

Tuberculose disseminada em doentes idosos: relato de caso

Disseminated tuberculosis in an aged patient: case report

DOI:10.34119/bjhrv5n6-208

Recebimento dos originais: 11/11/2022

Aceitação para publicação: 15/12/2022

Andrés Felipe Mercado González

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade Católica de Cuenca, Equador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: drandresmercado@gmail.com

María Paz Pérez Avilés

Doutora em Medicina - Campus Cuenca

Instituição: Universidade Católica de Cuenca, Equador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: mppereza94@est.ucacue.edu.ec

Jorge Andrés Torres Jerves

Professor de Medicina - Campus Cuenca

Instituição: Universidade Católica de Cuenca, Equador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: jorgeandrestj@hotmail.com

María Angélica Orellana González

Especialista em Pneumologia

Instituição: Hospital José Carrasco Arteaga

Endereço: Av. Solano 11-67

E-mail: maria.orellanag@iess.gob.ec

Rene Steven Guzman Moreno

Graduado em Medicina

Instituição: Ministério da Saúde Pública

Endereço: Cañuelas y 1ro de Mayo

E-mail: rene1996guzman@hotmail.com

Paola Elizabeth Alvarez Guerrero

Doutora em Medicina - Campus Cuenca

Instituição: Universidade Católica de Cuenca, Equador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: paola.alvarez@est.ucacue.edu.ec

Maidely Antolina Alvarez Ochoa

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Quirúrgico Metropolitano, Equador

Endereço: Padre Julio Matovelle y Ricardo Muñoz

E-mail: maidelyalvarez@gmail.com

RESUMO

A tuberculose extrapulmonar é causada por *Mycobacterium Tuberculosis* em órgãos fora do pulmão, e está principalmente relacionada com a imunossupressão, geralmente secundária ao vírus da imunodeficiência humana, embora haja pacientes que desenvolvem a doença sem relação com o supracitado. Esta patologia deve-se à disseminação hematogênica ou linfática do bacilo devido à infecção anterior, ou reativação de um foco latente, com envolvimento subsequente de outro órgão, como a pleura, sistema nervoso central, gânglios linfáticos, pele, entre outros. O presente caso é de um paciente masculino de 77 anos, com história de diabetes mellitus tipo II, sem tratamento, que apresentou um quadro clínico de 5 meses de evolução, apresentando lesões cutâneas, mais súbita perda de peso, há 2 meses apresentou tosse intensa, o esfregaço da expectoração foi negativo, no entanto, foi possível identificar um aumento da perda de peso do paciente e um aumento do tamanho do gânglio linfático cervical, razão pela qual foi realizada uma biópsia do gânglio linfático, que relatou tuberculose extrapulmonar.

Palavras-chave: idosos, tuberculose, tuberculose intracraniana.

ABSTRACT

Extrapulmonary tuberculosis is caused by *Mycobacterium Tuberculosis* in organs outside the lungs. It's mainly related to immunosuppression, usually secondary to the human immunodeficiency virus. Although there are patients who develop the disease unrelated to the aforementioned. This pathology is due to hematogenous or lymphatic spread of the bacillus due to a previous infection or a reactivation the illness, with subsequent involvement in another organ, such as the pleura, central nervous system, lymph nodes, skin, among others. The present case is of a 77-year-old male patient with a history of Type II Diabetes without treatment. He came with skin lesions, weight loss of 5 months of evolution. Two months ago, the patient starts with new symptoms such as intense cough. The sputum smear was negative, however, an increase in the patient's weight loss and lymph node size at the cervical level can be identified, which is why a lymph node biopsy is performed. The exam reports extrapulmonary tuberculosis.

Keywords: aged, tuberculosis, tuberculoma, intracranial.

1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é um dos mais antigos agentes patogênicos conhecidos e é uma das 10 principais causas de morte ao nível mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 18 mil milhões de pessoas estão infectadas com *Mycobacterium Tuberculosis*. (Churchyard et al., 2017; Moutinho, 2022)

Mycobacterium Tuberculosis é o agente patogênico mais comum que causa a tuberculose. Entre as características desta bactéria estão o facto de ser aeróbica, não motriz e

em forma de bastão, a sua transmissão e contágio é principalmente produzido por gotículas de descarga, quando em contacto com uma pessoa infectada, mas outros factores como a duração do contacto, proximidade do contacto, quantidade e virulência do agente patogênico, bem como a susceptibilidade da pessoa exposta, também terão influência. (Moutinho, 2022; Suárez et al., 2019)

A tuberculose manifesta-se geralmente como uma infecção pulmonar, que inclui sintomas tais como tosse associada à produção de expectoração sanguínea, arrepios, febre, fraqueza, perda involuntária de peso e suores noturnos, (Moule & Cirillo, 2020; WHO-UCN-TB-2022.2-eng.pdf, s. f.) e pode ocorrer a qualquer momento por uma infecção primária, mas geralmente aparece mais tarde, devido a uma alteração dos mecanismos de resposta imunitária envolvidos, extremos da vida (crianças ou idosos), vulnerabilidade médica ou tratamentos que afetam a imunidade celular. A reativação de focos latentes e o desenvolvimento da doença tuberculosa é sugerida pela alteração dos mecanismos imunitários que constituem o granuloma. (WHO-UCN-TB-2022.2-eng.pdf, s. f.)

O diagnóstico da tuberculose é feito com base na história, exame físico, sintomas, imagens e testes laboratoriais. (Sharif et al., 2021) Os sinais e sintomas são geralmente inespecíficos e ocasionalmente ocorrem incidentalmente em radiografias do tórax e microscopia da saliva, complicando o diagnóstico. (Amado Garzon et al., 2020)

O tratamento consiste atualmente em isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol; contudo, as pessoas que não cumprem os regimes de tratamento completos podem desenvolver resistência ao tratamento (Katende et al., 2020).

Esta doença consegue causar infecções em vários tecidos e órgãos fora do pulmão, conhecida como tuberculose extrapulmonar, causada pela propagação linfática ou hematogênica do bacilo, que pode ser a consequência de uma infecção primária ou por reativação de um foco latente com envolvimento subsequente de qualquer órgão, como a pleura, sistema nervoso central, gânglios linfáticos, pele, entre outros, que ocorre frequentemente em doentes vulneráveis, tais como doentes pediátricos, geriátricos e imunocomprometidos. (Green et al., 2022; Guinn & Rubin, 2017) Vale a pena mencionar que menos de 15% das infecções por TB ao nível mundial são infecções extrapulmonares, que criam vários desafios na altura do diagnóstico e especialmente do tratamento, uma vez que haverá muitos desafios em termos de efeitos secundários e eficácia do tratamento. (Maxmen, 2019; Ryndak & Laal, 2019)

O diagnóstico tardio da tuberculose extrapulmonar é muito comum e leva ao aumento da morbidade e mortalidade, sendo a 13^a causa mais letal de mortalidade e doença infecciosa após a COVID 19, devido às formas extrapulmonares da doença. (Ryndak & Laal, 2019).

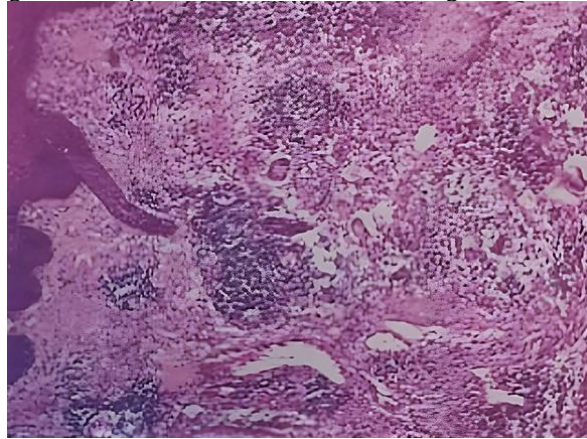
Nos tipos extrapulmonares de tuberculose, a dificuldade em obter amostras microbiológicas significa que técnicas de imagem como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são essenciais para o diagnóstico. Técnicas isotópicas como a tomografia por emissão de positrões (PET-CT), embora detectem a atividade inflamatória precocemente, as suas descobertas não são específicas para o diagnóstico.(Katende et al., 2020; Maxmen, 2019).

Há muita pouca informação na literatura médica sobre tuberculose extrapulmonar multirresistente (MDR), contudo, não é dada qualquer descrição específica dos resultados ou modificações do tratamento, tornando a implementação do tratamento complexa; algumas formas de tuberculose extrapulmonar são tratadas com corticosteroides em conjunto com regimes ótimos de antituberculoso.(Amado Garzon et al., 2020; Moutinho, 2022)

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino de 77 anos com antecedentes de diabetes mellitus tipo II, sem tratamento, relatou que nos últimos 5 meses tinha tossido e tinha lesões cutâneas e perda de peso; contudo, nos últimos 2 meses a tosse tinha sido exacerbada e foram feitos esfregaços de saliva para detectar a tuberculose, que eram negativos. O exame físico revelou a presença de gânglios linfáticos cervicais e lesões nodulares no tórax, para as quais foi realizada uma biopsia de um nódulo subcutâneo na região submental num centro privado, que no exame macroscópico revelou tecido medindo 2,1x1.3cm, superfície irregular, cor amarelo-avermelhada, várias secções foram processadas para estudo histopatológico, que mostrou fragmentos de pele com abundante infiltrado de tipo crônico, e ativou histiócitos muitos deles confluentes, formando verdadeiras células gigantes, com focos de necrose de tipo caseoso, foi realizada a coloração de Ziehl Neelsen identificando possíveis bacilos de Koch (**FIGURA 1**).

Figura 1. Biopsia do nódulo subcutâneo, região submental.



Foi também realizado um teste de amplificação de ácido nucleico para diagnosticar a tuberculose e a resistência à rifampicina (Xpert-MTB/RIF) na expectoração, com um resultado positivo para a tuberculose e sensibilidade "intermédia" à rifampicina, sendo iniciado imediatamente um tratamento antifúngico em regime ambulatorio.

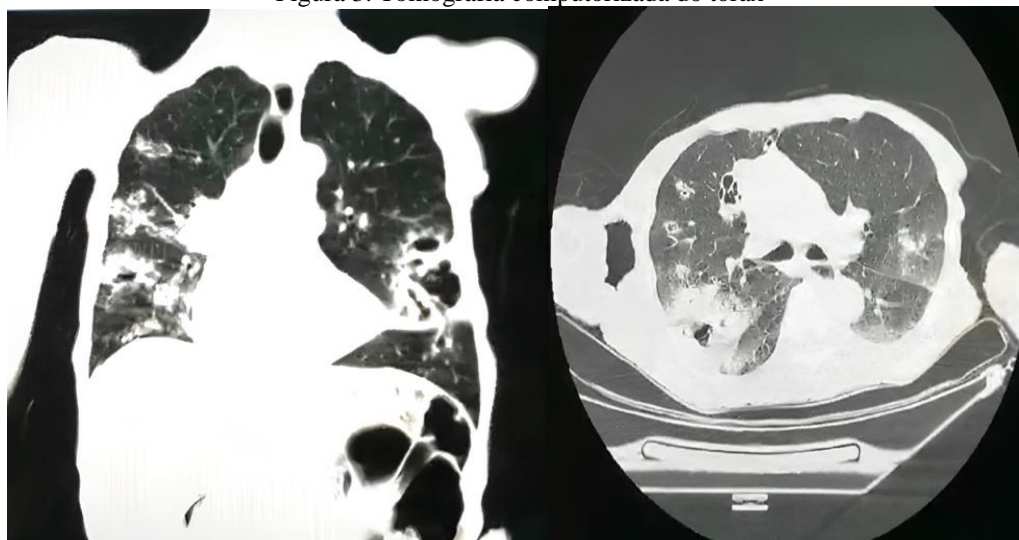
Após 27 dias de tratamento, o paciente apresentou um aumento da prostração e dispneia, razão pela qual foi internado num hospital terciário. À admissão, o exame físico revelou um paciente desorientado, temperatura de 38,8 °C, pressão arterial 115/75mmHg, frequência cardíaca 102lpm, frequência respiratória 32rpm, saturação de oxigênio 78% no ar ambiente, orofaringe eritematosa e congestiva, campos pulmonares com hipoventilação na região torácica, lesões múltiplas na pele, foi realizada uma biopsia, que relatou infecção por criptococo, excluindo a tuberculose cutânea (**FIGURA 2**). Foi solicitada uma TAC ao tórax, onde foi observado um grave envolvimento pulmonar, com áreas de consolidação e cavitações disseminadas (**FIGURA 3**).

Figura 2. Lesões cutâneas



Os testes laboratoriais iniciais revelaram uma hiponatremia ligeira a moderada (Na 130mmol/L), que não melhorou ao longo dos dias, apesar dos ajustamentos parentéricos. Testes complementares tais como marcadores tumorais, que são CA 125 elevado (110UI/mL), testes autoimunes (padrão nucleolar ANAS 1/80 positivo), e serologia com resultados negativos, carga de HIV indetectável, com CD4 de 129 células/UI.

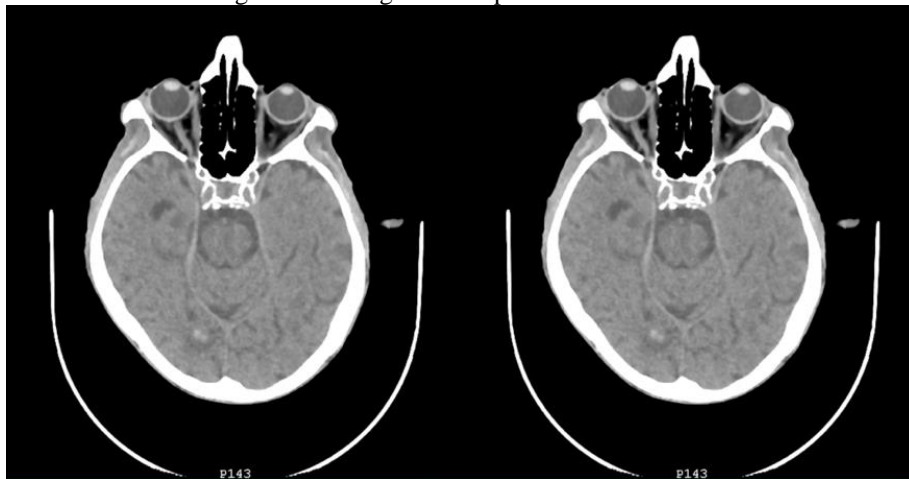
Figura 3. Tomografia computadorizada do tórax



Foi decidido iniciar o tratamento empírico com hidrocortisona líquida parenteral 100 mg via veia a cada 12 horas. Além disso, foi realizada uma tomografia craniana, mostrando sulcos proeminentes, fissuras e convoluções devido a sinais de involução cerebral, uma imagem predominantemente hiperdensa heterogênea com realce anular e edema peri lesional, intra-axial

ao nível do lobo occipital em relação ao tuberculoma (**FIGURA 4**), pelo que foi decidido manter o tratamento com esteroides. Apesar de ser uma tuberculose pulmonar e extrapulmonar aparentemente sem resistência aos medicamentos de primeira linha para a antituberculose, o paciente não mostrou nenhuma melhoria clínica ao longo dos dias, com persistência de hiponatremia (Na 128 mmol/L) que não se inverteu com correções parentéricas. Subsequentemente, a hipoglicemia de 71 mg/dl persistiu apesar da perfusão contínua com solução de dextrose a 10%, levando à suspeita de possível insuficiência adrenal secundária à tuberculose, sendo decidido aumentar a dose de esteroides sistêmicos (hidrocortisona 100 mg cada 8 horas), melhorando parcialmente os níveis de sódio para 132 meq/l.

Figura 4. Tomografia computadorizada do crânio



Cinco dias depois, o paciente permanece prostrado, com pouca resposta aos estímulos, com deterioração progressiva, além de hiporexia, caquexia marcada e taquipneia, sem puxar ou cianose, aumentando as necessidades de oxigênio para 15 litros com saturação superior a 85%, índice de oxigenação (PaFi) em declínio (30mmHg), testes laboratoriais mostram um aumento da procalcitonina (6,8ng/ml), CRP (16,3mg/l) e leucocitose (11,970mm³), com agravamento do padrão alveolar na radiografia do tórax, pelo que a antibioticoterapia empírica foi iniciada com piperacilina/tazobactam parenteral sólido parenteral 4,5 gramas por via intravenosa a cada 6 horas, antes do início da antibioticoterapia foram realizadas culturas de sangue e urina sem obtenção de isolamento.

O paciente permaneceu instável, com hipotensão arterial e hipoglicemia, apesar da otimização máxima do tratamento médico. Após 20 dias de hospitalização, apresentou uma paragem cardiorrespiratória que não recuperou após manobras básicas de reanimação, e a sua morte foi confirmada.

3 DISCUSSÃO

Apesar da grande variedade de testes de diagnóstico atualmente disponíveis, o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar continua a ser um desafio devido à sua natureza paucibacilar e aos locais de infecção onde ocorre, dificultando a aquisição de amostras adequadas para detecção, o que no que lhe concerne é responsável por 68% dos resultados falso-negativos. (Ramírez-Lapausa et al., 2015) É geralmente aceite que, como neste caso, a identificação inicial se baseia em sintomas sendo confirmada através de uma microscopia de esfregaço, com uma sensibilidade de 50-80% e uma especificidade de 100%, o que nestes casos não fornece provas positivas de tuberculose e, no que lhe concerne, permite uma progressão rápida da doença, (Torche- V., M., Segovia V., M. Á., Naranjo H., M., & Quintana M., L., 2006) Por outro lado, a cultura é uma técnica com uma sensibilidade maior de 70-90%, embora o período de incubação das micobactérias seja de pelo menos 4 semanas, ou seja, embora o seu resultado seja mais preciso, demora mais tempo, o que nos limita na tomada de decisões e no início do tratamento. (Nava-Hassanhi y Prieto, 2005)

Em 25% dos casos de TB pulmonar, a TB extrapulmonar é produzida por disseminação hematogênica ou linfática, (Ramírez-Lapausa et al., 2015) sendo a TB cutânea uma das manifestações menos comuns da TB extrapulmonar, e uma das mais difíceis de diagnosticar, com uma incidência de 1,5%-4%, por a pele ser um órgão pouco receptivo ao bacilo de Koch, levando a manifestações menos frequentes, O diagnóstico é feito por biopsia cutânea e cultura de micobactérias. (Bisero-Luque et al., 2014) No presente caso, foram encontradas lesões cutâneas que simularam tuberculomas cutâneos, mas na biopsia observou-se que estas lesões foram causadas por infecção criptocócica, mas não pelo bacilo de Koch. A criptococose afeta entre 1 e 19% dos doentes imunocomprometidos, e a forma cutânea da doença é a menos comum, a 0,5%. (Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General de Lowell A. Goldsmith | Editorial Médica Panamericana, s. f., 2014; Carmona MF-Oronoz M-Civale MC-Haas E-Meoqui A-Mosto A., 2019)

O tuberculoma ao nível cerebral é uma causa rara de massa intracraniana, encontrado em apenas 15-30% dos casos de tuberculose do sistema nervoso central, a sua incidência é geralmente mais elevada em crianças ou adultos jovens, (Torche V., M., Segovia V., M. Á., Naranjo H., M., & Quintana M., L., 2006) razão pela qual o paciente no presente caso clínico é um caso isolado, uma vez que não satisfaz as características epidemiológicas comuns. A apresentação clínica do tuberculoma intracraniano é geralmente não específica e o seu diagnóstico diferencial é geralmente um neoplasma. (Varela Hernández et al., 2020)

As principais técnicas de diagnóstico da TB ativa são a demonstração microscópica direta de testes de amplificação patogênica, culturas e ácidos nucleicos; no caso da TB extrapulmonar, a utilização de ensaios de PCR em tempo real provou ser útil no diagnóstico de várias das suas formas, principalmente naqueles em que o esfregaço e a cultura raramente são positivos, tais como a tuberculose pleural, meningite, tuberculose abdominal ou osteoarticular, é mencionado que a sensibilidade é de 70% e a especificidade é de 90% em PCR em tempo real para o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar. (Borrás et al., 2020)

Quanto à mortalidade da TB extrapulmonar, os números exatos não foram descritos, uma vez que são sempre comunicados dados relativos a mortes por TB em geral e embora a forma extrapulmonar seja a mais mortal; em 2020 um total de 1,5 milhões de pessoas morreram com TB em todo o mundo, mas o tipo de TB não foi especificado. (WHO-UCN-TB-2022.2-eng.pdf, s. f.) O prognóstico da tuberculose extrapulmonar dependerá do caso, uma vez que se um paciente foi diagnosticado precocemente há uma hipótese de remissão da doença, enquanto num paciente com uma doença crônica, está nos extremos da vida e, no que lhe concerne, houve um atraso na realização de um diagnóstico adequado, quer por falta de recursos, quer simplesmente porque os testes clássicos, tais como a microscopia do esfregaço, não foram positivos para o bacilo de Koch, a hipótese de remissão é praticamente nula. (Kourbatova et al., 2006)

REFERÊNCIAS

Amado Garzon, S., Moreno Mercado, S., Martínez Vernaza, S., Lasso, J. I., & Laserna, A. (2020). Tuberculosis extrapulmonar, un reto clínico vigente. *Universitas Médica*, 61(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-4.reto>

Bisero, E, Luque, G, Melillo, K, Favier, M, Zapata, A, Cuello M., Tuberculosis cutánea. Reporte de un caso. (2014). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 112(3). <https://doi.org/10.5546/aap.2014.e93>

Borrás, R., Martínez, V., Vinuesa, V., Torres, I., Orta, N., Clari, M. Á., Prat, J., & Navarro, D. (2020). Field performance of the Abbott RealTime MTB assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in a low-prevalence setting. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (English Ed.)*, 38(5), 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.08.007>

Carmona, MF, Oronoz, M, Civale, MC, Haas, E, Meoqui, A, & Mosto, A. (2019). criptococosis Cutánea Primaria. *Revista argentina de dermatología*, 100(3), 56-62. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pidS1851-300X201900300056&ing=es&tlng=es.

Churchyard, G., Kim, P., Shah, N. S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., Dowdy, D., Kasmar, A., & Cardenas, V. (2017). What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(suppl_6), S629-S635. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>

Green, A. G., Yoon, C. H., Chen, M. L., Ektefaie, Y., Fina, M., Freschi, L., Gröschel, M. I., Kohane, I., Beam, A., & Farhat, M. (2022). A convolutional neural network highlights mutations relevant to antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*, 13(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31236-0>

Guinn, K. M., & Rubin, E. J. (2017). Tuberculosis: Just the FAQs. *MBio*, 8(6), e01910-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01910-17>

Katende, B., Esterhuizen, T. M., Dippenaar, A., & Warren, R. M. (2020). Rifampicin Resistant Tuberculosis in Lesotho: Diagnosis, Treatment Initiation and Outcomes. *Scientific Reports*, 10(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58690-4>

Kourbatova, E. V., Leonard, M. K., Romero, J., Kraft, C., del Rio, C., & Blumberg, H. M. (2006). Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *European Journal of Epidemiology*, 21(9), 715-721. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9060-7>

Lowell A. et al., Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General de Lowell A. Goldsmith | Editorial Médica Panamericana*. (s. f.). Recuperado 15 de noviembre de 2022, de <https://www.medicapanamericana.com/co/libro/fitzpatrick-dermatologia-en-medicina-general-2-tomos>

Maxmen, A. (2019). Treatment for extreme drug-resistant tuberculosis wins US government approval. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02464-0>

Moule, M. G., & Cirillo, J. D. (2020). Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 65. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00065>

Moutinho, S. (2022). Tuberculosis Is the Oldest Pandemic, and Poverty Makes It Continue. *Nature*, 605(7910), S16-S20. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01348-0>

Nava Paz, Orlando, Hassanhi, Manzur, & Prieto, Lisbeth. (2005). Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. (s. f.). Recuperado 15 de noviembre de 2022, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222005000200005&lng=es

Ramírez-Lapausa, M., Menéndez-Saldaña, A., & Noguerado-Asensio, A. (2015). Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 17(1), 3-11. <https://doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002>

Ryndak, M. B., & Laal, S. (2019). Mycobacterium tuberculosis Primary Infection and Dissemination: A Critical Role for Alveolar Epithelial Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 299. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00299>

Sharif, N., Ahmed, D., Mahmood, R. T., Qasim, Z., Khan, S. N., Jabbar, A., Khattak, A. A., Asad, M. J., Ahmed, W., Khan, M. M., Awan, U. A., Zaman, N., Habiba, U., Noureen, S., & Alghamdi, H. A. (2021). Comparison of different diagnostic modalities for isolation of Mycobacterium Tuberculosis among suspected tuberculous lymphadenitis patients. *Brazilian Journal of Biology*, 83. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.244311>

Suárez, I., Füniger, S. M., Kröger, S., Rademacher, J., Fätkenheuer, G., & Rybniker, J. (2019). The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Deutsches Arzteblatt International*, 116(43), 729-735. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0729>

Torche V., M., Segovia V., M. Á., Naranjo H., M., & Quintana M., L. (2006). Tuberculoma cerebral con clinica pseudotumoral. Reporte de un caso clinico y revision de la literatura— Document—Gale OneFile: Informe Académico. (s. f.). Recuperado 15 de noviembre de 2022, de <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA182274454&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=07164491&p=IFME&sw=w&userGroupName=anon%7E5428f49d>

Varela Hernández, A., Herrera Astudillo, P., Orellana Cortez, F., Lamus Aponte, L., Martínez Terreu, C., Muñoz Gajardo, R., Torres Aravena, R., Becker Valdivieso, J., Esteban Ocampo Avello, R., Susel Isern Domínguez, N., Pérez Suárez, J. C., & García Gimenez, M. B. (2020). Tuberculoma cerebral como única manifestación de tuberculosis en embarazada. Presentación de un caso. *Revista Chilena de Neurocirugía*, 46(1), 48-52. <https://doi.org/10.36593/rev.chil.neurocir.v46i1.186>

WHO-UCN-TB-2022.2-eng.pdf. (s. f.). Recuperado 15 de noviembre de 2022, de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353743/WHO-UCN-TB-2022.2-eng.pdf%20?sequence=1>