o TUA tem sido associado a taxas mais altas de abandono de tratamento (OR = 1,99; IC95%: 1,04-3,81) e recaída (OR = 3,9; IC95%: 2,5-6,1).^(48,49) Há várias razões para isso, incluindo condições de vida precárias e aumento do risco de hepatotoxicidade devido ao tratamento tuberculoso nesse grupo de pacientes.⁽⁵⁰⁾

Não está bem estabelecido se o abuso de álcool aumenta o risco de TBMR. Em um estudo caso-controle realizado em Botsuana, a prevalência de consumo de álcool foi maior entre os indivíduos com TBMR do que entre aqueles em três grupos de controle diferentes, mesmo após ajustes para vários fatores de confusão.⁽⁵¹⁾

Garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar de indivíduos de todas as idades estão entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas para 2030, apelando para a prevenção e o tratamento de abuso de substâncias, incluindo o uso nocivo do álcool.⁽⁵²⁾ É claro que o TUA tem um impacto negativo sobre o risco de tuberculose e os resultados do tratamento. Portanto, em populações com alto risco para TUA, é importante avaliar essa condição, integrando o gerenciamento de TUA e o tratamento para a tuberculose, assim como o monitoramento da aderência ao tratamento, para evitar o abandono e o acompanhar proximamente esses pacientes para identificar eventos adversos.

Uso de drogas ilícitas

Estima-se que 1 em cada 20 adultos, ou um quarto de bilhão de pessoas entre 15 e 64 anos, utilizou pelo menos uma droga ilícita em 2015. Isso é o equivalente às populações combinadas da França, Alemanha, Itália e Reino Unido. Estima-se que mais de 29 milhões de pessoas que usam drogas apresentem transtornos de uso de drogas, 12 milhões dessas são usuários de drogas injetáveis, e 14% dos usuários de drogas injetáveis vivem com HIV. Portanto, o impacto do uso de drogas, em termos de suas consequências na saúde, continua a ser devastador, com cerca de 207.400 mortes relacionadas a drogas em 2014. Entre todas as formas de uso de drogas ilícitas, a mais comum é o uso da cocaína. Em 2015, a cocaína (em pó ou como crack) foi utilizada por 18,3 milhões de pessoas, correspondendo a 0,3-0,4% da população mundial. A magnitude do dano causado pelo uso de drogas ilícitas é evidenciada pelo número estimado de 7,4 milhões de usuários de drogas ilícitas que procuram tratamento através de sistemas de saúde e de 1 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade em 2014 por causa de mortes prematuras e incapacidade relacionadas ao uso de drogas.^(53,54) Segundo a OMS, aproximadamente 10% das pessoas que vivem em grandes centros urbanos consomem substâncias psicoativas, independentemente do sexo, idade, nível de escolaridade ou status social. Isso foi confirmado em um estudo sobre grandes centros urbanos no Brasil.⁽⁵⁵⁾

A cocaína pode ser administrada por inalação pela narina, pelo fumo ou por injeção intravenosa.

Atualmente, a via de administração mais utilizada é a inalação, especialmente sob a forma de crack (ou base livre) por fumo. A mudança de preferência da injeção intravenosa para a inalação nas últimas décadas deve-se principalmente ao aumento da transmissão do HIV via o uso de drogas injetáveis, ao intenso efeito eufórico (ocorrido nos primeiros minutos) do uso de crack e a seu menor custo.⁽⁵⁶⁾

Dados epidemiológicos sugerem que a relação entre tuberculose e uso de drogas ilícitas está aumentando, levando a um problema de saúde pública, pois envolve aspectos políticos, humanos, sociais e econômicos.^(57,58) A presença de usuários de drogas ilícitas infectados por tuberculose em famílias e comunidades é um fator crucial na manutenção da cadeia da transmissão da tuberculose. Entre os usuários de drogas ilícitas, a infecção por *M. tuberculosis* e a progressão para a doença ativa são promovidas por vários fatores⁽⁵⁵⁾: o estilo arriscado de vida desses usuários; as condições de habitação superlotadas; a acumulação e o isolamento de pessoas em ambientes fechados para o consumo de drogas ilícitas; a partilha de materiais como cachimbos; a desnutrição e a tosse grave apresentadas por muitos usuários; a propagação da infecção por HIV entre usuários de drogas ilícitas; e o elevado número de detentos. A proporção de indivíduos que apresentam fatores de risco para a infecção por *M. tuberculosis* e sua progressão para tuberculose ativa é de 8,0% entre usuários de drogas injetáveis, em comparação com apenas 0,2% na população geral.⁽⁵⁴⁾

A exposição intensa e repetida à cocaína por fumo tem sido associada a um amplo espectro de complicações pulmonares, incluindo edema pulmonar, hemorragia alveolar difusa, exacerbações agudas de asma, barotrauma, infiltrados pulmonares eosinofílicos, pneumonia intersticial inespecífica e bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, bem como infiltração pulmonar aguda, juntamente com uma variedade de achados clínicos e patológicos, coletivamente referidos como "pulmão de crack".⁽⁵⁹⁾ Drogas pesadas como a cocaína podem ser injetadas por via intravenosa ou consumidas através de outras rotas, como a inalação. No entanto, o dano respiratório causado pelo fumo habitual da cocaína torna os usuários mais vulneráveis à tuberculose pulmonar. Isso pode ser atribuído ao fato de que o consumo de cocaína mostrou impedir a produção de macrófagos alveolares e citocinas imunorreguladoras, ambos de importância vital para conferir resistência contra a tuberculose ativa. O uso de cocaína causa uma redução significativa na atividade de iNOS, o que, por sua vez, reduz a atividade antibacteriana de macrófagos alveolares. Além disso, a cocaína diminui as respostas pró-inflamatórias, incluindo as que envolvem IFN- γ , CCL2, TNF- α e GM-CSF, que são necessários na resposta imune à tuberculose. Em geral, o uso de cocaína atenua a capacidade dos mecanismos de proteção de macrófagos monocíticos e alveolares, resultando na falta de resposta a um desafio micobacteriano, cuja consequência final é a falha na prevenção da tuberculose ativa.⁽⁶⁰⁾

Em dois estudos diferentes,^(61,62) o uso de pó ou de crack correlacionou-se diretamente com a prevalência de tuberculose ativa e latente; atrasos no diagnóstico da doença; a descontinuação e o abandono do tratamento; maiores taxas de retratamento; e o surgimento de cepas resistentes a múltiplos fármacos. Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que o uso de crack correlacionou-se com TT positivo em 147 indivíduos com esquizofrenia. O risco relativo de um resultado de TT positivo foi de 3,53 para os usuários de crack quando comparados com pacientes que não utilizavam a droga.⁽⁶³⁾ Um estudo realizado na cidade brasileira de Porto Alegre avaliou atrasos diagnósticos em 153 pacientes com tuberculose. Os autores relataram que o a mediana total de tempo de atraso foi de 60 dias (IIQ: 30,0-90,5 dias), enquanto as medianas de atraso do paciente e do sistema de saúde foram de 30 dias (IIQ: 7,0-60,0 dias) e 18 dias (IIQ: 9,0-39,5 dias), respectivamente. Os fatores independentemente associados com o atraso do paciente > 30 dias foram uso de crack (OR = 4,88; p = 0,043) e uso de cocaína em pó (OR = 6,68; p = 0,011).⁽⁶⁴⁾

Em um estudo caso-controle com pacientes com tuberculose pulmonar, realizada em Londres, Inglaterra, 19 (86%) de 22 usuários de crack foram diagnosticados por baciloscopia, em comparação a 302 (36%) de 833 pacientes que não utilizavam a droga.⁽⁶⁵⁾ Os autores relataram que, na comparação com indivíduos que não utilizavam drogas, a positividade da baciloscopia no momento do diagnóstico de tuberculose pulmonar era 2,4 vezes e 1,6 vezes mais provável em pacientes que eram usuários de crack e em pacientes que eram usuários de drogas pesadas sem informações de uso de crack, respectivamente. Houve também uma diferença significativa entre os usuários de crack e os usuários de outras drogas em termos da positividade da baciloscopia no diagnóstico.

Um estudo realizado em um hospital universitário na cidade de São Paulo (SP) pesquisou as causas do abandono do tratamento em 100 pacientes ambulatoriais com tuberculose pulmonar.⁽⁶⁶⁾ Os autores mostraram que os alcoólatras, os fumantes e os usuários de drogas ilícitas abandonaram o tratamento da tuberculose com maior frequência do que aqueles que não apresentavam nenhum desses fatores de risco. Entre os usuários de drogas ilícitas, o uso de maconha foi relatado em 33%; o de consumo de cocaína inalada foi relatado em 29%; o uso intravenoso de cocaína, em 17%; e o uso de crack, em 11%. Metade dos usuários de drogas ilícitas relatou utilizar combinações dessas drogas. Os autores de um estudo realizado em Portugal utilizaram dados do Centro Nacional de Vigilância Nacional para avaliar as causas de falha no tratamento de tuberculose (falência, abandono de tratamento e óbito) entre 2000 e 2012.⁽⁶⁷⁾ A taxa global dessa falha foi de 11,9%, sendo essa taxa maior em pacientes com coinfeção tuberculose/HIV (OR = 4,93); pacientes com mais de 64 anos de idade (OR = 4,37); pacientes que utilizavam drogas ilícitas (OR = 2,29); pacientes com outras

doenças excluindo DM/HIV (OR = 2,09); e pacientes submetidos a retratamento (OR = 1,44).

Casal et al.⁽⁶⁸⁾ avaliaram fatores de risco para a resistência a múltiplos fármacos entre pacientes com tuberculose pulmonar em quatro países da União Europeia (França, Alemanha, Itália e Espanha) entre 1997 e 2000. Os autores avaliaram um total de 138 casos e 276 controles. Nos quatro países como um todo, os fatores de risco estatisticamente significativos foram os seguintes: uso de drogas intravenosas (OR = 4,68); apoio financeiro para requerentes a asilo (OR = 2,55); residência em uma casa de repouso (OR = 2,05); história de tuberculose pulmonar (OR = 2,03); prisão (OR = 2,02); contato conhecido com um caso de tuberculose ativo (OR = 2,01); imunossupressão diferente da relacionada à infecção pelo HIV (OR = 1,96); AIDS (OR = 1,96); tuberculose pulmonar atual (OR = 1,77); e ser um profissional de saúde (OR = 1,69).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além de ter um efeito direto sobre a saúde dos indivíduos, a tuberculose é um problema de saúde pública. Dada a complexidade da combinação do uso de drogas ilícitas com a tuberculose, juntamente com o perfil da população afetada e a escassez de estudos que tratam dessa questão, é necessário que as autoridades e os profissionais de saúde criem estratégias novas e melhores para avaliar o comportamento dos usuários e estabelecer políticas de intervenção para o controle dessa combinação de doenças, cuja prevalência está aumentando no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Este estudo faz parte dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Latin-American Thoracic Association* e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [cited 2016 Dec 1]. Tuberculosis and diabetes. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/diabetes_tb.pdf
- Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):80-6.
- Coker R, McKee M, Atun R, Dimitrova B, Dodonova E, Kuznetsov S, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ*. 2006;332(7533):85-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.38684.687940.80>
- Mboussa J, Monabeka H, Kombo M, Yokolo D, Yoka-Mbio A, Yala F. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics [Article in French]. *Rev Pneumol Clin*. 2003;59(1):39-44.
- Jabbar A, Hussain SF, Khan AA. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co-existing diabetes mellitus. *East Mediterr Health J*. 2006;12(5):522-7.
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5:1091-1101.
- Bashar M, Alcabe P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120(5):1514-9. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1514>
- Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):888-93. <https://doi.org/10.1080/00365540802342372>
- Restrepo BI. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6):1-19.
- Singla R, Khan N. Does diabetes predispose to the development of multidrug-resistant tuberculosis? *Chest*. 2003;123(1):308-9; author reply 309. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(16\)34416-6](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(16)34416-6)
- Subhash HS, Ashwin I, Mukundan U, Danda D, John G, Cherian AM, et al. Drug resistant tuberculosis in diabetes mellitus: a retrospective study from south India. *Trop Doct*. 2003;33(3):154-6. <https://doi.org/10.1177/004947550303300311>
- Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Diabetes is Associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):245-250. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.10.003>
- Muñoz-Torrico M, Caminero Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients with and without diabetes in Mexico: Preliminary data. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(1):27-30.
- Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One* 2017;12(4):e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
- Pizzol D, Di Gennaro F, Chhaganlal KD, Fabrizio C, Monno L, Putoto G, et al. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives. *Trop Med Int Health*. 2016;21(6):694-702. <https://doi.org/10.1111/tmi.12704>
- Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
- Deng C, Wang X, Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology. *Microb Pathog*. 2016;92:43-45. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.12.005>
- Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):634-9.
- Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):752-9. <https://doi.org/10.1086/338784>
- van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):27-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072909>
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
- Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2007;4(1):e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020>
- North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Ann Rev Immunol*. 2004;22:599-623. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635>
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2445-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804752>
- Wen CP, Chan TC, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, Tsai SP. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis*. 2010;10:156. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-156>
- Mollel EW, Chilongola JO. Predictors for Mortality among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *J Trop Med*. 2017;2017:9241238.

27. 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>
28. Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, Maldonado J, Molina I, González-Díaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182998>
29. Eastment MC, McClintock AH, McKinney CM, Narita M, Molnar A. Factors That Influence Treatment Completion for Latent Tuberculosis Infection. *J Am Board Fam Med*. 2017;30(4):520-527. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.04.170070>
30. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o 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>
31. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1049-61.
32. Du Preez K, Mandalakas AM, Kirchner HL, Grewal HM, Schaaf HS, van Wyk SS, Hesselning AC. Environmental tobacco smoke exposure increases *Mycobacterium tuberculosis* infection risk in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1490-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0759>
33. Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Saltó E, Folguera LI, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case control study. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(6):537-44. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90052-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90052-0)
34. Cherkaoui I, Sabouni R, Ghali I, Kizub D, Billioux AC, Bennani K, et al. Treatment default amongst patients with tuberculosis in urban Morocco: predicting and explaining default and post-default sputum smear and drug susceptibility results. *PLoS One*. 2014;9(4):93574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093574>
35. Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modeling analysis. *BMJ*. 2011;343:d5506. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5506>
36. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2016 Dec 1]. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. [Adobe Acrobat document, 70p.]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
37. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, Patra J, Poznyak V, Popova S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. 2009;9:450. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-450>
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Update. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2016.
39. Shin SS, Mathew TA, Yanova GV, Fitzmaurice GM, Livchits V, Yanov SA, et al. Alcohol consumption among men and women with tuberculosis in Tomsk, Russia. *Cent Eur J Public Health*. 2010;18(3):132-8.
40. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med*. 1996;334(13):828-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603283341304>
41. Molina PE, Happel KI, Zhang P, Kolls JK, Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):97-108.
42. 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>
43. 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>
44. Lönnroth K, Williams B, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:289. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-289>
45. Soh AZ, Chee CBE, Wang YT, Yuan JM, Koh WP. Alcohol drinking and cigarette smoking in relation to risk of active tuberculosis: prospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000247. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000247>
46. Hermosilla S, You P, Aifah A, Abildayev T, Akilzhanova A, Kozhamkulov U, et al. Identifying risk factors associated with smear positivity of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172942>
47. Fiske CT, Hamilton CD, Stout JE. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. *J Infect*. 2009;58(5):395-401. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.015>
48. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov SE, Danilova ID, Kourbatova EV. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(11):46-53.
49. Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: a population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol*. 2005;15(7):519-25. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.03.002>
50. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax*. 1996;51(2):132-6. <https://doi.org/10.1136/thx.51.2.132>
51. Zetola NM, Modongo C, Kip EC, Gross R, Bisson GP, Collman RG. Alcohol use and abuse among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11):1529-34. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0026>
52. United Nations. [homepage on the Internet]. New York City: United Nations, c2017 [cited 2017 Dec 1]. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. [Adobe Acrobat document, 35p.]. Available from: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E
53. United Nations Office on Drugs and Crime [homepage on the Internet]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; c2017 [cited 2017 Dec 1]. World Drug Report 2016 [about 2 screens]. Available from: <http://www.unodc.org/wdr2016/>
54. United Nations Office on Drugs and Crime [homepage on the Internet]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; c2017 [cited 2017 Dec 1]. World Drug Report 2017 [about 2 screens]. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2017/index.html>
55. Cruz VD, Harter J, Oliveira MM, Gonzales RI, Alves PF. Crack consumption and tuberculosis: an integrative review. *Rev Eletronica Saude Mental Alcool Drog*. 2013;9(1):48-55.
56. Almeida RR, Zanetti G, Souza AR Jr, Souza LS, Silva JL, Escuissato DL et al. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):323-30. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000025>
57. Marques AC, Cruz MS. O adolescente e o uso de drogas. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(2):32-6. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600009>
58. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72-82. <https://doi.org/10.1086/594126>
59. Mançano A, Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Duarte BC, Apolinario Lde A. Pulmonary complications of crack cocaine use: high-resolution computed tomography of the chest. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):323-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000500012>
60. Kiboi NG, Nebere SN, Karanja JK. Immunological Interactions of Tuberculosis with Drugs and Substance Use: A Systematic Review and Update. *J Pulm Respir Med*. 2016;6:2. <https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000326>
61. Paixão LM, Gontijo ED. Profile of notified tuberculosis cases and factors associated with treatment dropout [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(2):205-13. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000200006>
62. Rodrigues IL, Monteiro LL, Pacheco RH, da Silva SE. Abandonment of tuberculosis treatment among patients co-infected with TB/HIV [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(2):383-7. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342010000200020>
63. Taubes T, Galanter M, Dermatis H, Westreich L. Crack cocaine and schizophrenia as risk factors for PPD reactivity in the dually diagnosed. *J Addict Dis*. 1998;17(3):63-74. https://doi.org/10.1300/J069v17n03_06
64. Deponi GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin Pde T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary

- tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:538. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
65. Story A, Bothamley G, Hayward A. Crack cocaine and infectious tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(9):1466-9. <https://doi.org/10.3201/eid1409.070654>
66. Ribeiro SA, Amado VM, Camalier AA, Fernandes MA, Schenkman S. Estudo caso-controlado de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol.* 2000;26(6):291-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000600004>
67. Costa-Veiga A, Briz T, Nunes C. Unsuccessful treatment in pulmonary tuberculosis: factors and a consequent predictive model. *Eur J Public Health.* 2017 Oct 3. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx136>
68. Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J, Rüschi-Gerdes S, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist.* 2005;11(1):62-7. <https://doi.org/10.1089/mdr.2005.11.62>