

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

**Marina Pires Nishi**

**Avaliação Funcional em Pacientes Tratados de  
Tuberculose Pulmonar**

**Belo Horizonte 2018**

**Marina Pires Nishi**

# **Avaliação Funcional em Pacientes Tratados de Tuberculose Pulmonar**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra Silvana Spíndola de Miranda  
Co-Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra Eliane Viana Mancuzo

Belo Horizonte – MG  
2018

N724a Nishi, Marina Pires.  
Avaliação funcional em pacientes tratados de Tuberculose Pulmonar [manuscrito]. / Marina Pires Nishi. - - Belo Horizonte: 2018.  
74 f.  
Orientador (a): Silvana Spíndola de Miranda.  
Coorientador (a): Eliane Viana Mancuzo.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tuberculose Pulmonar. 2. Espirometria. 3. Teste de Caminhada. 4. Doenças Transmissíveis. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Miranda, Silvana Spíndola de. II. Mancuzo, Eliane Viana. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WF 300

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****Reitora**

Prof. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

**Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

**FACULDADE DE MEDICINA****Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Humberto José Alves

**Vice-Diretora da Faculdade de Medicina**

Prof. Alamanda Kfoury Pereira

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Eli Iola Gurgel Andrade

**Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof. Valéria Maria Augusto

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO****Coordenadora**

Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Subcoordenadora**

Prof. Suely Meireles Rezende

**Colegiado**

Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Sarah Teixeira Camargos

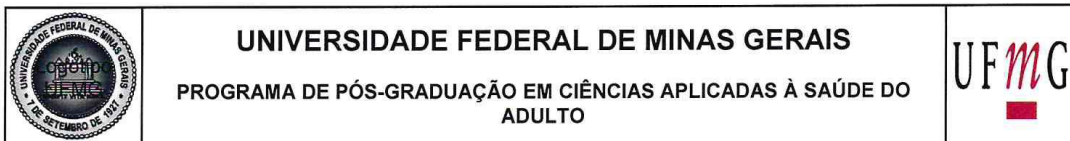
Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Suely Meireles Rezende

Letícia Lemos Jardim – Discente Titular


Ricardo Mesquita Camelo – Discente Suplente



## Declaração

Declaramos, para os devidos fins, que **MARINA PIRES NISHI**, número de registro 2017651677, cumpriu os requisitos regulamentares para obtenção do grau de mestre no Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, tendo defendido sua dissertação intitulada **AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM PACIENTES TRATADOS DE TUBERCULOSE PULMONAR**, no dia 18/12/2018.

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2018.

  
Andréia de Souza Niles  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina/UFMG  
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - 5º andar  
CEP 30130-100 Centro BH/IMG

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me ensinaram a nunca definir algo como impossível sem antes tentar, e por sempre me apoiarem em todas as tentativas

Aos meus filhos, que me fazem querer ser cada dia melhor e que me acompanharam  
beeem de perto nessa jornada

Ao meu marido, Marcelo, pelo amor, paciência, compreensão e cuidado, por tornar os meus projetos nossos projetos, e pelo empenho em, juntos, realizá-los

Ao meu irmão, Daniel, com quem sempre posso contar

Aos colegas da Pneumologia do HC, pelos ensinamentos desde o início da minha formação, por serem exemplos de profissionais

Aos colegas do DAST, por estarem sempre dispostos a ajudar

Às professoras Silvana Spíndola e Eliane Mancuzo, pelo comprometimento, disponibilidade, dedicação, por serem profissionais competentes, que semeiam o amor pela docência. E pela amizade, pelo carinho, pelo cuidado que ultrapassam o ambiente acadêmico. Por fazerem muito mais que orientar esse estudo, por todas as lições que levarei para minha vida

Aos amigos e familiares, por tornarem a vida muito mais alegre

Aos professores, profissionais e colegas da Pós-Graduação, por todo apoio

Aos pacientes voluntários que participaram desse estudo, pela disponibilidade

Agradeço a todos vocês, que tornaram possível a realização desse trabalho!

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                       |   |
|-----------------------|---|
| AMLA                  | Antagonista muscarínico de longa ação   |
| ATS                   | <i>American Thoracic Society</i>  |
| BLA                   | Broncodilatador de longa ação   |
| CI                    | Corticoide inalatório   |
| CPT                   | Capacidade pulmonar total   |
| CRF                   | Capacidade residual funcional   |
| CV                    | Capacidade vital  |
| CVF                   | Capacidade vital forçada  |
| DCO                   | Medida da difusão de monóxido de carbono  |
| DPOC                  | Doença pulmonar obstrutiva crônica  |
| DTC6M                 | Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos                          |
| DVC                   | Distúrbio ventilatório combinado  |
| DVO                   | Distúrbio ventilatório obstrutivo   |
| DVR                   | Distúrbio ventilatório restritivo   |
| ERS                   | <i>European Respiratory Society</i>   |
| FC                    | Frequência cardíaca   |
| FEF <sub>25-75%</sub> | Fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva de capacidade vital forçada |
| FR                    | Frequência respiratória   |
| GLI                   | <i>Global Lung Initiative Function</i>  |
| IBGE                  | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                     |
| LIN                   | Limite inferior da normalidade  |
| NTA                   | <i>National Tuberculosis Association</i>  |
| OFA                   | Obstrução crônica ao fluxo aéreo  |
| PFE                   | Pico de fluxo expiratório   |
| RX                    | Radiografia de tórax  |
| SBPT                  | Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia                                    |
| SPSS                  | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>                                  |
| TB                    | Tuberculose   |
| TBP                   | Tuberculose pulmonar  |
| TC6M                  | Teste de caminhada de seis minutos  |
| TCLE                  | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  |
| UFMG                  | Universidade Federal de Minas Gerais  |
| VEF <sub>1</sub>      | Volume expiratório forçado no primeiro segundo                                      |
| VEF <sub>1</sub> /CVF | Relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada   |

## RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Anualmente são registrados no Brasil cerca de 70 mil novos casos e 4,6 mil mortes. Mesmo tratados corretamente, a maioria dos pacientes apresenta sequelas radiológicas, e pode ocorrer a redução da capacidade pulmonar total devido a fibrose cicatricial. Além disso, há desenvolvimento de obstrução crônica de fluxo aéreo (OFA), resultante de alterações destrutivas do parênquima pulmonar. Essas alterações podem afetar a complacência pulmonar, resultando em colapso de vias aéreas periféricas e, conseqüentemente, aprisionamento aéreo, o que predispõe a alterações da função pulmonar. Há poucos dados sobre a evolução clínica, funcional e radiológica desses pacientes. Assim, o objetivo dessa dissertação foi avaliar a variação da função pulmonar nos pacientes com sequela de tuberculose pulmonar (TBP). Os objetivos específicos são avaliar a resposta ao broncodilatador em pacientes com OFA devido a TBP e correlacionar os achados funcionais com os dados clínicos e radiológicos dos pacientes com sequela de TBP. Foram realizados dois trabalhos. O primeiro foi realizado a partir de um estudo multicêntrico principal. Foram selecionados pacientes sem doença pulmonar, sem história de tabagismo prévios e com distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) na espirometria. Cinquenta e nove pacientes realizaram curvas espirométricas aceitáveis após uso de broncodilatador. 13/59 (22,3%) apresentaram resposta positiva. Dentre esses, em 7/59 (11,9%) houve variação no VEF1, em 5/59 (7,1%) variação no CVF e 1/59 (1,7%) apresentou variação simultânea em VEF1 e CVF. Conclusão: Um quinto dos pacientes sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo tratados por TBP com OFA apresentaram resposta broncodilatadora. No segundo trabalho, a população foi composta pelos pacientes tratados de TBP no ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG que completaram o tratamento e obtiveram critérios de cura de 01 de janeiro de 2012 a 30 de junho de 2016. Dos 55 pacientes que realizaram a espirometria 23/55 (41,82%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) e 11/55 (20%) DVO leve. 29/55 pacientes realizaram os testes de função pulmonar e 24/55 TC6M em duas ocasiões. Ao compararmos os resultados das variáveis obtidas nos dois exames não encontramos



diferença estatística (VR-p=0,646, CRF-p=0,799, CPT-p=0,878, VR/CPT-p=0,767, CV-p=0,396, CVF-p=0,258, VEF<sub>1</sub>-p=0,330, VEF<sub>1</sub>/CVF-p=0,458, FEF<sub>25-75%</sub>-p=0,556, DCO-p=0,398, distância no TC6M-p=0,470). Houve correlação entre valores menores de VEF<sub>1</sub> com valores menores DCO (p<0,001) e de valores menores de DCO com menor DTC6M (p<0,001). Houve correlação entre alterações radiográficas e menores valores de VEF<sub>1</sub> (p=0,033). Conclusão: A alteração espirométrica mais encontrada foi o DVO, houve correlação entre e valores menores de VEF<sub>1</sub> com valores menores DCO, e de valores menores de DCO com menor distância caminhada. A função pulmonar permaneceu inalterada ao longo do tempo.

Palavras-chave: Tuberculose, sequela, função pulmonar, espirometria, teste de caminhada

#### **ABSTRACT**

Tuberculosis is an infectious and transmissible disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Approximately 70,000 new cases and 4,600 deaths are registered annually in Brazil. Even when treated correctly, most patients have radiological sequelae, and total lung capacity may be reduced due to scarring. In addition, chronic obstructive airway obstruction has developed as a result of destructive changes in the pulmonary parenchyma. These changes may affect pulmonary compliance, resulting in collapse of the peripheral airways and, consequently, air trapping, which predisposes to changes in lung function. There are few data on the clinical, functional and radiological evolution of these patients. Thus, the objective of this dissertation was to evaluate the variation of pulmonary function in patients with sequela of pulmonary tuberculosis. The specific objectives are to evaluate bronchodilator response in patients with chronic obstructive airway obstruction due to pulmonary tuberculosis and to correlate functional findings with the clinical and radiological data of patients with TBP sequelae. Two studies were carried out. The first was conducted from a main multicenter study. Patients without pulmonary disease, without previous history of smoking, and with obstructive ventilatory disorder were selected for spirometry. Fifty-nine patients performed acceptable spirometric curves after bronchodilator use. 13/59 (22.3%) presented a positive response. Among those, 7/59 (11.9%) had FEV<sub>1</sub> variation, 5/59 (7.1%) FVC variation

and 1/59 (1.7%) presented a simultaneous variation in FEV<sub>1</sub> and FVC. Conclusion: A fifth of the patients without previous lung disease or history of smoking treated with TBP with chronic obstructive airway obstruction presented a bronchodilator response. In the second study, the population was composed of patients treated for pulmonary tuberculosis in the outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of UFMG who completed the treatment and obtained cure criteria from January 1, 2012 to June 30, 2016. Of the 55 patients who underwent spirometry 23/55 (41.82%) had obstructive ventilatory disorder and 11/55 (20%) had mild OVD. 29/55 patients underwent pulmonary function tests and 24/55 six minutes walking test on two occasions. When comparing the results of the variables obtained in the two exams, we did not find statistical difference (RR-p = 0.646, CRF-p = 0.799, CPT-p = 0.878, VR / CPT-p = 0.767, CV-p = 0.366, FVC = 0.258, FEV<sub>1</sub>-p = 0.330, FEV<sub>1</sub> / FVC-p = 0.458, FEF<sub>25-75%</sub>, p = 0.556, DCO-p = 0.398, distance at TC6M-p0.470). There was a correlation between lower FEV<sub>1</sub> values with lower diffusion of carbon monoxid values (p <0.001) and lower diffusion of carbon monoxid values with lower walking distance (p <0.001). There was a correlation between radiographic changes and lower values of FEV<sub>1</sub> (p = 0.033). Conclusion: The most frequent spirometric alteration was obstructive ventilatory disorder, there was a correlation between the lower values of FEV<sub>1</sub> with lower diffusion of carbon monoxid values and lower values of diffusion of carbon monoxid with shorter walking distance. Pulmonary function remained unchanged over time.

Key words: Tuberculosis, sequelae, pulmonary function, spirometry, walking test

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. Considerações Iniciais .....        | 11 |
| 1.1. Antecedentes Científicos .....    | 12 |
| 2. Justificativa.....                  | 14 |
| 2.1. Objetivos.....                    | 15 |
| 3. Metodologia Detalhada.....          | 16 |
| 3.1. Estudo 1 .....                    | 16 |
| 3.2. Estudo 2 .....                    | 20 |
| 4. Nota explicativa.....               | 25 |
| 4.1. Artigo referente ao Estudo 1..... | 26 |
| 4.2. Artigo referente ao Estudo 2..... | 42 |
| 5. Considerações Finais .....          | 62 |
| 6. Perspectivas .....                  | 63 |
| 7. Referências .....                   | 64 |
| 8. Orçamento .....                     | 67 |
| 9. Apêndices .....                     | 68 |
| 10. Anexo .....                        | 73 |

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Segundo dados de 2017 do Ministério da Saúde, anualmente são registrados no Brasil cerca de 70 mil novos casos e 4,6 mil mortes.<sup>1,2</sup> Estima-se que a tuberculose pulmonar (TBP) corresponda a 75% dos casos de TB.<sup>1</sup>

O controle da TB se baseia na busca de pessoas infectadas, no diagnóstico precoce e no tratamento adequado dos pacientes. Entretanto, sequelas pulmonares e complicações podem ocorrer mesmo em pacientes tratados, e incluem lesões em vias aéreas, parênquima, estruturas vasculares, mediastinais, pleurais e parede torácica.<sup>3</sup>

A maioria dos pacientes apresenta sequelas radiológicas,<sup>4,5</sup> e pode ocorrer a redução da capacidade pulmonar total (CPT) devido à fibrose cicatricial.<sup>6-8</sup> Além disso, há desenvolvimento de obstrução crônica de fluxo aéreo (OFA), resultante de alterações destrutivas do parênquima pulmonar.<sup>9,10</sup> Essa alteração pode afetar a complacência pulmonar, resultando em colapso de vias aéreas periféricas e, conseqüentemente, aprisionamento aéreo, o que predispõe a alterações da função pulmonar.<sup>10</sup>

A presença de sequelas pulmonares conseqüente a TB pode ser um fator relacionado a invalidez permanente devido a insuficiência respiratória secundária à destruição tecidual e *cor pulmonale*.<sup>3,4</sup>

### 1.1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

As alterações da função pulmonar podem ser avaliadas por meio da espirometria, que permite diagnosticar e quantificar os distúrbios ventilatórios.<sup>11</sup> O método de diluição do hélio por múltiplas respirações consegue medir os volumes pulmonares que não são aferidos pela espirometria (CPT e volume residual)<sup>11</sup> e a medida da difusão de monóxido de carbono (DCO) avalia a integridade da membrana alvéolo capilar.<sup>11</sup> A capacidade de exercício pode ser avaliada por meio do Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6M), um teste submáximo que provê uma avaliação da resposta global e integrada de todos os sistemas envolvidos na realização do exercício (pulmonar, cardiovascular, circulação sistêmica e periférica, sangue, unidade neuromuscular e metabolismo muscular).<sup>12</sup>

Al-Hajjaj demonstrou que a sequela de TB pode se relacionar com alteração da função pulmonar de forma dinâmica após o término do tratamento.<sup>13</sup> Segundo estudo realizado por Chung et. al.,<sup>14</sup> a piora da função pulmonar ocorre até 18 meses após completado o tratamento.

As alterações funcionais decorrentes das sequelas podem se apresentar como restrição ventilatória, obstrução ventilatória ou distúrbio combinado (obstrutivo-restritivo), independentemente da história de exposição a cigarro.<sup>15</sup> A alteração descrita mais frequentemente tem sido a OFA.<sup>4,16-19</sup> Além disso, observou-se que a intensidade da obstrução é variável de acordo com a extensão da lesão radiográfica<sup>20</sup>. A prevalência da OFA após tratamento de TB variou de 15% a 77% em revisão sistemática, e o distúrbio combinado foi o segundo mais prevalente (9 a 34%).<sup>19</sup> No Brasil, o distúrbio ventilatório combinado (DVC) foi o mais frequente em pacientes com sequela de TB em dois centros (75% e 34%).<sup>15,21</sup> Em outro centro, o distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi o mais prevalente (41%).<sup>22</sup>

O tratamento dos pacientes curados de TBP com alterações de função pulmonar, principalmente distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), tem sido descrito na literatura.<sup>23-</sup>

<sup>26</sup> A resposta ao volume expiratório do primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) após uso de broncodilatador de curta ação nesses pacientes foi 7,7 a 14%.<sup>23,24</sup> A avaliação longitudinal por um ano de pacientes com OFA, mostrou aumento de 0,14 L, 0,28 L e

0,30L após uso de antagonista muscarínico de longa ação (AMLA), broncodilatador de longa ação (BLA) associado a corticoide inalatório (CI) e associação de AMLA + BLA + CI, respectivamente.<sup>25</sup> Por um período menor, verificou-se um aumento de 19,5% no VEF<sub>1</sub> após dois meses de tratamento com AMLA<sup>26</sup>. Entretanto, esses estudos incluíram tabagistas e ex-tabagistas, o que poderia gerar confusão na interpretação dos resultados.

## 2. JUSTIFICATIVA

A seqüela da TBP é causa de morbimortalidade, gerando distúrbios ventilatórios, muitas vezes de grau acentuado, quando associados a lesões radiológicas extensas. Porém, não há dados sobre a evolução clínica, radiológica e funcional ao longo do tempo. Os trabalhos publicados sobre esse tema são transversais e utilizam apenas espirometria, não havendo estudos com mensuração da medida de volumes pulmonares absolutos, DCO ou TC6M. Além disso, no Brasil, o percentual dos pacientes com seqüela de TBP e a frequência dos distúrbios funcionais são pouco conhecidos. O comportamento da função pulmonar após prova broncodilatadora nos pacientes com OFA devido a TBP também não é conhecido, pois os estudos realizados até então incluíram pacientes fumantes ou ex-fumantes, o que pode gerar confusão quanto à causa da obstrução.

O conhecimento da magnitude das alterações decorrentes da seqüela e o seu comportamento são importantes, pois novos estudos podem ser desenvolvidos para direcionar tratamentos adequados, tanto farmacológicos como não farmacológicos, tais como broncodiladores, corticoides inalatórios e reabilitação pulmonar. Assim, haverá a possibilidade de realização de um plano terapêutico de modo a minimizar os prejuízos à saúde, ao melhorar as alterações funcionais e a qualidade de vida dos pacientes.

## 2.1. OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Avaliar a variação da função pulmonar dos pacientes com sequela de TBP.

Objetivos específicos:

- Comparar a variação da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes tratados de TBP no Ambulatório de Tuberculose do HC-UFMG
- Avaliar a resposta ao broncodilatador na espirometria em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo devido a TBP de um estudo realizado em quatro centros do Brasil.
- Correlacionar os dados clínicos e radiológicos com a ocorrência de resposta ao broncodilatador no trabalho multicêntrico.



### **3. METODOLOGIA DETALHADA**

#### **3.1 ESTUDO 1**

##### **3.1.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo multicêntrico, transversal, com amostra selecionada de forma não probabilística e intencional. Nesse estudo os pacientes foram recrutados do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (referência secundária para o tratamento de TB), do Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (IBIT), Salvador, Bahia (referência primária), do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Mato Grosso do Sul (referência primária) e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (referência secundária) no período compreendido entre 2014 a 2015.

##### **3.1.3. Pacientes**

Foram incluídos os pacientes com 18 anos ou mais que realizaram curvas espirométricas aceitáveis e reprodutíveis que apresentaram DVO ou DVC. Os portadores de distúrbios do aparelho locomotor ou com doenças neuromusculares degenerativas, limitações funcionais, pacientes com instabilidade hemodinâmica grave, deformidades acentuadas da coluna torácica (escoliose e cifose) e gravidez não participaram do estudo por impossibilidade de realizar os testes.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam diagnóstico, realizado por especialista, de outras doenças pulmonares associadas a DVO, tais como silicose, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Também foram excluídos pacientes tabagistas ou ex-tabagistas.

##### **3.1.4. Dados gerais**

Os pacientes informaram por meio de questionário dados sócio-demográficos e clínicos, sexo, idade, hábitos relacionados ao tabagismo e etilismo, doenças pulmonares associadas (asma, obstrução associada a fumaça do cigarro ou a fogueira lenha, silicose, etc.) e outras comorbidades. Também foi avaliado o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB.

O etilismo foi classificado utilizando o questionário CAGE (acrônimo referente a quatro perguntas: *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*).<sup>27</sup> Quanto ao tabagismo, os pacientes foram categorizados como tabagistas, ex-tabagistas e não tabagistas. Foi considerado tabagista o indivíduo que fumou pelo menos 100 cigarros ou equivalente na vida, e ex-tabagista quando o hábito havia sido interrompido há mais de 12 meses.<sup>28</sup> As variáveis sócio-demográficas foram classificadas em: cor / etnia (branco, pardo / negro, indígenas); estado civil (casado / em união estável, viúvo, separado / divorciado, solteiro) e escolaridade (ensino fundamental incompleto / ensino fundamental completo / ensino médio / ensino superior). O diagnóstico de doenças pulmonares foi confirmado por médico especialista. As comorbidades foram auto referidas, descritas nos prontuários. Em relação aos sinais e sintomas, a dispnéia foi classificada de acordo com a escala do *modified Medical Research Council (mMRC)*.<sup>29</sup> Foi também investigada a ocorrência de tosse, escarro e sibilância.

### **3.1.5. Avaliação funcional**

A espirometria foi realizada utilizando o espirômetro da marca Koko (Pulmonary Data Service, IncCompany. Louisville, CO, USA). A realização e a interpretação dos testes foram baseadas nas recomendações da American Thoracic Society (ATS)<sup>30</sup> e nas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)<sup>11</sup>. As variáveis funcionais analisadas foram: capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), capacidade inspiratória (CI), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada ( $FEF_{25-75\%}$ ) e as razões  $VEF_1/CVF$  e  $FEF_{25-75\%}/CVF$ .

DVO foi considerado como a relação  $VEF_1/CV(F)$  abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) e capacidade vital (CV) acima do LIN; na presença de  $VEF_1/CVF$  e CV(F) abaixo do LIN, consideramos distúrbio ventilatório obstrutivo com capacidade vital reduzida (DVO com CV(F) reduzida); DVR foi inferido pela CV abaixo do LIN na presença de  $VEF_1/CV(F)$  e  $FEF_{25-75\%}/CV(F)$  iguais ou acima do LIN, quando dados clínicos e radiológicos sugeriam restrição. Para classificar a gravidade da obstrução, utilizamos o percentual do previsto de  $VEF_1$  e  $VEF_1/CVF$ , sendo  $\geq 60\%$ : leve, 41-59%: moderado e  $\leq 40\%$ : acentuado; para a restrição, utilizamos o percentual do previsto da CV(F),  $\geq 60\%$ : leve, 51-59%: moderado e  $\leq 50\%$ : acentuado.<sup>11</sup>

O teste broncodilatador foi realizado quinze minutos após a administração de quatro jatos de Salbutamol spray 100mcg. A resposta ao broncodilatador foi considerada positiva quando  $VEF_1 \geq 0,20$  L e 7% do previsto ou CVF  $\geq 0,20$  L e 6% do previsto ou CV  $\geq 0,25$  L e 7% do previsto ou CI  $\geq 0,30$  L e 12 % do previsto, em valores absolutos (L) e em porcentagem dos valores previstos.<sup>11,31</sup>

Os valores encontrados nos testes pós-broncodilatador foram comparados com os pré-broncodilatador e expressos como valores absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos de acordo com *Global Lung Initiative* (GLI) para pacientes do sexo feminino e masculino abaixo de 20 e 25 anos, respectivamente, e Pereira *et al.* para aqueles acima desta faixa etária.<sup>31,32</sup>

### 3.1.6. Avaliação radiológica:

A radiografia de tórax (RX) foi realizada em data próxima a da espirometria e avaliada em conjunto por um radiologista e dois pneumologistas. As RX sem alterações foram classificadas como normais. As alteradas foram classificadas utilizando a classificação do *National Tuberculosis Association* (NTA).<sup>33</sup> **NTA I ou mínima** – lesão pode atingir pequena parte de um ou ambos os pulmões, mas suas extensões totais, independentemente da distribuição, não devem exceder o volume do pulmão, correspondente ao que está acima da segunda articulação condroesternal e espinhal da quarta articulação ou corpo da quinta vértebra dorsal de um só lado, ou seja, atingir até o terço superior de um dos pulmões; **NTA II ou moderadamente avançada** – lesão pode estar em um ou em ambos os pulmões. Sua extensão não deve exceder o volume correspondente a todo um pulmão se as lesões não são confluentes. Se as lesões são confluentes, não devem ocupar mais que o equivalente a um terço do pulmão; **NTA III ou muito avançada** – aquela que ultrapassa o limite da moderada.

### 3.1.7. Análise estatística:

As variáveis foram digitadas em planilha desenvolvida no programa Excel e analisadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas

foram expressas como frequência absoluta e relativa. Para verificar a associação entre as variáveis sociodemográficas, clínicas e radiológicas e a resposta ao broncodilatador foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

### **3.1.8. Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais: número CAAE 14606113.7.0000.5149. Os pacientes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## **3.2. ESTUDO 2**

### **3.2.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de estudo prospectivo. A população foi composta pelos pacientes tratados de TBP no Ambulatório de Tuberculose do Hospital das Clínicas da UFMG que completaram o tratamento e obtiveram critérios de cura de 01 de janeiro de 2012, data de início desse trabalho, a 30 de junho de 2016 e que se enquadraram nos critérios de inclusão.

### **3.2.2. Pacientes**

O cálculo do tamanho amostral considerou intervalo de confiança de 95% e margem de erro menor ou igual a 5%, considerando a média do número de pacientes com diagnóstico de TBP avaliados por ano e o percentual dos que desenvolvem sequelas pulmonares, totalizando 32 pacientes.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de cura de TB pulmonar acompanhados no ambulatório de TB do Hospital das Clínicas da UFMG no período do estudo
- Idade maior ou igual a 18 anos
- Concordância e assinatura do TCLE

Critérios de exclusão:

- Pacientes com TB extrapulmonar
- Pacientes submetidos a múltiplos tratamentos para TBP
- Pacientes que não realizaram curvas espirométricas aceitáveis e reprodutíveis

### **3.2.3. Avaliação funcional**

A espirometria, a determinação dos volumes pulmonares absolutos e a difusão de monóxido de carbono (DCO) foram realizados por meio do sistema Collins CPL (*Ferraris Respiratory*, Louisville, CO, EUA). Os testes de função pulmonar foram realizados no laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG, após

o tratamento. A execução e interpretação dos testes seguiram as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*.<sup>11,34</sup>

A realização e a interpretação as espirometrias foram baseadas nas recomendações da *American Thoracic Society (ATS)*<sup>30</sup> e nas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)<sup>11</sup>. As variáveis funcionais analisadas foram: capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), capacidade inspiratória (CI), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada ( $FEF_{25-75\%}$ ) e as razões  $VEF_1/CVF$  e  $FEF_{25-75\%}/CVF$ .

DVO foi considerado como a relação  $VEF_1/CV(F)$  abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) e capacidade vital (CV) acima do LIN; na presença de  $VEF_1/CVF$  e CV(F) abaixo do LIN, consideramos distúrbio ventilatório obstrutivo com capacidade vital reduzida (DVO com CV(F) reduzida); DVR foi inferido pela CV abaixo do LIN na presença de  $VEF_1/CV(F)$  e  $FEF_{25-75\%}/CV(F)$  iguais ou acima do LIN, quando dados clínicos e radiológicos sugeriam restrição. Para classificar a gravidade da obstrução, utilizamos o percentual do previsto de  $VEF_1$  e  $VEF_1/CVF$ , sendo  $\geq 60\%$ : leve, 41-59%: moderado e  $\leq 40\%$ : acentuado; para a restrição, utilizamos o percentual do previsto da CV(F),  $\geq 60\%$ : leve, 51-59%: moderado e  $\leq 50\%$ : acentuado.<sup>11</sup>

O teste broncodilatador foi realizado quinze minutos após a administração de quatro jatos de Salbutamol spray 100mcg. A resposta ao broncodilatador foi considerada positiva quando  $VEF_1 \geq 0,20$  L e 7% do previsto ou CVF  $\geq 0,20$  L e 6% do previsto ou CV  $\geq 0,25$  L e 7% do previsto ou CI  $\geq 0,30$  L e 12 % do previsto, em valores absolutos (L) e em porcentagem dos valores previstos.<sup>11,31</sup>

Os valores encontrados nos testes pós-broncodilatador foram comparados com os pré-broncodilatador e expressos como valores absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos de acordo com *Global Lung Initiative (GLI)* para pacientes do sexo feminino e masculino abaixo de 20 e 25 anos, respectivamente, e Pereira *et al.* para aqueles acima desta faixa etária.<sup>31,32</sup>

DVO foi considerado quando a relação  $VEF_1/CV(F)$  encontrava-se abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) e Capacidade Pulmonar Total (CPT) acima ou igual ao

LIN; distúrbio ventilatório combinado (obstrutivo e restritivo) na presença de  $VEF_1/CV(F)$  e CPT abaixo do LIN, e DVR na presença de  $VEF_1/CV(F)$  acima ou igual ao LIN e a CPT inferior ao LIN e padrão inespecífico (DVI), como CPT igual ou acima do LIN, relação  $VEF_1/CV(F)$  igual ou acima do LIN e  $VEF_1$  ou  $CV(F)$  abaixo do LIN Para classificar a gravidade da obstrução, utilizamos o percentual do previsto de  $VEF_1$  e  $VEF_1/CV(F)$ , sendo  $\geq 60\%$ : leve, 41-59%: moderado e  $\leq 40\%$ : acentuado; para a restrição, utilizamos o percentual do previsto da  $CV(F)$ ,  $\geq 60\%$ : leve, 51-59%: moderado e  $\leq 50\%$ : acentuado.<sup>11,34</sup>

Para as medidas dos volumes pulmonares absolutos, utilizou-se o método de diluição de hélio por, em circuito fechado (com reinalação), múltiplas respirações, sendo obtidas as seguintes variáveis: CPT, volume residual (VR), capacidade funcional residual (CRF) e relação VR/CPT. Os valores de referência foram de acordo com Bates *et al.*<sup>35</sup> Para o teste de DCO, foi utilizada a técnica de respiração única de 10 segundos, com respiração sustentada, sendo calculada a média de duas manobras aceitáveis, diferindo menos de 10% ou 3 ml CO/min/mmHg.<sup>36</sup> A DCO foi considerada reduzida quando estivesse menor do que 75% do valor previsto, de acordo com Crapo *et al.*<sup>37</sup> DVR foi definido quando CPT menor que 80% do previsto.<sup>38</sup>

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) foi realizado utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS.<sup>12</sup> Todos os pacientes fizeram dois testes de caminhada, com intervalo mínimo de 30 minutos. Foram avaliados os seguintes parâmetros: saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) medida por oximetria de pulso, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore de dispneia (escore Borg de dispneia) no início e ao final do teste. Foram verificados também, o valor percentual da FC em relação à FC máxima prevista para adultos ( $\%FC_{m\acute{a}x}$ ) e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M). Foram considerados significativos a dessaturação  $\geq 4\%$ ,<sup>39</sup> a  $\%FC_{m\acute{a}x} > 85\%$  previsto<sup>39</sup> e a  $FCR_1 > 12$  bpm.<sup>40</sup> Considerou-se o TC6M com o maior valor para DTC6M; os valores absolutos e percentuais do previsto para a DTC6M foram calculados conforme a equação de referência para TC6M da população brasileira.<sup>41</sup>

### 3.2.4. Avaliação radiológica

As RX foram realizadas ao fim do tratamento para TBP. As RX sem alterações foram classificados como normais. As alteradas foram classificadas utilizando a classificação do *National Tuberculosis Association* (NTA).<sup>33</sup> **NTA I ou mínima** – lesão pode atingir pequena parte de um ou ambos os pulmões, mas suas extensões totais, independentemente da distribuição, não devem exceder o volume do pulmão, correspondente ao que está acima da segunda articulação condroesternal e espinhal da quarta articulação ou corpo da quinta vértebra dorsal de um só lado, ou seja, atingir até o terço superior de um dos pulmões; **NTA II ou moderadamente avançada** – lesão pode estar em um ou em ambos os pulmões. Sua extensão não deve exceder o volume correspondente a todo um pulmão se as lesões não são confluentes. Se as lesões são confluentes, não devem ocupar mais que o equivalente a um terço do pulmão; **NTA III ou muito avançada** – aquela que ultrapassa o limite da moderada.

### 3.2.5. Avaliação clínica

- Questionário clínico (anexo 1)
- mMRC, para avaliação do grau de dispnéia

### 3.2.6. Análise dos dados

O cálculo do tamanho amostral considerou intervalo de confiança de 95% e margem de erro menor ou igual a 5%, considerando a média do número de pacientes com diagnóstico de TBP avaliados por ano e o percentual dos que desenvolvem sequelas pulmonares, totalizando 32 pacientes.

Os dados foram coletados utilizando-se uma planilha do Excel e analisadas utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences*, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Para verificar a normalidade da distribuição, em casos de variáveis numéricas contínuas, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Sminorv. As variáveis contínuas forma expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas como frequência absoluta e relativa. Comparações



múltiplas foram feitas por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para as comparações das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Para as correlações foi utilizado o Teste de Person, para variáveis de distribuição normal, ou de Sperman, para variáveis de distribuição não normal. O nível de significância considerado nos testes foi menor ou igual a 5%.

### **3.2.7. Aspectos éticos**

Esse trabalho faz parte do projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número CAAE 14606113.7.0000.5149 “Magnitude e gravidade das sequelas na tuberculose (TB) residual (estudo descritivo)”.

Os participantes concordaram e assinaram o TCLE

#### **4. NOTA EXPLICATIVA**

Os resultados do estudo 1 serão apresentados sob forma de um artigo a ser submetido à *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, com classificação *Qualis A2*.

Os resultados do artigo 2 serão apresentados sob forma de artigo a ser enviado ao *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, com classificação *Qualis B2*.

#### 4.1. ARTIGO REFERENTE AO ESTUDO 1:

### RESPOSTA AO BRONCODILATADOR NA OBSTRUÇÃO AO FLUXO AÉREO EM PACIENTES TRATADOS DE TUBERCULOSE PULMONAR

Marina Pires Nishi<sup>1</sup>, Eliane Viana Mancuzo<sup>2</sup>, Eduardo Martins Netto<sup>3</sup>, Nara Sulmonett<sup>4</sup>,  
Silvana Spíndola de Miranda<sup>5</sup>

1. Médica Pneumologista, pós-graduanda do Programa de Pós Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG

2. Professora Adjunta, Departamento de Clínica da UFMG e pneumologista do laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas-UFMG

3. Médico epidemiologista da Universidade Federal da Bahia

4. Médica Pneumologista. Chefe do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG

5. Professora Titular, Departamento de Clínica Médica da UFMG

#### RESUMO

**Introdução:** A tuberculose pulmonar (TBP), assim como o tabagismo, exposição a fumaças, infecções de trato respiratório na infância e asma, são fatores de risco para desenvolvimento de obstrução ao fluxo aéreo (OFA). A avaliação da resposta ao broncodilatador na obstrução das vias aéreas em pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) como consequência exclusiva de sequela da TBP tem sido pouco estudada.

**Objetivo:** Avaliar a resposta ao broncodilatador na espirometria em pacientes tratados de TBP com OFA e sem doença pulmonar ou história de tabagismo prévios.

**Método:** Esse trabalho foi realizado a partir de um estudo multicêntrico principal, transversal, com amostra selecionada de forma intencional e não probabilística. Foram selecionados os pacientes sem doença pulmonar e sem história de tabagismo prévios e com espirometria apresentando DVO ou DVO com capacidade vital forçada (CVF) reduzida. Os participantes realizaram espirometria com prova broncodilatadora, radiografia de tórax e responderam a questionário padronizado.

**Resultados:** 59 pacientes realizaram espirometria após uso de broncodilatador. 13/59 (22,03%) apresentaram resposta positiva. Dentre esses, em 7/59 (11,87%) houve

variação no VEF<sub>1</sub>, em 5/59 (8,47%) variação no CVF e 1/59 (1,69%) apresentou variação simultânea em VEF<sub>1</sub> e CVF.

Conclusão: Cerca de um quinto dos pacientes sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo tratados de TBP com OFA apresentou resposta broncodilatadora.

## **ABSTRACT**

Introduction: Pulmonary tuberculosis, as well as smoking, exposure to smoke, respiratory tract infections in childhood and asthma, are risk factors for developing airflow obstruction. The assessment of bronchodilator response to airway obstruction in patients with obstructive airway obstruction as a consequence of the sequelae of pulmonary tuberculosis has been poorly studied.

Objective: To evaluate the bronchodilator response in patients treated for pulmonary tuberculosis with airway obstruction and without previous lung disease or smoking history.

Method: This study was part of a main cross-sectional study with a sample that was intentionally and non-probabilistically selected. Patients without pulmonary disease and without history of smoking and with obstructive ventilatory disturbance or obstructive ventilatory disturbance with reduced forced vital capacity were selected. The participants underwent spirometry with bronchodilator test, chest X-ray, and a standardized questionnaire.

Results: 59 patients underwent spirometry after bronchodilator use. 13/59 (22.03%) presented a positive response. Among those, 7/59 (11.87%) had FEV<sub>1</sub> variation, 5/59 (8.47%) FVC variation and 1/59 (1.69%) presented a simultaneous variation in FEV<sub>1</sub> and FVC.

Conclusion: About one-fifth of patients without prior lung disease or smoking history of TBP treated with OFA presented a bronchodilator response.

## **INTRODUÇÃO**

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Embora possa ser tratada, é a principal causa de mortes por doenças infecciosas em adultos, sendo ainda um problema de saúde pública

mundial e atingindo milhões de pessoas por ano, principalmente em países em desenvolvimento. <sup>1</sup> O Brasil faz parte de um grupo de 30 países listados pela OMS como sendo de alta prioridade para o enfrentamento da TB. Esses países são responsáveis por cerca de 90% dos aproximadamente 10,5 milhões de casos novos de TB que surgem a cada ano. <sup>2</sup> Estima-se que a tuberculose pulmonar (TBP) corresponda a 75% do total de casos de TB. <sup>2</sup>

A TBP, assim como o tabagismo, exposição à fumaça de fogão a lenha, biomassa, infecções do trato respiratório na infância e asma crônica têm sido implicados como condições para o desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) <sup>3</sup>, sendo o tabagismo o principal deles. <sup>4</sup> Cerca de 20% dos pacientes que preenchem critérios para obstrução ao fluxo aéreo (OFA) não são tabagistas <sup>5</sup>, sendo a TBP curada uma possível causa de obstrução.

Nos pulmões, a TBP pode evoluir com destruição de brônquios e do parênquima, resultando em cicatrizes, bronquiectasias e fibrose que acarretam prejuízo na função pulmonar, mesmo em pacientes adequadamente tratados. <sup>6-8</sup>

As alterações funcionais decorrentes da TBP observadas após tratamento se apresentam como distúrbio ventilatório restritivo (DVR), obstrutivo (DVO) ou misto (obstrutivo-restritivo). <sup>8</sup> A maioria dos estudos sugerem que a alteração mais frequente é o DVO. <sup>9-11</sup> Outros, colocam o distúrbio ventilatório misto (DVM) como o mais prevalente (9 a 34%). <sup>7,12,13</sup> No Brasil, o DVM foi o mais frequente em um centro (34%). <sup>8</sup> Já DVO foi observado em 33% dos pacientes avaliados por Naso e col. e em 49% daqueles avaliados por Nihues e col. <sup>7,11</sup> Em outro centro, o DVR foi o mais prevalente (41%). <sup>12</sup>

A avaliação da resposta ao volume expiratório do primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) após uso de broncodilatador (BD) de curta ação nos pacientes pós tratamento de TB variou de 7,7 a 14%. <sup>3,14</sup> Entretanto, nesses estudos não foram excluídos os indivíduos com doença pulmonar prévia ao tratamento da TB, tabagistas ou ex-tabagistas.

O objetivo desse estudo foi avaliar a resposta ao broncodilatador em pacientes com OFA após tratamento da TBP.

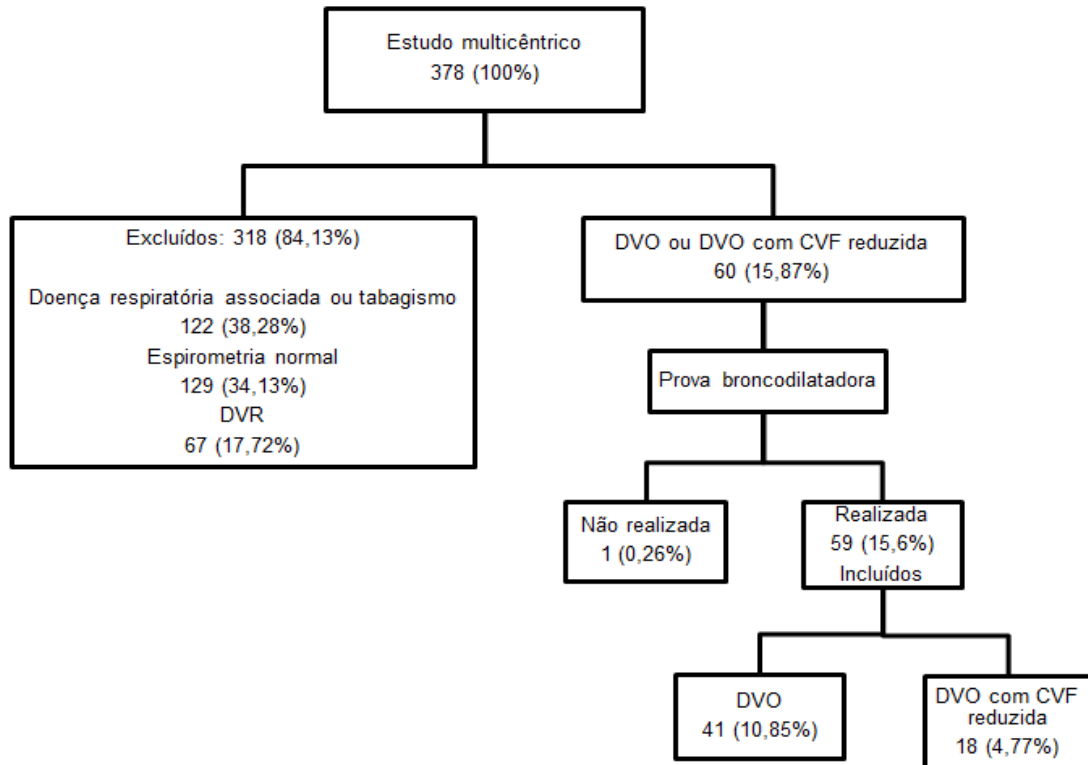
## **MÉTODOS**

### **Pacientes**

Um estudo multicêntrico transversal, com amostra selecionada de forma não probabilística e intencional foi realizado com pacientes recrutados do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (referência secundária para o tratamento de TB), do Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (IBIT), Salvador, Bahia (referência primária), do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Mato Grosso do Sul (referência primária) e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (referência secundária) de 2014 a 2015.

Nesse estudo foram analisadas as alterações funcionais dos pacientes tratados de TBP com e sem doença pulmonar ou tabagismo prévios. A partir desse trabalho principal foram selecionados aqueles sem doença pulmonar (asma, DPOC, doença pulmonar intersticial, bronquiectasia e silicose) e história de tabagismo atual ou prévio e que apresentaram DVO e DVO com capacidade vital forçada (CVF) reduzida na espirometria. (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da amostra do estudo



DVR: distúrbio ventilatório restritivo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVO com CVF reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo com capacidade vital forçada reduzida; DVR: distúrbio ventilatório restritivo

Os participantes responderam a um questionário padronizado, onde foram obtidas informações sobre os dados sociodemográficos e clínicos, sexo, idade, tabagismo, etilismo e comorbidades. Também foi avaliado o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TBP. Foi considerado tabagista o indivíduo que fumou pelo menos 100 cigarros ou equivalente na vida, e ex-tabagista quando o hábito havia sido interrompido há mais de 12 meses.<sup>15</sup>

Na classificação do etilismo foi utilizado o questionário CAGE (acrônimo referente a quatro perguntas: *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*).<sup>16</sup>

As características sociodemográficas e clínicas foram classificadas em: cor (brancos e não brancos); estado civil (casado/com companheiro estável; outros: viúvo,

separado/divorciado e solteiro); escolaridade (até ensino fundamental completo, ensino médio e superior); e comorbidades auto referidas. O diagnóstico das doenças pulmonares prévias ao tratamento da TBP foi revisto pelos pneumologistas envolvidos nesse estudo. Os participantes foram indagados sobre a ocorrência de sibilância na infância, bem como sintomas de rinite e de dermatite atópica.

No dia de realização da espirometria foram avaliados a presença de dispneia, classificada de acordo com a escala do *modified Medical Research Council* (mMRC)<sup>17</sup>, tosse, escarro e sibilância.

### **Avaliação Funcional**

A espirometria foi realizada nos quatro centros que participaram do estudo, utilizando o espirômetro da marca Koko (Pulmonary Data Service, IncCompany. Louisville, CO, USA). A realização e a interpretação dos testes seguiram as recomendações das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).<sup>18</sup> As variáveis funcionais analisadas foram: capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), capacidade inspiratória (CI), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada ( $FEF_{25-75\%}$ ) e as razões  $VEF_1/CVF$  e  $FEF_{25-75\%}/CVF$ . Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi considerado como a relação  $VEF_1/CV(F)$  abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) e capacidade vital (CV) igual ou acima do LIN; na presença de  $VEF_1/CVF$  e  $CV(F)$  abaixo do LIN, consideramos distúrbio ventilatório obstrutivo com capacidade vital reduzida (DVO com  $CV(F)$  reduzida; distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi inferido pela CV abaixo do LIN na presença de  $VEF_1/CV(F)$  e  $FEF_{25-75\%}/CV(F)$  iguais ou acima do LIN, quando dados clínicos e radiológicos sugeriam restrição. Para classificar a gravidade da obstrução, utilizamos o percentual do previsto de  $VEF_1$  e  $VEF_1/CVF$ , sendo  $\geq 60\%$ : leve, 41-59%: moderado e  $\leq 40\%$ : acentuado; para a restrição, utilizamos% do previsto da  $CV(F)$ ,  $\geq 60\%$ : leve, 51-59%: moderado e  $\leq 50\%$ : acentuado<sup>18</sup>.

Os valores encontrados nos testes pós-broncodilatador foram comparados com os pré-broncodilatador e expressos como valores absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos de acordo com *Global Lung Initiative* (GLI)<sup>19</sup> para pacientes do sexo



feminino e masculino abaixo de 20 e 25 anos, respectivamente, e Pereira *et al.* para aqueles acima desta faixa etária.<sup>18,19</sup>

A resposta broncodilatadora foi considerada positiva quando  $VEF_1 \geq 0,20$  L e 7% ou  $CVF \geq 0,20$  L e 6% ou  $CVL \geq 0,25$  L e 7% ou  $CI \geq 0,30$  L e 12 %, em valores absolutos (L) e em porcentagem dos valores previstos<sup>18</sup>.

### **Avaliação Radiológica**

As radiografias de tórax foram realizadas em datas próximas a das espirometrias, e analisadas independentemente por radiologista e pneumologistas autores desse estudo. Em caso de desacordo, a imagem foi revista por outro pneumologista sendo o resultado mascarado. A classificação do *National Tuberculosis Association* (NTA) foi realizada por pneumologistas envolvidos no estudo.

As radiografias de tórax sem alterações foram classificadas como normais. Para as alteradas foi utilizada a classificação NTA<sup>20</sup>: NTA I ou mínima – lesão pode atingir pequena parte de um ou ambos os pulmões, mas suas extensões totais, independentemente da distribuição, não devem exceder o volume do pulmão, correspondente ao que está acima da segunda articulação condroesternal e espinhal da quarta articulação ou corpo da quinta vértebra dorsal de um só lado, ou seja, atingir até o terço superior de um dos pulmões; NTA II ou moderadamente avançada – lesão pode estar em um ou em ambos os pulmões. Sua extensão não deve exceder o volume correspondente a todo um pulmão se as lesões não são confluentes. Se as lesões são confluentes, não devem ocupar mais que o equivalente a um terço do pulmão; NTA III ou muito avançada – aquela que ultrapassa o limite da moderada.

### **Análise Estatística**

As variáveis foram digitadas em uma planilha desenvolvida no programa Excel e analisadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. Para

verificar a associação entre as variáveis sociodemográficas, clínicas e radiológicas e a resposta ao broncodilatador foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

### **Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais: número CAAE 14606113.7.0000.5149. Os pacientes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### **RESULTADOS**

Um total de 59 pacientes com DVO e DVO com CVF reduzida foram incluídos nas análises finais. As características sociodemográficas, clínicas e radiológicas dos participantes estão demonstradas na Tabela 1. Observou-se maior frequência do sexo masculino, ensino fundamental incompleto e casados. A média de idade foi de 47 anos. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a comorbidade mais prevalente. O etilismo esteve ausente na maioria dos pacientes (76,3%). Na avaliação clínica, dispneia mMRC 0-1 (91,5%) foi o sintoma mais frequente. Na avaliação radiológica, a maioria dos participantes (66,1%) apresentava pouco ou nenhuma alteração. A média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da TB foi de três meses.

Tabela 1- Características clínicas, sócio demográficas e radiológicas dos pacientes tratados de tuberculose pulmonar 2014-2015 (n=59)

| <b>Característica</b>                      |   | <b>n</b> | <b>%</b> |
|--|---|----------|----------|
| <b>Sexo</b>                                | Masculino                                 | 32       | 54,2     |
|  | Feminino                                  | 27       | 45,8     |
| <b>Faixa etária</b>                        | até 29 anos                               | 12       | 20,3     |
|  | 30 - 49 anos                              | 22       | 37,3     |
|  | 50 - 59 anos                              | 11       | 18,6     |
|  | acima de 60 anos                          | 14       | 23,7     |
| <b>Raça/cor</b>                            | Branca                                    | 7        | 11,9     |
|  | Não branca                                | 52       | 88,1     |
| <b>Escolaridade</b>                        | Ensino fundamental completo ou incompleto | 29       | 49,2     |
|  | Ensino médio ou Superior                  | 16       | 27,1     |
| <b>Estado civil</b>                        | Casado/União estável                      | 31       | 52,5     |
|  | Outros                                    | 27       | 45,8     |
| <b>Etilismo</b>                            | Sim                                       | 13       | 22,0     |
|  | Não                                       | 45       | 76,3     |
| <b>Comorbidades</b>                        | HIV                                       | 2        | 3,4      |
|  | Hipertensão                               | 12       | 20,3     |
|  | Cardiopatia                               | 1        | 1,7      |
|  | Diabetes melitus                          | 2        | 3,4      |
|  | Doença Renal                              | 4        | 6,8      |
| <b>Sintomas Respiratórios</b>              | Grau de Dispneia, mMRC 0-1                | 54       | 91,5     |
|  | Tosse                                     | 16       | 27,1     |
|  | Escarro                                   | 9        | 15,3     |
|  | Sibilância                                | 3        | 5,1      |
| <b>Classificação NTA</b>                   | Normal ou NTA-I                           | 39       | 66,1     |
|  | NTA II ou III                             | 15       | 25,4     |
| <b>Tempo de sintomas até o diagnóstico</b> | < 30 dias                                 | 12       | 20,3     |
|  | 30 ou mais dias                           | 37       | 62,7     |

mMRC: *modified Medical Research Council*; NTA: *National Tuberculosis Association*

A descrição dos valores absolutos e percentuais do previsto obtidos nas espirometrias antes e após uso de broncodilatador são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2- Variáveis da espirometria dos pacientes tratados de tuberculose pulmonar 2014-2015 (n= 59)

| <b>Parâmetro</b>           | <b>Média<br/>(L)</b> | <b>DP<br/>(L)</b> | <b>Média<br/>(% do previsto)</b> | <b>DP<br/>(% do previsto)</b> |
|----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>CV</b>                  | 3,5                  | 1,1               | 86,5                             | 18,1                          |
| <b>CVBD</b>                | 3,5                  | 1,1               | 84,4                             | 16,2                          |
| <b>CVF</b>                 | 3,3                  | 1,1               | 83,8                             | 17,6                          |
| <b>CVFBD</b>               | 3,4                  | 1,1               | 84,7                             | 18,7                          |
| <b>VEF<sub>1</sub></b>     | 2,3                  | 0,8               | 70,9                             | 19,9                          |
| <b>VEF<sub>1</sub>BD</b>   | 2,4                  | 0,9               | 74,8                             | 19,7                          |
| <b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b> |                      |                   | 69,25                            | 9,52                          |

DP: desvio padrão; CV: capacidade vital; CVBD: capacidade vital após teste de broncodilatador; CVF: capacidade vital forçada; CVFBD: capacidade vital forçada após teste de broncodilatador; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado do primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>BD: volume expiratório forçado do primeiro segundo após teste de broncodilatador

Na espirometria observou-se DVO leve em 61,02%, seguido do DVO com CVF reduzida grau moderado, 20,3%. (Tabela 3).

Tabela 3- Classificação da espirometria dos pacientes dos pacientes após tratamento de tuberculose pulmonar, 2014-2015 (n= 59)

| <b>Distúrbio</b>            | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>Gradação</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|----------|----------|-----------------|----------|----------|
| <b>DVO</b>                  | 41       | 69,5     | Leve            | 36       | 61,02    |
|                             |          |          | Moderado        | 4        | 6,8      |
|                             |          |          | Acentuado       | 1        | 1,7      |
| <b>DVO com CVF reduzida</b> | 18       | 30,5     | Leve            | 4        | 6,8      |
|                             |          |          | Moderado        | 12       | 20,3     |
|                             |          |          | Acentuado       | 2        | 3,38     |
| <b>Total</b>                | 59       | 100      |                 | 59       | 100      |

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; CVF: capacidade vital forçada

Nos resultados da espirometria após uso do broncodilatador observou-se que 13/59 (22,3%) apresentaram resposta positiva. 7/59 (11,9%) apresentaram resposta positiva no VEF<sub>1</sub> e 5/59 (8,5%) na CVF e 1/59 (1,7%) apresentou resposta ao VEF<sub>1</sub> e CVF simultaneamente (Tabela 4).

Tabela 4- Resposta ao broncodilatador dos pacientes após tratamento da tuberculose pulmonar 2014-2015 (n= 59)

| <b>Varição positiva</b>      | <b>n</b> | <b>%</b> |
|------------------------------|----------|----------|
| <b>CVF</b>                   | 5        | 8,47     |
| <b>VEF<sub>1</sub></b>       | 7        | 11,87    |
| <b>CVF e VEF<sub>1</sub></b> | 1        | 1,69     |
| <b>Total</b>                 | 13       | 22,03    |

CVF: capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado do primeiro segundo

Na análise univariada verificou-se que a ausência de comorbidades foi a única variável associada à resposta a BD (Tabela 5).

Tabela 5- Fatores associados à resposta ao broncodilatador dos pacientes após tratamento de tuberculose pulmonar, 2014-2015 (n= 59)

| Características                            |                           | Resposta a BD |      |       |       | p     |
|--|---------------------------|---------------|------|-------|-------|-------|
|  |                           | Não           |      | Sim   |       |       |
|  |                           | n= 46         |      | n= 13 |       |       |
|  |                           | n             | %    | n     | %     |       |
| <b>Sexo</b>                                | Masculino                 | 25            | 54,3 | 7     | 53,8  | 0,97  |
|  | Feminino                  | 21            | 45,7 | 6     | 46,2  |       |
| <b>Faixa etária</b>                        | até 29 anos               | 10            | 21,7 | 2     | 15,4  | 0,56  |
|  | 30 - 49 anos              | 16            | 34,8 | 6     | 46,2  |       |
|  | 50 - 59 anos              | 10            | 21,7 | 1     | 7,7   |       |
|  | acima de 60 anos          | 10            | 21,7 | 4     | 30,8  |       |
| <b>IMC, Kg/m<sup>2</sup> *</b>             | <25                       | 37            | 80,4 | 9     | 69,2  | 0,39  |
|  | ≥25                       | 9             | 19,6 | 4     | 30,8  |       |
| <b>Cor ou Raça</b>                         | Branca                    | 5             | 10,9 | 2     | 15,4  | 0,65  |
|  | Não branca                | 41            | 89,1 | 11    | 84,6  |       |
| <b>Escolaridade</b>                        | Até fundamental completo  | 26            | 57,8 | 5     | 38,5  | 0,22  |
|  | Médio ou Superior         | 19            | 42,2 | 8     | 61,5  |       |
| <b>Estado civil</b>                        | Casado/União estável      | 23            | 63,9 | 6     | 66,7  | 0,88  |
|  | Outros                    | 13            | 36,1 | 3     | 33,3  |       |
| <b>Etilismo</b>                            | Sim                       | 10            | 21,7 | 3     | 25,0  | 0,81  |
|  | Não                       | 36            | 78,3 | 9     | 75,0  |       |
| <b>Comorbidades</b>                        | Sim                       | 18            | 39,1 | 0     | 0,0   | <0,05 |
|  | Não                       | 28            | 60,9 | 13    | 100,0 |       |
| <b>Sintomas Respiratórios</b>              | Grau de Dispneia mMRC 0-1 | 44            | 95,7 | 10    | 90,9  | 0,48  |
|  | Tosse                     | 12            | 26,1 | 4     | 33,3  |       |
|  | Escarro                   | 5             | 10,9 | 4     | 33,3  |       |
|  | Sibilância                | 3             | 6,5  | 0     | 0,0   |       |
| <b>Classificação NTA</b>                   | Normal ou NTA-I           | 31            | 73,8 | 8     | 66,7  | 0,63  |
|  | NTA II ou III             | 11            | 26,2 | 4     | 33,3  |       |
| <b>Tempo de sintomas até o diagnóstico</b> | <30 dias                  | 9             | 23,1 | 3     | 30,0  | 0,65  |
|  | ≥30 dias                  | 30            | 76,9 | 7     | 70,0  |       |

IMC: Índice de Massa Corporal; mMRC: *modified Medical Research Council*; NTA: *National Tuberculosis Association*

## DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo realizado em três regiões do Brasil, mostraram que 22,03% dos participantes com obstrução ao fluxo aéreo após tratamento da TBP apresentaram resposta positiva ao broncodilatador na espirometria. Ressalta-se que foram excluídos os pacientes com história de doença pulmonar ou tabagismo anterior ao tratamento de TBP.

A fisiopatologia que leva ao desenvolvimento da obstrução do fluxo aéreo na TBP é de natureza multifatorial.<sup>21</sup> O envolvimento endobrônquico pode resultar em obstrução brônquica localizada e difusa, fibrose e aumento da resistência das vias aéreas. A destruição pulmonar parenquimatosa também pode afetar a complacência pulmonar, resultando em uma tendência aumentada para o colapso das vias aéreas periféricas e subsequente aprisionamento do ar. Deste modo, o resultado será um comprometimento da função pulmonar evoluindo para obstrução do fluxo aéreo.<sup>21</sup> A eficácia do BD em pacientes com TBP tratada pode ser justificada por sua atuação nos mecanismos envolvidos na obstrução, como edema de mucosa, hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, aumento da secreção de muco e hipertrofia da musculatura lisa, o que altera o calibre das vias aéreas, aumenta sua resistência e reduz o fluxo aéreo.<sup>3</sup>

Além dos fatores associados à infecção, características individuais (como as relacionadas à genética, resposta inflamatória sistêmica e extensão inicial das lesões da TBP) estão envolvidas na OFA.<sup>6</sup> Estudos recentes indicam associação do sistema matriz-metaloproteinase (MMP) nos mecanismos de remodelamento da matriz extracelular (MEC) pulmonar, o que contribui para o desenvolvimento de OCA na TB. As MMPs desempenham papéis importantes na imunidade pulmonar normal. Mas em tecidos doentes, inflamados ou em fase de remodelamento e reparação, são expressas em excesso, podendo contribuir para o surgimento de doenças pulmonares destrutivas, e a atividade proteolítica levando à degradação da MEC do pulmão.<sup>22</sup> Essa heterogeneidade de lesões que acometem o pulmão devem ser melhor estudadas, especialmente em relação à fisiopatologia e fenômenos inflamatórios.

Em nosso estudo, houve uma maior predominância de DVO em relação ao DVO com CVF reduzida, 68,4% *versus* 31,6%, respectivamente, sendo o DVO leve o mais

frequente. Sailaja *et al.* também encontraram resultados semelhantes em sua casuística, sendo o DVO 62,5% e DVC 21,42%; porém, o padrão de DVO moderado foi mais frequente.<sup>9</sup>

Em nosso estudo a resposta positiva ao broncodilatador foi observada em 22,03%, o que se aproxima da variação descrita na literatura, de 7,7 a 19,5%.<sup>6,14,23</sup> Ressaltamos que, diferentemente do ocorrido nesses estudos, excluimos os tabagistas, ex-tabagistas e aqueles com outras doenças pulmonares prévias ao tratamento da TBP, reduzindo assim fatores de confusão nos resultados, e reforçando que a resposta a BD esteve, provavelmente, relacionada à OFA pela TBP. Sabemos que o efeito terapêutico do broncodilatador na DPOC manifesta-se clinicamente com melhora significativa da dispneia pela diminuição da resistência das pequenas vias aéreas e da hiperinsuflação pulmonar, elevando a capacidade de exercício e melhorando a qualidade de vida<sup>4</sup>. Estudos devem ser realizados no intuito de verificar se esse mesmo mecanismo ocorre na OFA após a TBP.

Uma limitação presente no estudo se deve ao número restrito de participantes incluídos. Entretanto, esse número é superior ao de outros estudos que avaliaram a resposta BD em pacientes pós tratamento de TBP.<sup>6,14</sup>

Estudos futuros devem focar no benefício a médio e longo prazo dos broncodilatadores e da reabilitação pulmonar na melhora clínica e funcional desses pacientes.

## **CONCLUSÃO**

Um quinto dos pacientes, sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo, tratados por TB pulmonar com obstrução de via aérea apresentaram resposta significativa ao broncodilatador.



## REFERÊNCIAS

1. Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Bol Epidemiológico* 11. 2018;49(11):18.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis. Vol. 312, *Jama*. 2017. 28-58 p.
3. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2017;11(3):285–95.
4. GOLD. Gold 2017. Glob Initiative Chronic Obstr Lung Dis [Internet]. 2017;1–139. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). Accessed in october, 2018.
5. 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. In: *European Respiratory Journal*. 2015.
6. Radovic M, Ristic L, Ciric Z, Dinic Radovic V, Stankovic I, Pejic T, et al. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11(1):1307-16.
7. Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Avaliação funcional em pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(5):216–21.
8. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SS de. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital\*. *J Bras Pneumol*. 2006;3232(11):43–7.
9. Sailaja K, Rao HN. Study of pulmonary function impairment by spirometry in post pulmonary tuberculosis. *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4(42):7365–70.
10. Nihues S de SE, Mancuzo EV, Sulmonetti N, Sacchi FPC, de Souza Viana V, Netto EM, et al. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(5):492–7.
11. Chushkin MI, Ots ON. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):38–43.
12. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817–24.
13. Santra A, Dutta P, Manjhi R, Pothal S. Clinico-radiologic and spirometric profile of an Indian population with post-tuberculous obstructive airway disease. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(3):35–8.
14. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003;97:1237–42.
15. Dube S, Asman K, Malarcher A, Caraballo R. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(44):1227–32.

16. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE Questionnaire: Validation of a New Alcoholism Screening Instrument. *Am J Psychiatry*. 1974 Oct 1;131(10):1121–3.
17. Ferrer M, Alonso J. NChronic obstructive pulmonary disease and related quality of life. *Ann Int Med*. 1997;127:1072–5.
18. Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):S1–82.
19. Quanjer PH, Cole TJ, Hall GL, Culver BH. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2013;40(6):1324–43.
20. Ribeiro SN, Gehardt FG, Silva JRL, Fonseca L, Gontijo P, Sant' Anna CC. Tuberculose. In: *Pneumologia*. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 1995. p. 379–448.
21. Bromberg PA, Robin ED. Abnormalities of lung function in tuberculosis. *Bibl Tuberc*. 1963;17:1–27.
22. Elkington P, Shiomi T, Breen R, Nuttall RK, Ugarte-Gil CA, Walker NF, et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1827–33.
23. Yum HK, Park IN. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in patients with tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77:167–71.

## 4.2. ARTIGO REFERENTE AO ESTUDO 2:

### Avaliação Funcional em Pacientes Tratados de Tuberculose Pulmonar

Marina Pires Nishi<sup>1</sup>, Eliane Viana Mancuzo<sup>2</sup>, Nara Sulmonett<sup>3</sup>, Silvana Spíndola de Miranda<sup>4</sup>

1. Médica Pneumologista, pós-graduanda do Programa de Pós Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, UFMG
2. Professora Adjunta, Departamento de Clínica da UFMG e pneumologista do laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas-UFMG
3. Médica Pneumologista, Chefe do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG
4. Professora Titular, Departamento de Clínica Médica da UFMG

### RESUMO

**Introdução:** A tuberculose pulmonar (TBP), mesmo quando adequadamente tratada, pode levar a alterações funcionais pulmonares. A avaliação longitudinal de espirometria, volumes pulmonares absolutos, difusão de monóxido de carbono (DCO) e teste de caminhada de seis minutos (TC6M) poderá prover informações dos desfechos a longo prazo dessas sequelas.

**Objetivo:** Avaliar a função pulmonar e a tolerância ao exercício dos pacientes com sequela de TBP e verificar se há alteração nessas medidas ao longo do tempo.

**Métodos:** Pacientes atendidos no ambulatório de tuberculose do Hospital das Clínicas da UFMG tratados de TBP de janeiro de 2012 a dezembro de 2016 responderam a questionário padronizado, realizaram radiografia de tórax e espirometria, medida de volumes pulmonares absolutos, DCO e TC6M em duas ocasiões, sendo o primeiro teste até um ano após o tratamento e o segundo entre um ano e dois anos.

**Resultados:** Dos 55 pacientes que realizaram a espirometria 23/55 (41,82%) apresentaram Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO) e 11/55/ (20%) DVO leve. 29/55 pacientes realizaram os testes de função pulmonar e 24/55 TC6M em duas ocasiões. Ao compararmos os resultados das variáveis obtidas nos dois exames não encontramos diferença estatística (VR-p=0,646, CRF-p=0,799, CPT-p=0,878, VR/CPT-p=0,767, CV-p=0,396, CVF-p=0,258, VEF<sub>1</sub>-p=0,330, VEF<sub>1</sub>/CVF-p=0,458, FEF<sub>25-75%</sub>-p=0,556, DCO-p=0,398, distância no TC6M-p=0,470). Houve correlação entre valores

menores de  $VEF_1$  com valores menores DCO ( $p < 0,001$ ) e de valores menores de DCO com menor DTC6M ( $p < 0,001$ ). Houve correlação entre alterações radiográficas e menores valores de  $VEF_1$  ( $p = 0,033$ ).

Conclusão: A alteração espirométrica mais encontrada foi o DVO, houve correlação entre e valores menores de  $VEF_1$  com valores menores DCO, e de valores menores de DCO com menor distância caminhada. A função pulmonar permaneceu inalterada ao longo do tempo.

Palavras chaves: espirometria, teste de caminhada de seis minutos, capacidade pulmonar, sequela de tuberculose

#### ABSTRACT

Introduction: Pulmonary tuberculosis (PTB), even when properly treated, can lead to pulmonary functional changes. The longitudinal evaluation of spirometry, absolute lung volumes, carbon monoxide diffusion (CMD) and six-minute walk test (6MWT) may provide us with information on the long-term outcomes of these sequelae. Objective: Evaluate the pulmonary function and exercise tolerance of patients with sequelae of PTB and to verify if there is change in these measures over time. Methods: Patients from the Tuberculosis Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas - UFMG treated with TBP from 2012 to 2016 answered a standardized questionnaire, performed chest radiography and spirometry, measured absolute pulmonary volumes, CMD and 6MWT on two occasions, being the first test until one year after treatment and the second between one year and two years. Results: Out of the 55 patients who underwent spirometry 23/55 (41.82%) had obstructive ventilatory disorder (OVD) and 11/55 / (20%) mild OVD. 29/55 patients underwent pulmonary function tests and 24/55 TC6M on two occasions. When comparing the results of the variables obtained in the two exams, we did not find statistical difference (RV-p = 0.646, FRC-p = 0.799, TLC-p = 0.878, RV /TLC -p = 0.767, VC-p = 0.366, FVC = 0.258,  $FEV_{1-p} = 0.330$ ,  $FEV_1/FVC-p = 0.458$ , FEF25-75%, p = 0.556, DCO-p = 0.398, distance at TC6M-p0.470). There was a correlation between

lower FEV1 values with lower DCO values ( $p < 0.001$ ) and lower DCO values with lower DTC6M ( $p < 0.001$ ). There was a correlation between radiographic changes and lower values of FEV 1 ( $p = 0.033$ ). Conclusion: The most frequent spirometric alteration was OVD, there was a correlation between the lower values of FEV1 with lower DCO values and lower values of CMD with shorter walking distance. Pulmonary function remained unchanged over time.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Segundo dados de 2017 do Ministério da Saúde são registrados anualmente no Brasil cerca de 70 mil novos casos e 4,6 mil mortes.<sup>1</sup> Estima-se que a tuberculose pulmonar (TBP) corresponda a 75% dos casos de TB.<sup>2</sup>

A TBP, mesmo quando adequadamente tratada, pode levar a sequelas pulmonares. É comum a ocorrência de redução da capacidade pulmonar total (CPT) devido à fibrose cicatricial.<sup>3,4</sup> Além disso, há desenvolvimento de obstrução crônica de fluxo aéreo (OCF), resultante de alterações destrutivas do parênquima pulmonar.<sup>5,6</sup> Essa alteração pode afetar a complacência pulmonar, resultando em colapso de vias aéreas periféricas e, conseqüentemente, aprisionamento aéreo, o que predispõe a alterações da função pulmonar.<sup>6</sup>

Al-Hajjaj demonstrou que a seqüela radiológica de TB pode se relacionar com alteração da função pulmonar de forma dinâmica após o término do tratamento.<sup>7</sup> Segundo estudo realizado por Chung et. al.,<sup>8</sup> a piora da função pulmonar ocorre até 18 meses após completado o tratamento.

As alterações funcionais decorrentes das sequelas podem se apresentar como restrição ventilatória, obstrução ventilatória ou distúrbio combinado (obstrutivo-restritivo).<sup>9</sup> A alteração descrita mais frequentemente tem sido a OCF.<sup>10-14</sup> Além disso, observou-se que a intensidade da obstrução é variável e se relaciona com a extensão da lesão radiográfica.<sup>15</sup> A prevalência da OCF após tratamento de TB variou de 15% a 77% em revisão sistemática, e o distúrbio combinado foi o segundo mais prevalente (9 a 34%).<sup>14</sup> No Brasil, o distúrbio ventilatório combinado (DVC) foi o mais frequente em pacientes

com seqüela de TB em dois centros (75% e 34%).<sup>9,16</sup> Em outro centro, o distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi o mais prevalente (41%).<sup>17</sup> Tem sido relatado que a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M) é menor nos indivíduos que tiveram TBP quando comparada a população com etnia e idade semelhantes, porém sem histórico de TBP.<sup>18</sup> O grau de destruição pulmonar se relaciona a um maior tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, e portanto ao início do tratamento,<sup>19</sup> e a características individuais do paciente, como a resposta imune no local da lesão, e a cepa infectante.<sup>20</sup>

Poucos estudos avaliaram de forma abrangente a função pulmonar em pacientes tratados de TB. No Brasil, apesar da TB ser considerada um problema de saúde pública,<sup>1</sup> o percentual dos pacientes com seqüelas e a frequência dos distúrbios funcionais são pouco conhecidos. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a magnitude das alterações da espirometria, da medida de volumes pulmonares absolutos, DCO e do TC6M e sua evolução.

## **MÉTODOS**

Trata-se de estudo prospectivo que envolveu pacientes do Ambulatório de Tuberculose do Hospital das Clínicas da UFMG tratados de TBP e que obtiveram critérios de cura no período de 01/01/2012 a 30/12/2016. Todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos os pacientes submetidos a múltiplos tratamentos para TBP e aqueles que apresentaram TB extra-pulmonar. Também foram excluídos os pacientes que apresentaram exames com curvas espirométricas não aceitáveis ou sem reprodutibilidade.

O Ambulatório de Tuberculose do Hospital das Clínicas da UFMG é de referência secundária, recebendo pacientes de maior complexidade, encaminhados das unidades básicas de saúde e de outras unidades ambulatoriais do hospital.

Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG, após o tratamento, sendo o primeiro teste até um ano após o tratamento e o segundo entre um ano e dois anos.

A espirometria, a determinação dos volumes pulmonares absolutos e a DCO foram realizados por meio do sistema *Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA)*. A execução e interpretação dos testes seguiram as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).<sup>21</sup> As variáveis funcionais analisadas foram capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada ( $FEF_{25-75\%}$ ) e a razão  $VEF_1/CVF$ . Os valores de referência previstos utilizados foram baseados nas equações da *Global Lung Function Initiative*<sup>22</sup> para pacientes do sexo feminino e masculino abaixo de 20 e 25 anos, respectivamente, e Pereira *et al.* para aqueles acima desta faixa etária.<sup>23,24</sup>

O teste broncodilatador foi realizado quinze minutos após a administração de Salbutamol spray 100mcg, quatro jatos. A resposta ao broncodilatador foi considerada positiva quando  $VEF_1 \geq 0,20$  L e 7% ou  $CVF \geq 0,20$  L e 6% ou  $CV \geq 0,25$  L e 7% ou  $CI \geq 0,30$  L e 12 %, em valores absolutos (L) e em porcentagem dos valores previstos.<sup>21,24</sup>

Para as medidas dos volumes pulmonares absolutos, utilizou-se o método de diluição de hélio em circuito fechado (com reinalação), múltiplas respirações, sendo obtidas as seguintes variáveis: CPT, volume residual (VR), capacidade residual funcional (CRF) e relação VR/CPT. Os valores de referência são de acordo com Bates *et al.*<sup>25</sup> Para o teste de DCO, foi utilizada a técnica de respiração única de 10 segundos, com respiração sustentada, sendo calculada a média de duas manobras aceitáveis, diferindo menos de 10% ou 3 ml CO/min/mmHg.<sup>26</sup> A DCO foi considerada reduzida quando menor do que 75% do valor previsto, de acordo com Crapo *et al.*<sup>27</sup>

DVO foi considerado quando a relação  $VEF_1/CV(F)$  encontrava-se abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) e CPT acima ou igual ao LIN; distúrbio ventilatório combinado (obstrutivo e restritivo) na presença de  $VEF_1/CV(F)$  e CPT abaixo do LIN, e DVR na presença de  $VEF_1/CV(F)$  acima ou igual ao LIN e a CPT inferior ao LIN e padrão inespecífico (DVI), como CPT igual ou acima do LIN, relação  $VEF_1/CV(F)$  igual ou acima do LIN e  $VEF_1$  ou  $CV(F)$  abaixo do LIN Para classificar a gravidade da obstrução, utilizamos o percentual do predito de  $VEF_1$  e  $VEF_1/CV(F)$ , sendo  $\geq 60\%$ : leve, 41-59%: moderado e  $\leq 40\%$ : acentuado; para a restrição, utilizamos o percentual do previsto da  $CV(F)$ ,  $\geq 60\%$ : leve, 51-59%: moderado e  $\leq 50\%$ : acentuado.<sup>21</sup>

O TC6M foi realizado utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS<sup>28</sup>. Em cada teste foram realizadas duas medições, com intervalo mínimo de 30 minutos. Foram avaliados os seguintes parâmetros: saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) medida por oximetria de pulso, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore de dispneia (escore Borg de dispneia) no início e ao fim do exame. Foram verificados também, o valor percentual da FC em relação à FC máxima prevista para adultos (%FCmáx) e a DTC6M. Foram considerados significativos a dessaturação  $\geq 4\%$ <sup>34</sup>, a %FCmáx  $> 85\%$  previsto<sup>34</sup> e a FCR<sub>1</sub>  $> 12$  bpm.<sup>29</sup> Consideramos a caminhada com o maior valor para DTC6M; os valores absolutos e percentuais do previsto para DTC6M foram calculados conforme a equação de referência para TC6M da população brasileira.<sup>30</sup>

Os pacientes informaram por meio de questionário os dados sócio-demográficos e clínicos, sexo, idade, tabagismo e etilismo, doenças pulmonares prévias (asma, DPOC, obstrução associada a fumaça do cigarro ou a fogueira lenha, silicose, entre outras), além de outras comorbidades.

As variáveis sócio-demográficas foram classificadas em: cor / etnia (branco, pardo / negro, indígenas); estado civil (casado / em união estável, viúvo, separado / divorciado, solteiro) e escolaridade (ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio, ensino superior). O diagnóstico de doenças pulmonares foi confirmado por médico especialista. As comorbidades foram auto referidas, e anotadas quando descritas nos prontuários. Em relação aos sinais e sintomas, a dispneia foi classificada de acordo com a escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC).<sup>31</sup> Foi também investigada a presença de tosse, escarro e sibilância.

A radiografia de tórax foi realizada ao fim do tratamento de TBP e avaliada por um radiologista e dois pneumologistas que participaram do estudo. Os exames sem alterações foram classificados como normais. Para os outros foi utilizada a classificação do *National Tuberculosis Association* (NTA):<sup>32</sup> NTA I ou mínima – lesão pode atingir pequena parte de um ou ambos os pulmões, mas suas extensões totais, independentemente da distribuição, não devem exceder o volume do pulmão, correspondente ao que está acima da segunda articulação condroesternal e espinhal da



quarta articulação ou corpo da quinta vértebra dorsal de um só lado, ou seja, atingir até o terço superior de um dos pulmões; NTA II ou moderadamente avançada – lesão pode estar em um ou em ambos os pulmões. Sua extensão não deve exceder o volume correspondente a todo um pulmão se as lesões não são confluentes. Se as lesões são confluentes, não devem ocupar mais que o equivalente a um terço do pulmão; NTA III ou muito avançada – aquela que ultrapassa o limite da moderada.

O cálculo do tamanho amostral considerou intervalo de confiança de 95% e margem de erro menor ou igual a 5%, considerando a média do número de pacientes com diagnóstico de TBP avaliados por ano e o percentual dos que desenvolvem sequelas pulmonares, totalizando 32 pacientes.

Os dados foram coletados utilizando-se uma planilha do Excel e analisadas utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences*, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Para verificar a normalidade da distribuição, em casos de variáveis numéricas contínuas, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Sminorv. As variáveis contínuas forma expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas como frequência absoluta e relativa. Comparações múltiplas foram feitas por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para as comparações das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Para as correlações foi utilizado o Teste de Person, para variáveis de distribuição normal, ou de Sperman, para variáveis de dsitribuição não normal. O nível de significância considerado nos testes foi menor ou igual a 5%.

Esse trabalho faz parte do projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número CAAE 14606113.7.0000.5149 “Magnitude e gravidade das sequelas na tuberculose (TB) residual (estudo descritivo)”.

## **RESULTADOS**

Para as análises foram incluídos 55 pacientes. A tabela 1 descreve as principais características do participantes. A média de idade foi de 50,4 anos (variando de 22,2 a 77,1 anos). Eram do sexo feminino 52,7% (29/55), 24/55 (43,6%) pardos e 52,7% (29/55) casados ou viviam com companheiro (a). Em 60% (33/55) dos pacientes tinham diagnóstico de alguma comorbidade, 41,82% (23/55) hipertensão arterial sistêmica,

todos com idade acima de 45 anos. A silicose estava presente em 9,1% (5/55), 5,45% (3/55) artrite reumatoide ou esclerose sistêmica e 12,7% (7/55) DPOC. Em 34,5% (19/55) dos pacientes eram fumantes, 20% (11/55) ex-fumantes e 45,5% (25/55) não fumantes. Considerando os pacientes fumantes ou ex-fumantes, a carga tabagística foi de 33,9 maços-ano, com valor mínimo de 2 maços-ano, e o máximo de 174 maços-ano. A maioria dos pacientes apresentou alterações mínimas à radiografia de tórax, 61,8% (34/55). Em 81,8% (45/55) afirmaram ter sintomas respiratórios, sendo que 78,2% (43/55) tinham dispneia, 34,5% (19/55) tosse e 21,8% (12/55) sibilância.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da amostra (n=55)

|                                 | <b>Características</b>                  | <b>n (55)</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------|---|---------------|----------|
| <b>Sexo</b>                     | Masculino                               | 26            | 47,3     |
|                                 | Feminino                                | 29            | 52,7     |
| <b>Faixa etária</b>             | Até 29 anos                             | 5             | 9,1      |
|                                 | 30-49 anos                              | 20            | 36,36    |
|                                 | 50-59 anos                              | 13            | 23,64    |
|                                 | ≥ 60                                    | 17            | 30,90    |
| <b>Cor/Etnia</b>                | Branca                                  | 19            | 34,5     |
|                                 | Não Branca                              | 36            | 65,5     |
| <b>Estado Civil</b>             | Solteiro(a)                             | 11            | 20,0     |
|                                 | Casado(a) ou vive com<br>companheiro(a) | 29            | 52,7     |
|                                 | Viúvo(a)                                | 7             | 12,7     |
|                                 | Separado(a)/Divorciado(a)               | 8             | 14,5     |
| <b>Comorbidades</b>             | HAS                                     | 23            | 41,82    |
|                                 | DM                                      | 6             | 10,9     |
|                                 | Silicose                                | 5             | 9,1      |
|                                 | DRC                                     | 5             | 9,1      |
|                                 | Câncer                                  | 3             | 5,45     |
|                                 | AR ou ES                                | 3             | 5,45     |
|                                 | Doença de Wegener                       | 1             | 1,82     |
|                                 | DPOC                                    | 7             | 12,7     |
| <b>Radiografia de<br/>Tórax</b> | normal                                  | 9             | 16,4     |
|                                 | NTA I                                   | 34            | 61,8     |
|                                 | NTA II                                  | 7             | 12,7     |
|                                 | NTA III                                 | 1             | 1,82     |
|                                 | Não informado                           | 4             | 7,3      |
| <b>Sinais/Sintomas</b>          | Tosse                                   | 19            | 34,5     |
|                                 | Sibilância                              | 12            | 21,8     |
|                                 | Dispneia mMRC 1                         | 20            | 36,36    |
|                                 | mMRC 2                                  | 10            | 18,2     |
|                                 | mMRC 3                                  | 7             | 12,72    |
|                                 | mMRC 4                                  | 6             | 10,9     |
| <b>Tabagismo</b>                | Não tabagista                           | 25            | 45,5     |
|                                 | Ex-tabagista                            | 11            | 20,0     |
|                                 | Tabagista                               | 19            | 34,5     |

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melitus; DRC: doença renal crônica; AR: artrite reumatoide; ES: esclerose sistêmica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; NTA: *National Tuberculosis Association*, mMRC: *modified Medical Research Council*

Dos 55 pacientes que realizaram pelo menos um exame com curvas espirométricas aceitáveis e reprodutíveis, 36 realizaram medida de volumes pulmonares absolutos e DCO e 46 realizaram TC6M. Os valores absolutos e percentuais do previsto obtidos nas provas de função pulmonar estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2- Variáveis basais das provas de função pulmonar dos pacientes tratados de tuberculose pulmonar.

|  | <b>Parâmetro</b>           | <b>Média<br/>(L)</b> | <b>DP<br/>(L)</b> | <b>Média<br/>(% do previsto)</b> | <b>DP<br/>(% do previsto)</b> |
|--|----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Espirometria<br/>(n=55)</b>                               | <b>CV</b>                  | 3,25                 | 0,939             | 87,79                            | 18,015                        |
|  | <b>CVF</b>                 | 3,174                | 0,919             | 85,023                           | 16,673                        |
|  | <b>VEF<sub>1</sub></b>     | 2,37                 | 0,69              | 78,39                            | 17,465                        |
|  | <b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b> | 73,729               | 19,07             |                                  |                               |
|  | <b>FEF<sub>25-75</sub></b> | 2,105                | 1,014             | 72,65                            | 35,276                        |
| <b>Volumes<br/>pulmonares<br/>absolutos e<br/>DCO (n=36)</b> | <b>VR</b>                  | 1,81                 | 0,796             | 100,96                           | 34,119                        |
|  | <b>CPT</b>                 | 5,27                 | 1,370             | 101,21                           | 18,778                        |
|  | <b>VR/CPT</b>              | 33,968               | 9,864             |                                  |                               |
|  | <b>DCO</b>                 | 25,46                | 8,356             | 86,48                            | 23,59                         |
| <b>TC6M (n=46)</b>   | <b>DTC6M</b>               | 526,07               | 95,067            | 90,31                            | 14,576                        |

DP: desvio padrão; CV: capacidade vital; CVF: capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado do primeiro segundo; FEF<sub>25-75</sub> fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total, VR: volume residual; DCO: difusão de monóxido de carbono; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

O distúrbio ventilatório mais prevalente foi o DVO, observado em 23/55 (41,82%) dos pacientes, sendo de grau leve em 11/55 (20%). (Tabela 3)

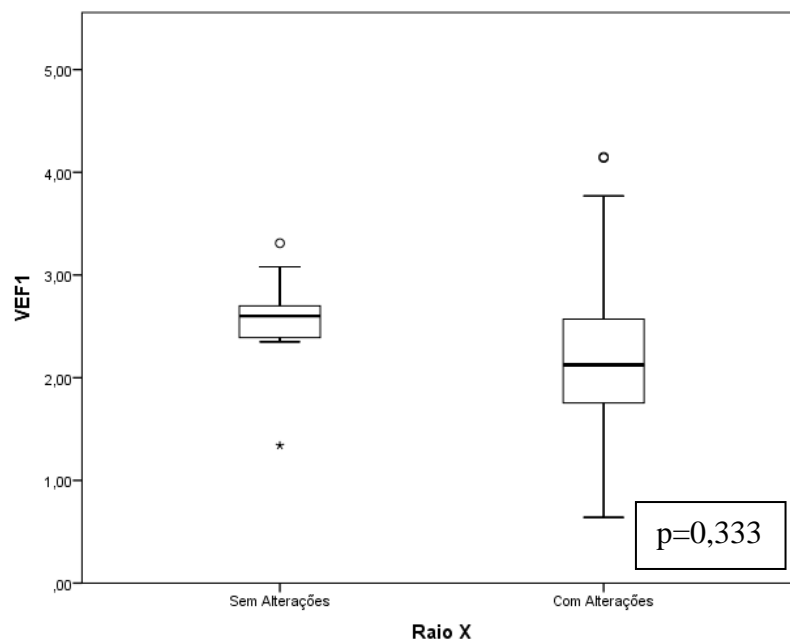
Tabela 3 – Classificação funcional basal dos pacientes tratados de TBP (n=55)

| Conclusão     | n  | %     | Gradação  | n  | %     |
|---------------|----|-------|-----------|----|-------|
| <b>Normal</b> | 19 | 34,54 |           |    |       |
| <b>DVO</b>    | 23 | 41,82 | Leve      | 11 | 20    |
|               |    |       | Moderado  | 8  | 14,55 |
|               |    |       | Acentuado | 4  | 7,27  |
| <b>DVR</b>    | 8  | 14,54 | Leve      | 8  | 14,54 |
| <b>DVC</b>    | 4  | 7,27  | Leve      | 1  | 1,81  |
|               |    |       | Moderado  | 2  | 3,65  |
|               |    |       | Acentuado | 1  | 1,81  |
| <b>DVI</b>    | 1  | 1,83  |           |    |       |
| <b>Total</b>  | 55 | 100,0 |           |    |       |

*DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo, DVR: distúrbio ventilatório restritivo, DVC: distúrbio combinado, DVI: distúrbio ventilatório inespecífico*

A presença de alterações à radiografia de tórax foi comparada com os valores de VEF<sub>1</sub>, sendo observados menores valores entre os pacientes com radiografias alteradas (p-valor=0,033). (Figura 1).

Figura 1 – Gráfico Box plot representando valores de volume expiratório forçado do primeiro segundo, por resultados na radiografia de tórax



Observou-se correlação significativa entre os valores de  $VEF_1$  e de DCO ( $R=0,564$  p-valor $<0,001$ ) e dos valores de  $VEF_1$  com a DTC6M ( $R=0,506$ , p-valor $<0,001$ ), de modo que pacientes com menores de  $VEF_1$  apresentaram menores valores de DCO e menor metragem na DTC6M.

Pacientes que caminharam menores distâncias apresentaram também menores valores de DCO (p-valor $<0,001$ ).

Não foi verificada correlação significativa quando comparados os resultados da radiografia de tórax com os valores de DCO (p-valor=0,246). Também não se verificou correlação entre DCO e presença de sintomas (p-valor=0,163).

A presença de sintomas não se correlacionou com menores valores de  $VEF_1$  (p-valor=0,384) ou a menor DTC6M (p-valor=0,357).

Em relação aos 55 pacientes, vinte e nove pacientes realizaram os testes de volumes pulmonares e DCO em duas ocasiões e 24 pacientes realizaram TC6M em duas ocasiões.

A mediana de tempo entre o término do tratamento e o primeiro exame foi de 147 (75-363) dias, e entre o término do tratamento e o segundo exame foi de 634 (458-1127) dias.

Ao compararmos os resultados das variáveis obtidas nos dois exames não houve diferença estatística entre os parâmetros avaliados (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 – Descrição dos valores absolutos e percentual do previsto e comparação entre valores dos testes de função pulmonar (n=29)

|                             | 1º Exame  |        | 2º Exame  |        | p-valor | 1º Exame  |        | 2º Exame  |        | p-valor |
|-----------------------------|-----------|--------|-----------|--------|---------|-----------|--------|-----------|--------|---------|
|                             | Média (L) | DP (L) | Média (L) | DP (L) |         | Média (%) | DP (%) | Média (%) | DP (%) |         |
| <b>VR</b>                   | 2,1       | 1,1    | 1,8       | 1,8    | 0,919   | 112,1     | 40,3   | 101,8     | 24,5   | 0,646   |
| <b>CRF</b>                  | 3,2       | 1,1    | 2,8       | 0,8    | 0,444   | 100,7     | 26,9   | 91,1      | 19,4   | 0,799   |
| <b>CPT</b>                  | 5,7       | 1,4    | 4,9       | 1,1    | 0,878   | 102,3     | 21,7   | 93,1      | 16,2   | 0,878   |
| <b>VR/CPT</b>               | 38,6      | 12     | 37,6      | 10,1   | 0,889   | 3,1       | 1,0    | 3,1       | 0,9    | 0,767   |
| <b>CV</b>                   | 3,3       | 1,0    | 3,3       | 0,9    | 0,983   | 84,3      | 19,6   | 83,4      | 20,1   | 0,396   |
| <b>CVF</b>                  | 3,1       | 1,0    | 3,1       | 0,9    | 0,767   | 75,2      | 27,8   | 81,1      | 17,4   | 0,258   |
| <b>VEF<sub>1</sub></b>      | 2,1       | 0,9    | 2,2       | 0,9    | 0,666   | 58,7      | 29,8   | 69,0      | 23,4   | 0,330   |
| <b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>  | 70,64     | 14,53  | 68,53     | 19,83  | 0,458   |           |        |           |        |         |
| <b>FEF<sub>25-75%</sub></b> | 1,6       | 1,2    | 1,9       | 1,4    | 0,360   | 64,02     | 36,06  | 62,78     | 42,95  | 0,556   |
| <b>DCO(ml/min/mmHg)</b>     | 25,1*     | 9,2*   | 22,8*     | 9,78*  | 0,310   | 82,1      | 26,1   | 75,4      | 21,7   | 0,398   |

DP: desvio padrão; CV: capacidade vital; CRF: capacidade residual funcional; VR: volume residual; CRF: capacidade residual funcional; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado do primeiro segundo; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva de CVF, DCO: difusão de monóxido de carbono

Tabela 5 – Descrição dos valores absolutos e percentual do previsto e comparação entre valores dos testes de caminhada de seis minutos (n=24)

|                                    | 1º Exame |         | 2º Exame |        | p-valor |
|------------------------------------|----------|---------|----------|--------|---------|
|                                    | Média    | DP      | Média    | DP     |         |
| <b>SpO<sub>2</sub> inicial (%)</b> | 96,21    | 1,455   | 95,81    | 1,601  | 0,652   |
| <b>SpO<sub>2</sub> final (%)</b>   | 93,03    | 4,346   | 90,44    | 5,955  | 0,681   |
| <b>FC inicial (bpm)</b>            | 80,53    | 16,725  | 80,38    | 14,071 | 0,103   |
| <b>FC final (bpm)</b>              | 115,95   | 16,615  | 122,88   | 14,957 | 0,948   |
| <b>FR inicial (irpm)</b>           | 18,0     | 3,037   | 17,25    | 3,493  | 0,222   |
| <b>FR final (irpm)</b>             | 26,49    | 4,857   | 24,73    | 3,305  | 0,254   |
| <b>DTC6M</b>                       | 498,3 m  | 114,4 m | 494,0m   | 94,4m  | 0,999   |
|                                    | 85,7%    | 21,2%   | 86,7%    | 18,2%  | 0,470   |

DP: desvio padrão; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; FC: frequência cardíaca, FR: frequência respiratória; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

## DISCUSSÃO

Esse é primeiro estudo no Brasil a avaliar DCO e TC6M em pacientes tratados de TBP. Os resultados desse estudo sugerem que as alterações funcionais após tratamento da TBP não sofreram variações ao longo do tempo e que alterações à radiografia de tórax se associam ao pior desempenho funcional.

O distúrbio ventilatório mais prevalente em nosso estudo foi o DVO em grau leve, em concordância com a maioria dos trabalhos.<sup>15,33-35</sup> O mecanismo fisiopatológico que leva às alterações funcionais obstrutivas após a TBP ainda não está bem estabelecido. Uma possibilidade seria a ocorrência de bronquiectasias e estenose brônquica.<sup>36</sup> Outra explicação é que seja causada por desregulação da atividade dos macrófagos, que inicialmente destruiriam microorganismos patógenos e facilitariam a cicatrização dos tecidos, tendo um papel central no remodelamento.<sup>37</sup> Já os distúrbios restritivos seriam explicados pela destruição do parênquima pulmonar por desregulação do mecanismo de controle das proteases, e o dano pulmonar pela metaloproteinase da matriz levando a alterações fibróticas.<sup>38</sup>

No nosso trabalho não encontramos diferenças significativas ao analisar a função pulmonar dos pacientes em dois momentos distintos, após o tratamento de TBP. Porém, o tempo em que ocorrem as alterações da função pulmonar difere na literatura, mas esses estudos foram transversais. Chung *et al* encontraram os menores valores espirométricos aos 18 meses após tratamento,<sup>8</sup> já Hnizdo *et al*. relatam a queda dos valores em aproximadamente seis meses, com estabilização das alterações em 7 a 12 meses, mas os resultados dos exames não foram avaliados em um mesmo paciente.<sup>11</sup>

Nesse estudo a idade acometida por TB e conseqüentemente as alterações observadas demonstram o acometimento da população jovem, impactando no potencial produtivo do país, semelhante aos relatos da literatura.<sup>1</sup> O sexo feminino ser mais acometido pode ser devido ao perfil dos pacientes atendidos neste ambulatório, que também foi descrito em outro trabalho realizado por nosso grupo.<sup>9</sup>

A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente na população mais idosa, em concordância com o esperado para a população nessa faixa de idade.<sup>39</sup>



Entre os pacientes que afirmaram ter sintomas respiratórios, a dispneia foi o mais frequente, o que é fator importante para morbidade, apesar de não ter sido encontrada correlação com a alteração da função pulmonar. A dispneia também foi o principal sintoma observado no estudo de Santra *et. al*, em pacientes com sequela de TBP.<sup>40</sup> Não encontramos correlação entre a ocorrência de sintomas e piores resultados nos testes, confirmando que a presença de sintomas não é um bom indicador de limitação das vias aéreas.<sup>41</sup> O tabagismo está associado ao maior risco de desenvolver a TB ativa.<sup>42</sup> No nosso estudo foi observado uma maior prevalência de tabagistas ou ex tabagistas, o que mostra a necessidade de desenvolver medidas de prevenção e cessação do tabaco.

A maioria dos pacientes não apresentou alterações radiológicas, ou apresentou lesões mínimas. A maior gravidade das lesões relatadas em outro estudo pode se justificar pela inclusão de pacientes submetidos a múltiplos tratamentos para TBP.<sup>17</sup>

Ao avaliarmos correlação entre ocorrência de alteração à radiografia de tórax, encontramos correlação positiva com VEF<sub>1</sub>. Provavelmente, isso se deve ao maior acometimento das vias aéreas, o mesmo sendo descrito por Willcox, Ramos, Santra e Cruz.<sup>9,15,17,40</sup>

A DCO avalia a troca gasosa no nível pulmonar e pode estar alterada mesmo quando os testes de mecânica respiratória (espirometria e pletismografia) são normais. Além disso, a DCO permite a categorização da gravidade da doença.<sup>43-45</sup> Nosso estudo que encontrou menores valores de VEF<sub>1</sub> se correlacionaram a menores valores de DCO. Pacientes que caminharam menores distâncias apresentaram menores valores de DCO, demonstrando a gravidade desses pacientes.<sup>21</sup> A realização e interpretação dos resultados desses exames em conjunto possibilitam que o quadro funcional pulmonar do paciente seja avaliado de forma mais adequada.

No presente estudo também foi observado que os pacientes após tratamento de TB caminharam distâncias próxima do previsto diferentemente do resultado encontrado por outro autor.<sup>18</sup> A população latino-americana, de um modo geral, caminha distâncias maiores que a população de países nórdicos,<sup>46</sup> o que se justifica provavelmente por questões relacionadas aos hábitos de vida.<sup>46</sup> Como o TC6M correlaciona com a

qualidade de vida e tem valor prognóstico, essa avaliação é importante para programas de reabilitação.<sup>47,48</sup>

Esse estudo tem algumas limitações. A primeira, o número de participantes incluídos, embora seja um dos poucos estudos em que se avaliou espirometria com volumes pulmonares e TC6M. A segunda foi a não exclusão de pacientes com comorbidades, principalmente DPOC e com exposição ao tabaco. A dificuldade de exclusão desses pacientes deve ao fato de que a maioria dos pacientes são tabagistas ou ex-tabagistas.<sup>42,49</sup>

## **CONCLUSÕES**

A alteração espirométrica mais encontrada foi o DVO, houve correlação entre e valores menores de  $VEF_1$  com valores menores DCO e de valores menores de DCO com menor distancia caminhada. A função pulmonar permaneceu inalterada ao longo do tempo. Deve-se ressaltar a importância da realização dos testes de função pulmonar, especialmente naqueles pacientes com sequelas radiológicas. Estudos futuros devem ser realizados, para avaliar medidas que possam auxiliar no tratamento desses pacientes, como o uso de medicamentos inalatórios e reabilitação pulmonar. Além disso, ressaltamos a importância da prevenção da TB, uma vez que, ainda que adequadamente tratada, as sequelas são irreversíveis, gerando prejuízos clínicos e econômicos que acompanharão o paciente por toda sua vida.

## REFERÊNCIAS

1. Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Bol Epidemiológico* 11. 2018;49(11):18.
2. World Health Organisation. Estimated incidence, prevalence and TB mortality. Available FROM: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Accessed in: September, 2018.
3. Weibel ER, Taylor CR. Functional design of the human lung for gas exchange. In: Fishman AP, Elias JA, et al *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 21–61.
4. Candela A, Andujar J, Hernández L, Martín C, Barroso E, Arriero JM, et al. Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated. *Chest*. 2003;123(6):1996–2000.
5. Elkington PTG, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. Vol. 61, *Thorax*. 2006. p. 259–66.
6. Chakrabarti B, Calverley PM, Do Davies P, Chakrabarti B, Calverley PMA. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2007;2(3):263–72.
7. Al-Hajjaj MS. Predictive factors of poor lung function in cured tuberculosis patients. Vol. 20, *Annals of Saudi medicine*. Saudi Arabia; 2000. p. 493–4.
8. Chung K-P, Chen J-Y, Lee C-H, Wu H-D, Wang J-Y, Lee L-N, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics*. 2011;66(4):549–56.
9. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SS de. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2006;32(11):43–7.
10. de la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):808–10.
11. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55(1):32–8.
12. Yaksic MS, Tojo M, Cukier A, Stelmach R. Profile of a Brazilian population with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2003;29(2).
13. Lee SW, Kim YS, Kim DS, Oh YM, Lee S Do. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):268–73.
14. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association

between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. Vol. 86, *Respiration*. 2013. p. 76–85.

15. Willcox PA, Ferguson~ AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 1989;83:195–8.
16. Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2011;17(5):216–21.
17. Cruz R de CS, de Albuquerque M de FPM, Campelo ARL, Silva EJ da C e, Mazza E, Menezes RC, et al. Tuberculose pulmonar: associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração da função pulmonar RITA. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(5):406–10.
18. Sivaranjini S, Vanamail P, Eason J. Six minute walk test in people with tuberculosis sequelae. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010;21(3):5–10.
19. Lee CH, Lee MC, Lin HH, Shu CC, Wang JY, Lee LN, et al. Pulmonary Tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(5):1–8.
20. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology Shruthi. 2018;27(147):1–31.
21. Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):1–82.
22. Quanjer PH, Cole TJ, Hall GL, Culver BH. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2013;40(6):1324–43.
23. Knudson RJ, Lebowitz, Michael D., Holberg, Catherine J., Burrows B. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *ATS J*. 1983;126(6).
24. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2007;33(4):397–406.
25. Bates D V, Macklem PT, Christie R V. Predicted normal values for pulmonary function. In: Bates DV, Macklem PT, Christie RV: *Respiratory function in disease*. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders; 1971. p. 93–4.
26. Author(s) U. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1299—1307.
27. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185—189.
28. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
29. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart

- rate recovery: Validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1980–7.
30. Soares M, Pereira C. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576–83.
  31. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581–6.
  32. Ribeiro SN, Gehardt FG, Silva JRL, Fonseca L, Gontijo P, Sant' Anna CC. Tuberculose. In: *Pneumologia.* 4th ed. São Paulo: Atheneu; 1995. p. 379–448.
  33. Sailaja K, Rao HN. Study of pulmonary function impairment by spirometry in post pulmonary tuberculosis. *J Evol Med Dent Sci.* 2015;4(42):7365–70.
  34. Chushkin MI, Ots ON. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):38–43.
  35. Manji M, Shayo G, Mamuya S, Mpenbeni R, Jusabani A, Mugusi F. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam - A cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2016;16(58):1–9.
  36. Kim HY, Song K-S, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim T-H. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics.* 2001;21(4):839–58.
  37. 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):1101–12.
  38. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW. Lung Remodeling in Pulmonary Tuberculosis. *J Infect Dis.* 2005;192(7):1201–9.
  39. Menezes AMB, Victora CG, Perez-Padilla R. The Platino project: Methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol.* 2004;4(15):1–7.
  40. Santra A, Dutta P, Manjhi R, Pothal S. Clinico-radiologic and spirometric profile of an Indian population with post-tuberculous obstructive airway disease. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(3):35–8.
  41. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: The DIDASCO Study. *Chest.* 2004;125(4):1394–9.
  42. WHO/The Union. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data : A WHO / The Union monograph on TB and tobacco control : joining efforts to control two related global epidemics. 2007;
  43. 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.
  44. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538–42.

45. Kiakouama L, Cottin V, Glerant JC, Bayle JY, Mornex JF, Cordier JF. Conditions associated with severe carbon monoxide diffusion coefficient reduction. *Respir Med*. 2011;105(8):1248–56.
46. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37(1):150–6.
47. Meyyappan D, Chockalingam P, Meyyappan D, Med JA. Evaluation of respiratory impairment and health related quality of life in pulmonary tuberculosis sequelae patients. 2018;5(2):276–80.
48. Yoshida N, Yoshiyama T, Asai E, Komatsu Y, Sugiyama Y, Mineta Y. Exercise Training for the Improvement of Exercise Performance of Patients with Pulmonary Tuberculosis Sequelae. *Intern Med*. 2006;45(6):399–403.
49. GOLD. Gold 2017. Glob Initiative Chronic Obstr Lung Dis [Internet]. 2017;1–139. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). Accessed in: October, 2018

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esse trabalho reforça a importância da avaliação do paciente após o tratamento para TBP. As alterações funcionais pulmonares frequentemente atingem esses pacientes e cursam com comprometimento das atividades, implicando em gastos financeiros e sociais. Conhecer as alterações dos pacientes tratados de TBP abre caminho para formalizar protocolos para que se realizem avaliações funcionais, possibilitando estudos com tratamentos farmacológico e não farmacológico com melhora da qualidade de vida.

## **6. PERSPECTIVAS**

Execução de estudo com uso de broncodilator, reabilitação pulmonar, avaliação clínica e funcional em pacientes após tratamento de TBP com obstrução de fluxo aéreo no intuito de avaliar a eficácia dos mesmos.



## 7. REFERÊNCIAS

1. Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Bol Epidemiológico* 11. 2018;49(11):18.
2. Ministério da Saúde. Incidência de Tuberculose no Brasil. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2009 Available from: [www.saude.gov.br/pnct](http://www.saude.gov.br/pnct).
3. Kim HY, Song K-S, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim T-H. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics*. 2001;21(4):839–58.
4. de la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):808–10.
5. Santra A, Dutta P, Manjhi R, Pothal S. Clinico-radiologic and spirometric profile of an Indian population with post-tuberculous obstructive airway disease. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(3):35–8.
6. Weibel ER, Taylor CR. Functional design of the human lung for gas exchange. In: Fishman AP, Elias JA, et al *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 21–61.
7. Candela A, Andujar J, Hernández L, Martín C, Barroso E, Arriero JM, et al. Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated. *Chest*. 2003;123(6):1996–2000.
8. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW. Lung Remodeling in Pulmonary Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1201–9.
9. Elkington PTG, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. Vol. 61, *Thorax*. 2006. p. 259–66.
10. Chakrabarti B, Calverley PM, Do Davies P, Chakrabarti B, Calverley PMA. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2007;2(3):263–72.
11. Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):1–82.
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am Thorac Soc*. 2002;166(1):111–7.
13. Al-Hajjaj MS. Predictive factors of poor lung function in cured tuberculosis patients. Vol. 20, *Annals of Saudi medicine*. Saudi Arabia; 2000. p. 493–4.
14. Chung K-P, Chen J-Y, Lee C-H, Wu H-D, Wang J-Y, Lee L-N, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics*. 2011;66(4):549–56.
15. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SS de. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital Functional

- profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital\*. *J Bras Pneumol*. 2006;3232(11):43–7.
16. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55(1):32–8.
  17. Yaksic MS, Tojo M, Cukier A, Stelmach R. Profile of a Brazilian population with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2003;29(2).
  18. Lee SW, Kim YS, Kim DS, Oh YM, Lee S Do. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):268–73.
  19. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. Vol. 86, *Respiration*. 2013. p. 76–85.
  20. Willcox PA, Ferguson~ AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 1989;83:195–8.
  21. Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2011;17(5):216–21.
  22. Cruz R de CS, de Albuquerque M de FPM, Campelo ARL, Silva EJ da C e, Mazza E, Menezes RC, et al. Tuberculose pulmonar: associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração da função pulmonar RITA. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(5):406–10.
  23. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2017;11(3):285–95.
  24. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003;97:1237–42.
  25. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, Park MJ, Kim WJ, Park YB, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):67–75.
  26. Yum HK, Park IN. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in patients with tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77:167–71.
  27. Masur J, Monteiro MG. Validation of the “CAGE” alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Brazilian J Med Biol Res*. 1983;16(3):215–8.
  28. Fonseca DC, Cyrino RM, Cota LOM, Costa FO. Análise da caracterização do tabagismo em indivíduos participantes de estudos em periodontia – uma revisão crítica da literatura. *Braz J Periodontol*. 2013;23:45–51.
  29. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability

- in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581–6.
30. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
  31. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2007;33(4):397–406.
  32. Quanjer PH, Cole TJ, Hall GL, Culver BH. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2013;40(6):1324–43.
  33. Ribeiro SN, Gehardt FG, Silva JRL, Fonseca L, Gontijo P, Sant' Anna CC. Tuberculose. In: *Pneumologia*. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 1995. p. 379–448.
  34. 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.
  35. Bates D V, Macklem PT, Christie R V. Predicted normal values for pulmonary function. In: Bates DV, Macklem PT, Christie RV: *Respiratory function in disease*. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders; 1971. p. 93–4.
  36. Author(s) U. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1299—1307.
  37. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185—189.
  38. Barreto SSM. Volumes pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):83–94.
  39. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
  40. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1980–7.
  41. Soares M, Pereira C. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576–83.

## **8. ORÇAMENTO**

Todos os equipamentos e insumos necessários para a realização do projeto estão no Laboratório de Função Pulmonar da Faculdade de Medicina da UFMG, adquiridos por meio do financiamento pelo CNPq para o projeto “Magnitude e gravidade das sequelas na tuberculose (TB) residual (estudo descritivo)” (MICTI/CNPq/MS-SCTIE-Decit Nº 404158/2012-9), do qual este trabalho faz parte.

## 9. APÊNDICES

### Apêndice I – Questionário clínico



#### Magnitude e gravidade das sequelas na tuberculose (TB) residual: Estudo Transversal INFORMAÇÕES GERAIS

1. O Entrevistado é indígena ou não indígena? (1) Indígena (2) Não indígena
2. Número do questionário: \_\_\_\_\_
3. Sítio do estudo: SSA: [ ] [ ] DOU: [ ] [ ] BH: [ ] [ ] Rio de Janeiro: [ ] [ ]
4. Responsável pela coleta de dados: \_\_\_\_\_
5. Data da coleta de dados: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 6. Digitador: \_\_\_\_\_
7. Data da digitação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 8. Prontuário: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
9. Nome do paciente: \_\_\_\_\_
10. Endereço: \_\_\_\_\_
11. Data do diagnóstico da TB: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
12. Data do início do tratamento da TB: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
13. Data do término do tratamento da TB: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
14. Quanto tempo (dias) você iniciou com sintomas (tosse, febre, catarro, emagrecimento) até ter começado o tratamento da TB?  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
15. Sexo: (1) Masculino (2) feminino
16. Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
17. Se extrapulmonar qual sítio?
18. Se associado pulmonar+extrapulmonar. Qual o sítio extrapulmonar?
19. Realizou exame de escarro? (1) Positiva (2) Negativa (3) Não realizada
20. Realizou exame de outro material (1) Positiva (2) Negativa (3) Não realizada
21. Realizou cultura de escarro: (1) Positiva (2) Negativa (3) Em andamento (4) Não realizada (5) Não sabe
22. Realizou cultura de outro material: (1) Positiva (2) Negativa (3) Em andamento (4) Não realizada (5) Não sabe
23. Realizou biópsia? (1) BAAR positivo (2) Sugestivo de TB (3) Não sugestivo de TB  
(4) Em andamento (5) Não realizado (6) Não sabe
24. HIV positivo: (1) Positivo (2) Negativo (3) Em andamento (4) Não realizado

#### INFORMAÇÕES SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

25. O senhor nasceu em que cidade? \_\_\_\_\_
26. E em qual Estado? \_\_\_\_\_
27. Qual a sua cor ou raça? (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena
28. (Se indígena) Qual a sua etnia? (1) Guarani-Kaiwá (2) Guarani-Nhandeva (3) Terena (4) Kadiwéu  
(5) Guató (6) Kinikinaw (7) Ofaié (8) Outras (\_\_\_\_\_)
29. Qual o número do seu telefone de casa? \_\_\_\_\_
30. Qual o número do seu telefone celular? \_\_\_\_\_
31. O(a) Sr.(a) é? (1) Casado ou vive com companheiro(a) (2) Viúvo(a)  
(3) Separado(a)/divorciado(a) (4) Solteiro(a)
32. Qual sua profissão? \_\_\_\_\_
33. Quantas pessoas moram em sua casa? [ ] [ ]
34. Quanto o Sr. Recebeu no último mês? [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] reais
35. Qual a renda mensal da família? [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] reais
36. A família tem outra fonte de renda? Não (2) Sim (1)  
Qual? \_\_\_\_\_
37. Qual foi a última série escolar que o(a) Sr.(a) cursou e foi aprovado (a)? \_\_\_\_\_

#### HISTÓRICO DE DROGAS E ÁLCOOL

38. O(A) sr(a) fuma? (1) Sim (2) Não (3) já fumou? (se não pular a pergunta 41)
39. Qual o tipo de cigarro fuma ou já fumou?  
Se sim ou já fumou calcular maços/ano (multiplicar o número de maços pelo número de anos que fumou). Se for cigarro de palha ou cachimbo (multiplicar pelo valor equivalente)\* para calcular quantos cigarros comuns corresponde. Um maço tem 20 cigarros.
40. \_\_\_\_\_ maços/ano.
41. Tem alguém que fuma em sua casa quando Sr(a) está presente? (1) Sim (2) Não Quantas pessoas? [ ] [ ]

42. Você já usou alguma das seguintes drogas: (1) Maconha (2) Crack (pedra) (3) Cola/solvente (4) Haxixe  
 43. O(a) Sr(a) toma bebidas alcoólicas: (1) Sim (2) Não  
 44. Se sim, Com que frequência faz uso de bebida? [ ] [ ] dias por semana  
 45. Qual a quantidade de bebida diária? [ ] [ ] [ ] [ ] mL

46. Qual a bebida o Sr(a) toma? \_\_\_\_\_

#### HISTÓRICO MÉDICO

47. Algum médico já lhe disse que o(a) Sr. (a) tem ou teve pressão alta? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe  
 48. O Sr. (a) tem algum problema no coração? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe  
 49. Se sim, qual é o seu problema de coração? \_\_\_\_\_

50. O Sr. (a) tem algum problema de açúcar no sangue (diabetes?) (1) Sim (2) Não (3) Não sabe

51. O Sr. (a) tem algum problema no rim (Doença renal crônica ou faz diálise?) (1) Sim (2) Não (3) Não sabe  
 52. O Sr. (a) tem algum problema ou teve câncer? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe

#### SINTOMAS DE DISFUNÇÃO PULMONAR E EXPOSIÇÃO A FATORES DE RISCO

53. Você habitualmente tosse ou pigarreja pela manhã? Não (2) Sim (1)  
 54. Você habitualmente elimina catarro? Não (2) Sim (1)  
 55. Seu peito chia com frequência? Não (2) Sim (1)  
 56. O chiado melhora com algum remédio? Não (2) Sim (1)

#### Você tem falta de ar:

57. **Grau 0** (esperada) – com atividades extraordinárias, tais como correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas. Não (2) Sim (1)  
 58. **Grau 1** (leve) – com atividades maiores, tais como subir ladeira muito inclinada 2 ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano. Não (2) Sim (1)  
 59. **Grau 2** (moderada) – com atividades moderadas, tais como: subir 1 andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano. Não (2) Sim (1)  
 60. **Grau 3** (acentuada) – com atividades leves, tais como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular. Não (2) Sim (1)  
 61. **Grau 4** (muito acentuada) – em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar. Não (2) Sim (1)

#### Doenças pulmonares

62. Já teve alguma doença pulmonar (além da tuberculose)? Não (2) Sim (1)  
 63. Qual doença você teve além da tuberculose? \_\_\_\_\_  
 64. Tem ou teve asma? Não (2) Sim (1)  
 65. Toma atualmente remédio para asma? Não (2) Sim (1)  
 66. Já se submeteu a alguma cirurgia no tórax ou no pulmão? Não (2) Sim (1)  
 67. Já precisou respirar por aparelho alguma vez? Não (2) Sim (1)

#### Outras doenças

68. Doenças sistêmicas com possível envolvimento respiratório? Não (2) Sim (1)  
 Qual? \_\_\_\_\_

#### História profissional

69. Já trabalhou ou trabalha em ambiente com poeira por um ano ou mais? Não (2) Sim (1)

Especifique o trabalho \_\_\_\_\_

#### Exposição a fumaça

70. Em seu trabalho regular fica ou já ficou exposto a algum tipo de fumaça? Não (2) Sim (1)  
 71. Qual é ou era esse trabalho? \_\_\_\_\_  
 72. Por quantos anos fica ou ficou exposto a essa fumaça? [ ] [ ] anos  
 73. Qual era o tempo diário de exposição? [ ] [ ] horas  
 74. Em casa utiliza fogão a lenha para cozinhar ou se aquecer? Não (2) Sim (1)  
 75. Há quanto tempo tem esse hábito? [ ] [ ] anos  
 76. Qual o tempo diário de exposição? [ ] [ ] horas

Obrigado pela sua disposição em responder essa pesquisa e assim contribuir com estudo que possa delinear o aspecto clínico da tuberculose.

Apêndice II- Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós estamos convidando você a participar de um projeto de pesquisa que se chama: Magnitude e gravidade das sequelas na tuberculose (TB) residual (estudo descritivo).

Leia com atenção as informações a seguir e esclareça qualquer dúvida com os pesquisadores antes de confirmar e assinar seu consentimento.

1- **Pesquisador principal:** Profa. Silvana Spíndola de Miranda, professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, telefone de contato (31)8821-7283 e (31)3496-9599

Outros pesquisadores: Profa. Eliane Viana Mancuzo, professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, telefone de contato (31)9814-7691 e (31)3409-9542

Nara Sulmonett, coordenadora do Laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG. Telefone de contato (31)3409-9542

Vanessa Viana, fisioterapeuta(31)9129-8259

Dayse Salomão, fisioterapeuta do Hospital das clínicas da UFMG

2- **Justificativa do projeto:** Existem poucos estudos sobre as consequências funcionais (exame de sopro e andar por seis minutos), fisioterapia e como você se sente após o tratamento da tuberculose no pulmão.

3- **Objetivos da pesquisa:** Nós queremos avaliar como está seu pulmão e sua capacidade física. Queremos também saber como você se sente em relação a sua vida após o tratamento da doença.

4- **Procedimentos da pesquisa:** Você terá que realizar alguns exames: espirometria, medida de volumes pulmonares, teste de difusão de CO e teste de caminhada de seis minutos e responderá dois questionários específicos que avaliam a qualidade de vida (SF-36 e Saint George)

Em uma segunda etapa você irá realizar um programa de exercícios específicos três vezes por semana, até totalizar 36 sessões. Após realizar o programa de exercícios você realizará novamente espirometria, medida de volumes pulmonares, teste de

difusão deCO e teste da caminhada de seis minutos e responderá novamente aos dois questionários iniciais.

5- **Benefícios:** Por meio desse estudo será possível conhecer as alterações que ocorreram em seu pulmão após seu tratamento e se a reabilitação pulmonar melhorou sua condição de saúde e de vida.

6- **Riscos e desconfortos:** Os testes funcionais podem desencadear, em alguns pacientes, tosse, dispneia, (falta de ar), dor torácica, broncoespasmo (chieira no peito), tontura, hemoptoicos (pequenos sangramentos) e síncope(desmaio). O médico presente durante a realização dos exames, caso o paciente apresente qualquer alteração significativa, está autorizado a definir a suspensão do exame e a conduta imediata a ser tomada.

Durante o programa de exercícios você pode apresentar crise de falta de ar, baixa da saturação de oxigênio e síncope (desmaio). Entretanto, de acordo com as recomendações, há no local do treinamento todos os recursos para o atendimento imediato de qualquer complicação, para qualquer paciente que participe do treinamento, independente de estar incluído na pesquisa.

7- **Direito de recusa:** Você tem todo o direito de recusar a participar, em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo em seu atendimento ou nenhum outro tipo de ônus.

8- **Garantia de esclarecimento:** Em qualquer momento da pesquisa, você tem direito de receber todas as informações acerca da pesquisa.

9- **Garantia de sigilo:** Toda a informação pessoal obtida nesta pesquisa é confidencial. Os resultados da pesquisa serão apresentados em palestras, simpósios ou congressos e poderão ser publicados em revistas científicas sem nenhuma forma de identificação individual dos participantes.

10- **Ressarcimento e indenização:** Os participantes não receberão compensações financeiras para sua inclusão neste estudo, caracterizando o seu envolvimento como de participação voluntária.

11- **Contato com os pesquisadores:** Para esclarecimento de qualquer dúvida durante ou após a consulta, você ou seu responsável legal poderá entrar em contato com um



dos pesquisadores responsáveis, no horário de 8 as 12h ou de 12 as 18h, de segunda a sexta-feira.

**12- Consentimento:**

Após receber todas essas informações eu concordo em participar voluntariamente desse estudo. Uma cópia desse termo será guardada por mim.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

*Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos dessa pesquisa, contatar: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901*

*Telefone: (31) 3409-4592*

*Email: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)*

## 10. ANEXO

### Anexo I – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE – 14606113.7.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Silvana Spindola de Miranda**  
**Departamento de Clínica Médica**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 27 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Magnitude e gravidade das seqüelas na tuberculose (TB) residual (estudo descritivo)**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**