



# Tabaquismo y fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Un estudio de casos y controles

Juan Pablo Aguilar<sup>1,a</sup>, María B Arriaga<sup>2,3,b</sup>, Monica Ninet Rodas<sup>1,4,c</sup>, Eduardo Martins Netto<sup>1,3,5,d</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
  2. Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz-BA – Salvador (BA) Brasil.
  3. Fundação José Silveira, Salvador (BA) Brasil.
  4. Coordinación de Trabajos de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos – USAC – Ciudad de Guatemala, Guatemala.
  5. Laboratório de Pesquisa em Infectologia – LAPI – Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6971-2677>  
b. <http://orcid.org/0000-0001-6883-8422>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-7388-595X>  
d. <http://orcid.org/0000-0003-1691-6761>

Recibido: 17 noviembre 2018.

Aprobado: 5 enero 2019.

Estudio realizado en el Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

## INTRODUCCIÓN

Individualmente, el tabaquismo y la tuberculosis son problemas de salud pública a nivel mundial.<sup>(1-3)</sup> Siendo que la tuberculosis es considerada una de las enfermedades infecciosas de mayor expansión y, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 se reportaron 6,3 millones de casos nuevos y 1,3 millones de muertes por esta enfermedad.<sup>(3)</sup> Por su parte, el tabaquismo es responsable directo de 6 millones de muertes en el mundo cada año<sup>(4)</sup> y constituye un factor de riesgo para enfermedades de alta mortalidad, entre las cuales está la tuberculosis pulmonar.<sup>(1,4)</sup> Asimismo, cuando ambas enfermedades actúan conjuntamente incrementan su impacto y el producto de esta interacción puede ser considerado una sindemia.<sup>(5)</sup>

Dentro de esta interacción de epidemias, se estima que el tabaquismo es responsable del 20%<sup>(6)</sup> de la carga de tuberculosis y que entre el 2010 y 2050 será responsable de 18 millones de casos nuevos y de 40 millones de muertes.<sup>(7,8)</sup> El tabaquismo también está relacionado con las formas graves en términos de secuelas y resultados negativos durante el tratamiento antituberculoso como recaída y muerte.<sup>(6,9)</sup> Esto se debe a que los componentes del humo de tabaco provocan numerosos cambios

fisiopatológicos en el sistema respiratorio promoviendo cambios inflamatorios locales así como inmunológicos, inhibiendo el crecimiento celular y las acciones de algunos mediadores químicos relacionados a la inmunidad innata.<sup>(10,11)</sup> Adicionalmente, se identificó que los pacientes que fuman durante el tratamiento tienen una menor adherencia al tratamiento antituberculoso, en particular, los individuos de sexo masculino.<sup>(12,13)</sup>

Dentro de los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis se encuentra el fracaso del tratamiento, definido por la OMS como aquellos “pacientes con tuberculosis cuya baciloscopia o cultivo es positivo al quinto mes o más tarde durante el tratamiento”.<sup>(14)</sup> Un fracaso en el tratamiento aumenta el tiempo en el que los pacientes son fuente de infección, además pueden llegar a albergar bacilos resistentes.<sup>(15,16)</sup> Son pocos los estudios enfocados en este tipo de resultado negativo, sin embargo, se plantea que el tabaquismo duplica el riesgo de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.<sup>(17,18)</sup> Al mismo tiempo, indican que aún no son claras las variables que pueden cambiar el efecto y que deben ser consideradas probables variables de confusión el consumo de alcohol, la pobreza y el sexo.<sup>(18,19)</sup> Por tal motivo, el propósito de este estudio fue determinar el

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el tabaquismo y el fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. **Metodología:** Este es un estudio caso - control, realizado en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis en Salvador, Brasil entre 2007 y 2015. Se compararon 50 casos de fracaso en el tratamiento con 234 controles de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y con resultado final de cura. **Resultados:** Se atribuyó el fracaso del tratamiento al tabaquismo y a la edad, y no al sexo, salario, escolaridad, consumo de alcohol o estado civil. Así, aun después del ajuste por edad, los pacientes con antecedentes de tabaquismo tienen 2,1 (IC95% 1,1-4,1) veces más chance de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis. Además, tener una edad mayor de 50 años mostró que la posibilidad de fracaso aumenta 2,8 (IC95% 1,4-6,0) veces más. **Conclusiones:** El tabaquismo está relacionado con el fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, así como también el envejecimiento. Por tal motivo, como parte del control de la tuberculosis, el personal de salud debe estar preparado para ofrecer estrategias que promuevan la cesación tabáquica y tener un mayor cuidado con pacientes de grupos etarios superiores.

**Palabras clave:** Tabaquismo; Tuberculosis; Insuficiencia del tratamiento.

## Dirección para correspondencia:

Juan Pablo Ticona. Rua Doutor Augusto Viana, S/N, Canela, CEP 40110-060, Salvador, BA, Brasil.

Tel.: 55 71 98431-8399. E-mail: pkjpablo@gmail.com

Apoio financeiro: Juan Pablo Aguilar recibe una beca del apoyo de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES-Brasil). Maria Arriaga recibe una beca de la Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB-Brasil).

riesgo del fracaso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes fumadores y analizar posibles variables de confusión descritas en la literatura.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio caso-control, no pareado, incluyendo pacientes que recibieron tratamiento para la tuberculosis pulmonar entre los años 2007 y 2015 en el Instituto Brasileiro de Investigación de la Tuberculosis (IBIT) de la Fundación José Silveira, un centro de referencia para el control y tratamiento de la tuberculosis en la ciudad de Salvador, Brasil.

Se incluyeron a pacientes mayores de 15 años, diagnosticados por baciloscopia o cultivo positivo con tuberculosis pulmonar y que recibieron tratamiento para tuberculosis sensible durante 6 meses; con resultados de las baciloscopias de esputo realizadas al momento del diagnóstico y durante el segundo, cuarto y sexto mes de tratamiento. No se incluyeron a pacientes con diabetes mellitus (DM) o con virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA) o comorbilidades relacionadas con el abuso de drogas durante el tratamiento, tampoco a pacientes que abandonaron el tratamiento o que no cumplieron con las consultas de seguimiento.

### Definición de casos y controles

Se consideró como casos a los pacientes con tuberculosis pulmonar que experimentaron fracaso en el tratamiento. Dicho fracaso se definió de acuerdo a los criterios de la "Guía de recomendaciones para el control de la tuberculosis en Brasil" descritos a continuación<sup>(20)</sup>: persistencia de baciloscopia positiva al final del tratamiento; inicio del tratamiento con resultados altamente positivos (++ o ++++) y persistencia de este resultado hasta el cuarto mes de tratamiento; o resultado positivo inicial seguido de resultados negativos, luego nuevos resultados positivos durante 2 meses consecutivos a partir del cuarto mes de tratamiento. Por su parte, los controles se definieron como pacientes con tuberculosis pulmonar que no fracasaron en el tratamiento y que al final del mismo fueron declarados curados.

Se seleccionaron todos los casos del banco de datos del IBIT (MV Sistema®) que cumplieron con los criterios. Los controles, por su parte, se seleccionaron empleando el SPSS 18 software como generador de números aleatorios del banco de datos del IBIT. Se consideró una proporción de un caso para cuatro controles. Los datos sociodemográficos y microbiológicos se extrajeron de los registros médicos de cada paciente seleccionado. Los resultados de laboratorio se obtuvieron del banco de datos del IBIT.

### Definición de exposición

El consumo de tabaco se clasificó en tres categorías: fumadores actuales — que al momento del diagnóstico y durante el tratamiento afirmaron estar fumando; ex fumadores — que en el momento del diagnóstico declararon haber dejado de fumar y no fumaron durante

el tratamiento; y no fumadores — que nunca fumaron antes ni hasta el diagnóstico de cura.

Además de la variable de exposición, se recolectó información sobre variables que podrían tener algún efecto en el resultado del tratamiento de la tuberculosis. Se identificaron en la literatura las siguientes variables<sup>(18,19)</sup>: salario del paciente, antecedentes de consumo de alcohol, sexo, edad (en años), grado de escolaridad y estado civil.

### Tamaño de la muestra y análisis estadístico

Entre 2007 y 2015, en el IBIT, se atendieron y diagnosticaron con tuberculosis pulmonar a 2437 pacientes. Nuestro cálculo de muestra inicial para lograr un intervalo de confianza del 95% con un poder del 80% fue de 60 casos y 240 controles. Basados en el trabajo previo de Tachfouti N. et al. (2011),<sup>(17)</sup> donde se encontró que el fracaso del tratamiento está asociado al tabaquismo con una OR de 2,25.

El análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 18.0. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y proporciones; la edad y el salario se categorizaron. La variable relacionada al tabaquismo se agrupó en 2 categorías, comparando a los fumadores actuales y ex fumadores con los participantes no fumadores, porque el riesgo de tener un resultado negativo en el tratamiento de la tuberculosis es similar en ambos grupos.<sup>(21)</sup> Se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson para determinar la diferencia estadística entre las variables. Se calcularon ORs como medida de asociación entre el fracaso del tratamiento y las variables de interés empleando un intervalo de confianza de 95%. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significantes.

Se realizó el test de Mantel-Haenszel con las covariables (sexo, edad, salario, escolaridad, estado civil y consumo de alcohol), con el fin de determinar si alguna(s) de ellas se comportaba(n) como modificadora de efecto en la asociación entre el tabaquismo y el fracaso del tratamiento. Se emplearon análisis multivariados de regresión logística binaria para ajustar el efecto de esta asociación y las covariables, mediante la técnica mixta *backward* y *forward*. El modelo final de regresión logística incluyó variables que modificaban la OR en al menos 10% de su valor.

### Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Maternidad Climério de Oliveira de la Universidad Federal de Bahía (CAAE 51244415.4.0000.5543) y se condujo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

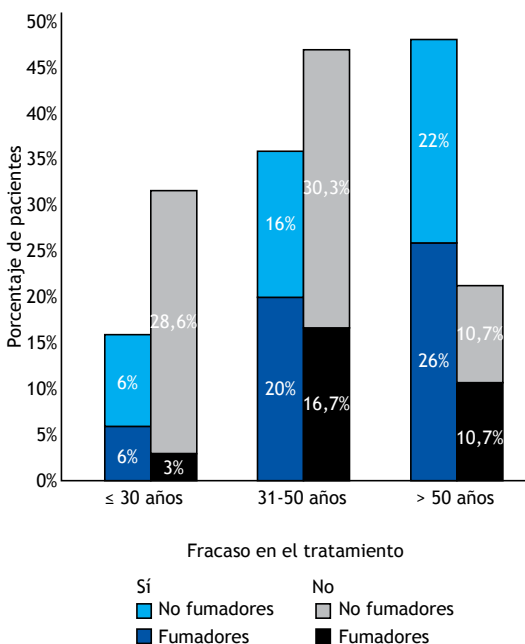
## RESULTADOS

Se incluyeron a 284 pacientes (50 casos y 234 controles), de los cuales un 63,3% era del sexo masculino, un 34,1% era fumador actual o ex fumador. La edad media fue de 40,5 años (desviación estándar: 14,7). Se encontraron más casos con fracaso en el tratamiento entre los pacientes mayores de 50 años

**Tabla 1.** Características de la población de estudio en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

Característica	Falla en el tratamiento <sup>a</sup> (n = 50)	Controles <sup>a</sup> (n = 234)	OR	(IC 95%)
Género masculino	33 (66,0)	146 (62,4)	1,17	(0,62-2,22)
Edad				Referencia
< 50 años	26 (52,0)	184 (78,6)		
< 30 años	8 (16,0)	74 (31,6)		
31-50 años	18 (36,0)	110 (47,0)		
> 50 años	24 (48,0)	50 (21,4)	3,40	(1,80-6,42)
Estar en una relación estable <sup>b</sup>	37 (74,0)	179 (76,5)	0,87	(0,43-1,76)
≤ 8 años de escolaridad	32 (64,0)	138 (59,0)	1,24	(0,66-2,33)
≤ 15M <sup>c</sup>	23 (46,0)	127 (54,3)	0,72	(0,39-1,32)
Consumo social de alcohol <sup>d</sup>	29 (59,2)	122 (52,1)	1,33	(0,71-2,49)
Tabaquismo				
Fumador actual o ex fumante	26 (52,0)	71 (30,3)	2,49	(1,34-4,63)
Fumador actual	20 (40,0)	37 (15,8)	3,67	(1,83-7,34)
Ex fumante	6 (12,0)	34 (14,5)	1,19	(0,45-3,16)
Nunca fumó	24 (48,0)	163 (69,7)		Referencia

<sup>a</sup>Resultados expresados en n (%). <sup>b</sup>Estar en una relación estable como estado civil fue considerado el concubinato o el matrimonio. <sup>c</sup>Salario de cada paciente. SM = Salario mínimo en Brasil. 880 reales (245 USD). <sup>d</sup>Se definió como consumidores de alcohol a los pacientes que afirmaron consumir regularmente alcohol antes o durante el diagnóstico de tuberculosis y se los comparó con los pacientes que respondieron que nunca habían consumido alcohol.



**Figura 1.** Distribución de los pacientes con fracaso en el tratamiento y de los pacientes curados por edad y tabaquismo, en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

(OR: 3,4; IC95%:1,8-6,4) (Tabla 1 y Figura 1). La chance de encontrar fumadores actuales o ex fumadores entre los pacientes con fracaso en el tratamiento fue 2,5 (IC95%: 1,3-4,6) veces mayor que entre los controles (52,0% vs. 30,3%). Por otro lado, el sexo, el consumo social de alcohol, los años de escolaridad, el salario y el estado civil tuvieron una distribución similar entre los grupos (Tabla 1).

Después de ajustada por edad, la OR ajustada para el consumo actual o pasado de tabaco asociada al fracaso del tratamiento de tuberculosis pulmonar fue 2,1 (IC 95%: 1,1-4,1,  $p = 0,02$ ). (Tabla 2).

En el análisis estratificado se encontró que ser mujer y tener historia de consumo de tabaco actual aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento (OR: 6,0; IC95% = 1,5 a 23,3 versus OR: 3,1; IC95%: 1,3 a 7,3) cuando fueran comparadas con hombres (Tabla 3). Sin embargo, las pruebas de homogeneidad no fueron significativas y durante el ajuste multivariado la variable sexo no mostró ser determinante en el modelo.

## DISCUSIÓN

En un grupo de pacientes atendidos en el IBIT en un periodo de 8 años y que fueron seleccionados para el presente estudio, se encontró que el consumo de tabaco (actual o pasado) aumenta el riesgo de fracaso en el tratamiento de tuberculosis pulmonar. Esta asociación observada se mantuvo incluso después de ser ajustada por variables potencialmente confundidoras. También se encontró que, entre los pacientes con fracaso en el tratamiento, la proporción de fumadores fue más alta en adultos mayores (> 50 años). Estudios previos han identificado la asociación entre el fracaso del tratamiento y el tabaquismo.<sup>(9,17)</sup> Sin embargo, el fracaso del tratamiento ha sido agrupado junto con otros resultados negativos como falta de adherencia al tratamiento y muerte, y no fue medido individualmente.<sup>(9)</sup> En el estudio de Tachfouti et al. (2011) realizado en Marruecos, el modelo fue ajustado por edad y salario mensual, encontrándose un mayor riesgo en pacientes de bajos ingresos y con tabaquismo.<sup>(17)</sup> En nuestro estudio, entre las covariables (edad, alcoholismo, sexo y renda), fue la

**Tabla 2.** Regresión logística múltiple: tabaquismo y edad relacionados al riesgo de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

Variable	Modelo	OR (IC 95%)
Tabaquismo <sup>a</sup>	Saturado	2,2 (1,1 - 4,7)
	Ajustado	2,1 (1,1 - 4,1)
Edad > 50 años	Saturado	2,8 (1,4 - 5,6)
	Ajustado	2,2 (1,4 - 6,0)

<sup>a</sup>Fumadores antes y durante el tratamiento. Modelo saturado ajustado por tabaquismo, edad, sexo, escolaridad, estado civil, ingresos económicos y consumo de alcohol. Modelo final ajustado por tabaquismo y edad.

**Tabla 3.** Estratificación por sexo de la relación entre el tabaquismo y la falla en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

Sexo	Tabaquismo	Fracaso en el tratamiento <sup>a</sup> (n = 50)	Controles <sup>a</sup> (n = 234)	OR	IC 95%
Masculino	Fumante actual o ex fumante	19 (57,6)	55 (37,7)	2,25	1,04-4,83
	Fumante actual	15 (45,5)	31 (21,2)	3,15	1,37-7,25
	Ex fumante	4 (12,1)	24 (16,4)	1,08	0,28-3,48
	Nunca fumó	14 (42,4)	91 (62,3)	Referencia	
Femenino	Fumante actual o ex fumante	7 (41,2)	16 (6,8)	3,15	1,04-9,53
	Fumante actual	5 (29,4)	6 (6,8)	6,00	1,54-23,35
	Ex fumante	2 (11,8)	10 (11,4)	1,43	0,19-7,04
	Nunca fumó	10 (58,8)	72 (81,8)	Referencia	

<sup>a</sup>Resultados expresados en n (%).

edad la que tuvo mayor efecto en el modelo final. La estratificación por edad de los datos mostró un mayor porcentaje de fumadores actuales con edad superior a los 50 años en el grupo de casos. Este resultado es similar al encontrado en la investigación de Wang et al.<sup>(22)</sup> que señala que con el envejecimiento, el riesgo de fracaso en el tratamiento también aumenta. Sin embargo, este hecho puede estar relacionado con la distribución de la tuberculosis en Brasil, que también es mayor en ese rango de edad.<sup>(23)</sup>

Se estima que el 20% de la incidencia de tuberculosis pulmonar se puede atribuir al tabaquismo.<sup>(6)</sup> En la cohorte de pacientes, de la cual fueron extraídos los casos de este estudio, se encontró una prevalencia de tabaquismo de un 15,8% en el momento del diagnóstico de tuberculosis. Este dato es mayor que la prevalencia de fumadores actuales en Brasil y en la ciudad de Salvador, que es de un 12% y 5,1% respectivamente para el 2016.<sup>(24)</sup> Otros estudios también han encontrado una alta prevalencia de fumadores en pacientes con tuberculosis.<sup>(25,26)</sup>

Son pocos los estudios que han considerado la asociación entre el sexo, el tabaquismo y los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, pues la tendencia es parrear por sexo o seleccionar solo casos masculinos.<sup>(27-30)</sup> Existe una contradicción entre las investigaciones que, por un lado, muestran que el sexo no tiene relación con los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis<sup>(31,32)</sup> y las que, por otro lado, muestran que el sexo masculino es el que presenta mayor riesgo de tener algún resultado negativo.<sup>(33,34)</sup> Sin embargo, en nuestro estudio, las

mujeres fumadoras tuvieron un mayor riesgo de fracaso del tratamiento en el análisis estratificado, pese a que este resultado no fue significativo estadísticamente, quizás debido al número de mujeres en la muestra. Una probable respuesta puede estar relacionada al contexto o a las variables socio-económicas de las mujeres, como malnutrición, acceso a servicios de salud o estigma.<sup>(35,36)</sup> Además, existe una tendencia a que las tasas de tabaquismo en las mujeres se equiparen a las de los hombres con el paso de la epidemia.<sup>(37-39)</sup> Consideramos que esta asociación debe ser aún explorada en futuras investigaciones y que debe incentivarse la realización del registro y reporte categorizados por sexo de los resultados negativos en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del periodo de tiempo relativamente amplio (8 años), nuestra principal limitación es que el número de casos disponibles y, por consiguiente, el tamaño de la muestra fue menor al calculado, debido a que el fracaso del tratamiento es un evento poco frecuente, como se observó en una cohorte en Pernambuco, donde se reportaron 2,1% de casos de fracaso en el tratamiento.<sup>(40)</sup> Sin embargo, el número final de pacientes incluidos fue suficiente para demostrar la asociación y cumplir con el objetivo principal. Otra limitación importante es la inherente a los estudios retrospectivos, como el uso de registros clínicos para intentar obtener datos, debido a que la información completa para todos los pacientes era limitada. No obstante, fue posible ajustar el modelo para aquellas principales variables descritas en la literatura como posibles confundidoras<sup>(6,19)</sup> y conseguimos emplear otras fuentes de información además de los registros clínicos.

El tabaquismo es un factor de riesgo modificable, con un gran impacto en la tuberculosis pulmonar. Los objetivos de reducción de la prevalencia de fumadores en la población general para disminuir el riesgo de tuberculosis pulmonar y los resultados negativos en el

tratamiento, como su fracaso, nos indican la obligación de adoptar intervenciones contra el tabaquismo en las estrategias de control de la tuberculosis, como la oferta de cesación tabáquica al momento del diagnóstico con el fin de tener éxito en el tratamiento de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

- Frieden TR. SHATTUCK LECTURE: The Future of Public Health. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1748-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1511248>
- Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh FI, Drope J. *The Tobacco Atlas*. 5th ed. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. Geneva: World Health Organization; 2015.
- World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package*. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Novotny T, Hendrickson E, Soares ECC, Sereno AB, Kiene SM. HIV/AIDS, tuberculosis, and tobacco in Brazil: a syndemic that calls for integrated interventions. *Cad Saude Publica.* 2017;33(Suppl 3):e00124215.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Nov 11]. Tuberculosis and Tobacco—a strong association. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: [http://www.who.int/tobacco/resources/publications/factsheet\\_tub\\_tob.pdf](http://www.who.int/tobacco/resources/publications/factsheet_tub_tob.pdf)
- Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modelling analysis. *BMJ.* 2011;343:d5506. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5506>
- Brands A, Ottmani SE, Lönnroth K, Blanc LJ, Rahman K, Bettohera DW, et al. Reply to 'Addressing smoking cessation in tuberculosis control.' *Bull World Health Organ.* 2007;85(8):647-8.
- Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Golub JE, et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bull World Health Organ.* 2015;93(6):390-9. <https://doi.org/10.1128/IAI.00709-10>
- Shaler CR, Horvath CN, McCormick S, Jeyanathan M, Khera A, Zganiac A, et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(3):e59185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059185>
- Feng Y, Kong Y, Barnes PF, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun.* 2011;79(1):229-37. <https://doi.org/10.1128/IAI.00709-10>
- Lavigne M, Rocher I, Steensma C, Brassard P. The impact of smoking on adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *BMC Public Health.* 2006;6:66. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-66>
- Schneider NK, Novotny TE. Addressing smoking cessation in tuberculosis control. *Bull World Health Organ.* 2007;85(10):820-1. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.034797>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Nov 11]. Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis—2013 revision (updated December 2014). [Adobe Acrobat document, 47p.]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf)
- Savadogo B, Tint KS, Tshimanga M, Kuonza L, Ouedraogo L. Risk factors for tuberculosis treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in four health regions of Burkina Faso, 2009: case control study. *Pan Afr Med J.* 2015;21:152. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.152.4827>
- Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1160-1170. <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>
- Tachfouti N, Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, El Rhazi K, et al. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(6):838-43. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0437>
- World Health Organization. *A WHO/The Union Monograph on TB and Tobacco Control: Joining Efforts to Control Two Related Global Epidemics*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
- 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.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: o Ministério; 2011.
- Chuang HC, Su CL, Liu HC, Feng PH, Lee KY, Chuang KJ, et al. Cigarette smoke is a risk factor for severity and treatment outcome in patients with culture-positive tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1539-44. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S87218>
- Wang N, Ma Y, Liu YH, DU J, Zhang H, Xie SH, et al. Risk of Treatment Failure in Patients with Drug-susceptible Pulmonary Tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci.* 2016;29(8):612-617.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet] Brasília: o Ministério; c2008 [cited 2018 Nov 11]. Informações de saúde Epidemiológicas e Morbidade. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigilância Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Wang J, Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health.* 2009;9:292. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-292>
- Jiménez-Fuentes MÁ, Rodrigo T, Altet MN, Jiménez-Ruiz CA, Casals M, Penas A, et al. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain. *BMC Infect Dis.* 2016;16:486. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1819-1>
- Chang KC, Leung CC, Tam CM. Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(12):1492-8.
- Salami AK, Oluboyo PO. Management outcome of pulmonary tuberculosis: a nine year review in Ilorin. *West Afr J Med.* 2003;22(2):114-9.
- Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet.* 2003;362(9383):507-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14109-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14109-8)
- Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2002;57(11):964-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.11.964>
- dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva NL, Braga C, Campelo AR, et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health.* 2005;5:25. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-25>
- Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(5):556-61.
- Bashour H, Mamaree F. Gender differences and tuberculosis in the Syrian Arab Republic: patients' attitudes, compliance and outcomes. *East Mediterr Health J.* 2003;9(4):757-68.
- Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Elfakir S, Benjelloun MC, El Rhazi K, et al. Determinants of tuberculosis treatment default in Morocco: results from a national cohort study. *Pan Afr Med J.* 2013;14:121. <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.121.2335>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Nov 11]. Tuberculosis in Women. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: [http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb\\_women\\_factsheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb_women_factsheet.pdf?ua=1)
- Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Yuber Lung Dis.* 1996;7(5):391-400. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90110-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90110-0)
- Lombardi EM, Prado GF, Santos Ude P, Fernandes FL. Women and smoking: risks, impacts, and challenges. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):118-28. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100017>
- Amos A, Greaves L, Nichter M, Bloch M. Women and tobacco: a call for including gender in tobacco control research, policy and practice. *Tob Control.* 2012;21(2):236-43. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050280>
- Hitchman SC, Fong GT. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull World Health Organ.* 2011;89(3):195-202. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.079905>
- de Albuquerque Mde F, Ximenes RA, Lucena-Silva N, de Souza WV, Dantas AT, Dantas OM, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2007;23(7):1573-82. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000700008>