

A SÍNDROME DA DOENÇA PÓS-TUBERCULOSE: fisiopatologia, avaliação funcional, manejo das complicações pulmonares e extrapulmonares

Ana Paula Orlandi Ghizzoni

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil

Carolina Xavier Lemos

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Leni Antonio Sá

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Denise Rossato Silva

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil
Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

Resumo

A tuberculose (TB) continua sendo um grave problema de saúde pública, mas o aumento global de sobreviventes curados trouxe o reconhecimento de uma proporção substancial de indivíduos com sequelas crônicas, caracterizando a doença pós-TB. Esta revisão aborda os mecanismos fisiopatológicos da reestruturação e injúria tecidual mediadas pela resposta imune, além de propor um roteiro para avaliação clínico-funcional multimodal (espirometria, pletismografia, DLCO, TC6M e TCPE) e por imagem. Discute-se o manejo terapêutico atual focado em broncodilatadores de longa ação, macrolídeos, manejo de infecções fúngicas, profilaxia vacinal e programas estruturados de reabilitação pulmonar. Por fim, detalha-se o impacto e a abordagem das complicações extrapulmonares, com ênfase nas sequelas cardiovasculares e neurológicas graves de longo prazo.

Palavras-chave: Tuberculose; Sequelas de Longo Prazo; Testes de Função Pulmonar; Reabilitação Pulmonar; Doenças Cardiovasculares; Neurotuberculose.

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a major public health challenge, but the global rise in cured survivors has unveiled a substantial proportion of individuals with chronic sequelae, defining post-TB disease. This review addresses the pathophysiological mechanisms of

tissue remodeling and injury mediated by the host immune response, and proposes a framework for multimodal clinical-functional evaluation (spirometry, plethysmography, DLCO, 6MWT, and CPET) and imaging. Current therapeutic management focusing on long-acting bronchodilators, macrolides, management of fungal complications, vaccine prophylaxis, and structured pulmonary rehabilitation programs is discussed. Finally, the impact and approach to extrapulmonary complications are detailed, emphasizing severe long-term cardiovascular and neurological sequelae.

Keywords: Tuberculosis; Long-Term Adverse Effects; Respiratory Function Tests; Pulmonary Rehabilitation; Cardiovascular Diseases; Meningitis, Tuberculosis.

Introdução

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública no mundo, particularmente em países de baixa e média renda. Nos últimos 20 anos, o número de indivíduos tratados com sucesso para TB aumentou substancialmente, com uma estimativa de 155 milhões de sobreviventes de TB em 2020. No entanto, uma proporção substancial de pessoas consideradas curadas (ou com tratamento de TB concluído) apresenta tosse residual, fraqueza, dispnéia, distúrbios ventilatórios obstrutivos e/ou restritivos, dificuldades em subir escadas ou gerir atividades do dia-a-dia ou laborais, que afetam a sua qualidade de vida e aumentam o risco de morte. Vários estudos indicam que até 50% dos pacientes com TB relatam problemas de saúde consistentes com doença pulmonar pós-TB após a conclusão do tratamento¹.

As sequelas da TB podem surgir da própria doença ou como consequência do tratamento, manifestando-se como complicações estruturais, funcionais ou infecciosas, ou morbidades psicossociais². Embora as sequelas da TB possam ocorrer durante a doença ativa ou o tratamento, elas também podem se manifestar após a conclusão do tratamento e a cura bacteriológica³. Pesquisas mostram um risco crescente de desenvolvimento de doença pulmonar pós-TB com níveis mais elevados de resistência aos medicamentos⁴, um padrão que pode refletir a toxicidade crescente dos regimes de tratamento ou atrasos na obtenção de uma resposta clínica com um regime apropriado.

Fisiopatologia da Doença Pulmonar Pós-Tuberculose

Apesar do crescente reconhecimento da doença pulmonar pós-TB, há poucas

evidências dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no seu desenvolvimento. Sabe-se que ocorre inflamação crônica persistente, destruição da matriz tecidual, fibrose e danos à arquitetura pulmonar, levando a distúrbios ventilatórios obstrutivos e restritivos⁵⁻⁷.

A interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e a resposta imune do hospedeiro pode levar à remodelação pulmonar patológica, culminando na doença pulmonar pós-tuberculose. A resposta imune excessiva do hospedeiro causa danos ao parênquima pulmonar, levando à formação de cavidades, fibrose e espessamento pleural^{8,9}. A formação de tecido cicatricial ocorre devido a processos anormais de cicatrização de feridas associada à inflamação sustentada e extensa necrose tecidual, causando lesões irreversíveis^{7,10}.

Avaliação Funcional da Doença Pulmonar Pós-Tuberculose

É fundamental que todo paciente seja avaliado para identificar a doença pulmonar pós-tuberculose durante ou após o tratamento da TB. Recomenda-se que as seguintes avaliações sejam realizadas, considerando-se sempre a disponibilidade local: anamnese e exame físico; exames de imagem do tórax; testes de função pulmonar; gasometria arterial e/ou oximetria de pulso; teste cardiopulmonar de exercício; e avaliação de qualidade de vida¹¹⁻¹⁶.

Clinicamente, pacientes com doença pulmonar pós-TB podem apresentar um amplo espectro de sinais e sintomas, variando de assintomáticos até a incapacidade grave. Em geral, a prevalência de sintomas como tosse crônica e dispneia é alta¹⁷. O exame físico desses pacientes deve envolver avaliação de frequência cardíaca e respiratória e do índice de massa corporal¹¹.

Radiologicamente, a doença pulmonar pós-TB se apresenta mais comumente com os seguintes padrões: cavitação, bronquiectasia e fibrose¹⁰. Tanto a radiografia de tórax quanto a tomografia computadorizada de tórax podem ser utilizadas na avaliação de sequelas radiológicas da TB. Entretanto, embora a tomografia seja mais sensível na identificação de alterações estruturais, ela tem custos mais elevados e não está amplamente disponível em todos os locais¹⁸. Por fim, visto que imagens radiológicas anormais podem ser encontradas em pacientes assintomáticos e sem alterações

funcionais, a imagem pulmonar não deve ser usada isoladamente para definição de doença pulmonar pós-TB¹⁰.

Com relação à função pulmonar, os testes sugeridos incluem espirometria, pletismografia, capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (DLCO) e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Na espirometria de pacientes com doença pulmonar pós-TB, tanto a obstrução ao fluxo aéreo quanto a restrição podem ocorrer; não há consenso sobre qual distúrbio é o mais prevalente¹⁹. A pletismografia é importante para confirmar padrões funcionais restritivos ou mistos. A DLCO permite uma melhor avaliação da função pulmonar, além de correlacionar-se com testes cardiopulmonares. Importante destacar que a DLCO pode estar reduzida mesmo em pacientes com espirometria normal^{20,21}. Por fim, o TC6M também é usado em pacientes com doença pulmonar pós-TB, sendo muito útil na avaliação de limitações funcionais²².

A análise de gases sanguíneos arteriais, ou mesmo a medição da saturação de oxigênio por oximetria de pulso, está indicada em pacientes com incapacidade clínica, funcional e/ou radiológica grave²³. Já o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) nem sempre está disponível, mas é considerado o padrão-ouro para avaliação da função cardiorrespiratória²⁴. Finalmente, questionários de qualidade de vida devem ser utilizados para avaliação e acompanhamento de pacientes com doença pulmonar pós-TB, como o Questionário Respiratório de St. George e o Questionário de qualidade de vida SF36/SF12^{11,16}.

Manejo das Complicações Pulmonares

Atualmente, não existem diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da doença pulmonar pós-TB. Entretanto, existem algumas evidências para uso de tratamento inalatório e oral, reabilitação pulmonar e vacinação²³.

Agonistas beta-adrenérgicos de longa duração e antagonistas muscarínicos de longa duração podem resultar em melhora da função pulmonar e da dispnéia em pacientes com doença pulmonar pós-TB^{11,18}. Já os corticosteroides inalatórios devem ser evitados, pelo risco de aumentar a frequência de exacerbações e o risco de doenças micobacterianas^{25,26}, a não ser que o paciente tenha asma concomitante¹⁸. Ainda, o uso de macrolídeos é recomendado para pacientes com bronquiectasias e pelo menos duas

exacerbações por ano, devendo ser utilizado por um período mínimo de 6 a 12 meses²⁷.

Com relação às exacerbações de origem infecciosa ou não, a recomendação é de que a abordagem clínica seja a mesma aplicada para bronquiectasia não associada à fibrose cística²⁷. Complicações fúngicas também são frequentes na doença pulmonar pós-TB, como bola fúngica (aspergiloma) e aspergilose pulmonar crônica^{12/28}. Aspergilomas assintomáticos podem ter conduta expectante, mas aqueles que se apresentam com episódios de hemoptise podem necessitar de tratamento cirúrgico. Já para a aspergilose pulmonar crônica, a terapia de primeira linha recomendada requer antifúngicos como o itraconazol na dose de 400 mg/dia ou o voriconazol na dose de 400 mg/dia, por pelo menos 6 meses²⁹.

Para a prevenção de complicações infecciosas, vacinas contra influenza, pneumococo e COVID-19 devem ser recomendadas para pacientes com doença pulmonar pós-TB. Além disso, existem algumas vacinas recomendadas para a população em geral (ou faixas etárias específicas) das quais os pacientes com doença pulmonar pós-TB provavelmente se beneficiarão, como tétano, difteria, sarampo, coqueluche e herpes-zoster³⁰.

Todo paciente com achados clínicos, funcionais e/ou radiológicos compatíveis com doença pulmonar pós-TB deve ser avaliado para reabilitação pulmonar (RP)¹⁶. São consideradas indicações de RP: pacientes com função pulmonar comprometida (obstrução ou restrição do fluxo aéreo ou anormalidades mistas e resposta a broncodilatadores e/ou capacidade de difusão de monóxido de carbono prejudicada)³¹; gasometria arterial anormal com $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ e/ou $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ e/ou dessaturação noturna e induzida por exercício; capacidade de exercício prejudicada; sintomas respiratórios persistentes (tosse, dispneia, expectoração, sibilos, fadiga, dor torácica); tosse ineficaz e/ou secreções brônquicas difíceis de eliminar; pelo menos 1 hospitalização ou 2 exacerbações nos últimos 12 meses; comorbidades como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, bronquiectasia, hipertensão pulmonar e/ou necessidade de cirurgia, e qualidade de vida prejudicada²³.

O programa de RP pode incluir os seguintes componentes: Exercício aeróbico/Treinamento de resistência; Treinamento de força: Membros superiores e inferiores; Treinamento da musculatura inspiratória; Técnicas de desobstrução das vias aéreas; Oxigenoterapia de longa duração; Ventilação mecânica não invasiva noturna de

longa duração; Suporte nutricional; Suporte psicológico¹⁶.

Complicações Extrapulmonares

As complicações extrapulmonares mais associadas com sequelas de longo prazo são as complicações cardiovasculares e neurológicas, que serão abordadas a seguir.

Manejo das Complicações Cardiovasculares

O envolvimento multissistêmico da TB pode impactar o sistema cardiovascular de várias formas. A pericardite tuberculosa é a forma mais comum de complicação cardiovascular, podendo evoluir com derrame pericárdico e tamponamento cardíaco. Outras complicações como doença arterial coronariana, arritmias, miocardite e aortite são raras, necessitando alto índice de suspeita³².

As complicações cardiovasculares da tuberculose têm alta taxa de morbidade e mortalidade, especialmente a pericardite constrictiva crônica. A pericardite constrictiva é uma sequela da pericardite tuberculosa, que pode acometer até 30-60% das pessoas, mesmo com o tratamento adequado com medicamentos anti-TB e corticosteroides³³⁻³⁵. No manejo dos pacientes com pericardite constrictiva sintomática persistente, a pericardiectomia deve ser considerada^{33,36,37}.

Manejo das complicações neurológicas

A tuberculose do sistema nervoso central (SNC) ou neurotuberculose é a forma mais grave e letal da doença, com alta taxa de mortalidade e de sequelas graves. Cerca de um terço dos sobreviventes de TB do SNC sofre sequelas neurológicas permanentes, como déficits motores, cognitivos e psiquiátricos, distúrbio de controle muscular (espasticidade) e alterações visuais e auditivas³⁸.

Estratégias de manejo padronizadas para as sequelas neurológicas ainda não foram desenvolvidas, mas existem algumas evidências de condutas eficazes em alguns casos. No manejo de déficits motores, espasmos, espasticidade, contraturas e encurtamento de tendões, o envolvimento precoce de fisioterapeutas e terapeutas

ocupacionais é fundamental¹³. Algumas medicações orais podem reduzir espasticidade, como baclofeno, gabapentina e tizanidina³⁹. Injeções de toxina botulínica ou liberação cirúrgica de tendões podem ser consideradas nos casos mais graves de espasticidade⁴⁰.

Disfunção sensorial pode levar à dificuldade para caminhar, risco de quedas e desequilíbrio. Nesse sentido, o paciente deve ser educado com relação ao elevado risco de quedas e encaminhado para reabilitação sempre que possível. Alguns pacientes podem desenvolver epilepsia como sequela neurológica da TB e necessitar de tratamento antiepiléptico a longo prazo¹³.

Disfagia pós-TB levando à ingestão alimentar inadequada e eventualmente desnutrição, pode ser manejada com colocação de sonda nasogástrica ou gastrostomia¹³. Disfunção neurogênica intestinal, que cursa com dor abdominal, incontinência fecal e constipação, deve ser manejada com aumento de atividade física, ingestão adequada de água e fibras na dieta, e uso de medicações quando necessário. Em casos extremos, colostomia ou ileostomia podem ser considerados¹³. Já o manejo da disfunção neurogênica da bexiga é realizado de acordo com a causa: falha no armazenamento de urina (exercícios do assoalho pélvico e uso de medicações anticolinérgicas, como oxibutinina) ou falha no esvaziamento vesical (cateterização, manobra de Valsalva, e uso de medicações como doxazosina)¹³.

Em pacientes com diagnóstico de deficiência visual pós-TB, o manejo é realizado de acordo com a natureza da disfunção. Fixação excêntrica e uso de auxílios visuais para ampliar o texto podem ajudar nos casos de defeitos de campo visual central. Já no caso de pacientes com defeitos de campo visual concêntrico ou periférico, o treinamento de mobilidade e uso de bengalas são as melhores opções terapêuticas⁴¹. Pacientes com dificuldade auditiva pós-tratamento da TB beneficiam-se de aparelhos auditivos ou implantes cocleares, conforme avaliação audiológica¹³.

Conclusão

A síndrome pós-tuberculose representa um desafio clínico. Conforme evidenciado, os danos estruturais e funcionais pulmonares decorrem de processos inflamatórios crônicos e de cicatrização anômala gerados pela interação entre o patógeno e a resposta imune do hospedeiro. Diante do amplo espectro de manifestações,

que englobam limitações ventilatórias obstrutivas e restritivas, complicações fúngicas, exacerbações infecciosas e graves sequelas extrapulmonares cardiovasculares e neurológicas, torna-se imperativo implementar uma avaliação funcional e radiológica sistemática e precoce. Embora ainda faltem diretrizes terapêuticas padronizadas, estratégias integradas envolvendo o uso racional de broncodilatadores de longa ação, antibioticoterapia profilática com macrolídeos, manejo antifúngico, imunização abrangente e programas multidisciplinares de reabilitação pulmonar e física mostram-se fundamentais para mitigar a incapacidade, melhorar a capacidade funcional e restituir a qualidade de vida dessa vasta população de sobreviventes.

Referências

1. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Breathing Back Better! A State of the Art on the Benefits of Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(11):754–63.
2. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: The need to look beyond treatment Outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):761–2.
3. Khan R, Malik NI, Razaque A. Imaging of pulmonary post-tuberculosis sequelae. *Pakistan J Med Sci*. 2020;36(1):S75–82.
4. Akalu TY, Clements ACA, Wolde HF, Alene KA. Prevalence of long-term physical sequelae among patients treated with multi-drug and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023;57:101861.
5. Auld SC, Barczak AK, Bishai W, Coussens AK, Dewi IMW, Mitini-Nkhoma SC, et al. Pathogenesis of Post-Tuberculosis Lung Disease Defining Knowledge Gaps and Research Priorities at the Second International Post-Tuberculosis Symposium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(8):979–93.
6. Ofori-anyinam B, Nyiro B, Salgame P. The C3HeB/FeJ model for pre-clinical advances. 2026;94(3):1–24.
7. Yadav S, Rawal G. Understanding the Spectrum and Management of Post-Tuberculosis Lung Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(6):e62444.
8. Krug S, Parveen S, Bishai WR. Host-Directed Therapies: Modulating Inflammation to Treat Tuberculosis. *Front Immunol*. 2021;12:660916.
9. Dekkers BGJ, Kerstjens HAM, Breisnes HW, Leeming DJ, Anthony RM, Frijlink HW, et al. Azithromycin as Host-Directed Therapy for Pulmonary Tuberculosis:

- A Randomized Pilot Trial. *J Infect Dis.* 2025;231(5):e891.
10. Singh S, Allwood BW, Chiyaka TL, Kleyhans L, Naidoo CC, Moodley S, et al. Immunologic and imaging signatures in post tuberculosis lung disease. *Tuberculosis (Edinb).* 2022;136:102238.
 11. Allwood BW, Van Der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):820–8.
 12. Allwood BW, Stolbrink M, Baines N, Louw E, Wademan DT, Lupton-Smith A, et al. Persistent chronic respiratory symptoms despite TB cure is poorly correlated with lung function. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(4):262–70.
 13. Nightingale R, Carlin F, Meghji J, McMullen K, Evans D, van der Zalm MM, et al. Post-TB health and wellbeing. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(4):248–83.
 14. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest.* 2007;131(6):1817–24.
 15. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):170077.
 16. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10):797–813.
 17. Nightingale R, Chinoko B, Lesosky M, Rylance SJ, Mnesa B, Banda NPK, et al. Respiratory symptoms and lung function in patients treated for pulmonary tuberculosis in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax.* 2022;77(11):1131–9.
 18. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161181.
 19. Amaral AFS, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1104–12.
 20. Gupta MB, Bagri S, Garg A, Singh DK, Choudhary P, Sahni S. Pulmonary function in cured pulmonary tuberculosis cases. *Indian J Tuberc.* 2022;69(4):535–8.
 21. Curry BD, van't Wout E, Maasdorp E, Nortje A, Irusen EM, Maree D, et al. Correlation between lung function tests and peak oxygen consumption in post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(3):259–67.
 22. Latif S, Sharyar M, Shafee I, Ali J, Mannan A, Deedar S, et al. Six Minute Walk Test in People with Tuberculosis Sequelae. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2010;21(3):5–11.

23. Silva DR, Santos AP, Visca D, Bombarda S, Dalcolmo MMP, Galvão T, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of post-tuberculosis lung disease. *J Bras Pneumol*. 2024;49(6):e20230235.
24. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77.
25. Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Inhaled Corticosteroids in Adults with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis: From Bench to Bedside. A Narrative Review. *Drugs*. 2022;82(14):1453–68.
26. Venkitakrishnan R, Ramachandran D, Augustine J, Cleetus M. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis—How bad is the risk? *Indian J Tuberc*. 2022;69(2):128–30.
27. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, de Figueiredo MRF, Gomes M, de Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20190122.
28. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. *PLoS Pathog*. 2020;16(8):e1008742.
29. Bongomin F, Harris C, Hayes G, Kosmidis C, Denning DW. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193732.
30. Nasiri MJ, et al. Vaccination in post-tuberculosis lung disease management: a review of the evidence. *Pulmonology*. 2023;29(5):412–421.
31. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–68.
32. Adefuye MA, Manjunatha N, Ganduri V, Rajasekaran K, Duraiyarsan S, Adefuye BO. Tuberculosis and Cardiovascular Complications: An Overview. *Cureus*. 2022;14(8):e28343.
33. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005;112(23):3608–16.
34. Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(4):724–8.
35. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J*. 1953;27(4):144–148.
36. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart*. 2018;104(9):725–31.

37. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921–64.
38. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, et al. Treatment Outcomes in Adult Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(8):ofaa328.
39. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson VL. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):459–63.
40. Santamato A, Cinone N, Panza F, Letizia S, Santoro L, Lozupone M, et al. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Lower Limb Spasticity after Stroke. *Drugs*. 2019;79(2):143–60.
41. Trauzettel-Klosinski S. Current methods of visual rehabilitation. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(51–52):871–878.