

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**CORRELAÇÃO ANATOMICOFUNCIONAL POR TOMOGRAFIA**  
**COMPUTADORIZADA EM INSPIRAÇÃO E EXPIRAÇÃO NA**  
**TUBERCULOSE PULMONAR SEQUELAR: ESTUDO TRANSVERSAL**

**MICHELLE GODOY CANAZZA DAMIAN**

**UBERLÂNDIA**

**2018**

**MICHELLE GODOY CANAZZA DAMIAN**

**CORRELAÇÃO ANATOMICOFUNCIONAL POR TOMOGRAFIA  
COMPUTADORIZADA EM INSPIRAÇÃO E EXPIRAÇÃO NA  
TUBERCULOSE PULMONAR SEQUELAR: ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Thúlio Marquez Cunha.

**UBERLÂNDIA**

**2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

D158c  
2018 Damian, Michelle Godoy Canazza, 1982-  
Correlação anatomicofuncional por tomografia computadorizada em  
inspiração e expiração na tuberculose pulmonar sequelar [recurso  
eletrônico] : estudo transversal / Michelle Godoy Canazza Damian. -  
2018.

Orientador: Thúlio Marquez Cunha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.1334>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Tuberculose pulmonar - Complicações.  
3. Espirometria. 4. Tomografia computadorizada por raios x.  
5. Radiografia. I. Cunha, Thúlio Marquez. II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
III. Título.

CDU: 61

---



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 035/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 3: Fisiopatologia das doenças e dos agravos à saúde. Projeto de Pesquisa de vinculação: Aspectos funcionais e relacionados à fisiologia clínica do exercício e suas relações nas doenças pulmonares. Discente: **Michelle Godoy Canazza Damian** – Matrícula nº **11612CSD038** Título do Trabalho: "**Correlação Anatomicofuncional por Tomografia Computadorizada em Inspiração e Expiração na Tuberculose Pulmonar Sequelar: Estudo Transversal.**" Às 14:00 horas do dia 30 de agosto do ano de 2018, na sala de videoconferência do bloco 2Y – Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Marcel Koenigkam Santos (FMRP-USP) – por videoconferência, Adriana Castro de Carvalho (UFU), e Thúlio Marquez Cunha (UFU)– orientador da discente, presentes no recinto. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa o Prof. Dr. Thúlio Marquez Cunha (UFU) apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a argüir a candidata. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata (  ) aprovada (  ) reprovada. Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 18:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Thúlio Marquez Cunha \_\_\_\_\_ *Thúlio Marquez Cunha*

Profa. Dra. Adriana Castro de Carvalho \_\_\_\_\_ *Adriana Castro de Carvalho*

Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos - por vídeo conferência

## DEDICATÓRIA

*A minha mãe por nosso amor infinito.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e às forças ocultas que me sustentaram e direcionaram os meus passos durante essa caminhada, além de todas as pessoas que contribuíram para a realização desse trabalho, em especial:

Ao Prof. Dr. Thulio Marquez Cunha pela orientação e oportunidade de crescimento;

Ao meu padrinho e tio Paulo, pela revisão crítica do artigo;

Ao meu irmão Nicholas pela enorme colaboração com o meu trabalho a todo tempo;

Aos profissionais e colegas do Hospital de Clínicas que em muito contribuíram para a execução da coleta de dados;

Aos participantes do estudo que consentiram a realização de vários procedimentos clínicos e tornaram viável essa pesquisa;

Ao meu pai Marcos por seu apoio em todos os momentos;

E ao meu companheiro Álisson e as minhas filhas Larissa e Julia, por transformarem os dias difíceis em dias alegres.

## RESUMO

**Introdução:** Embora muitos pacientes curados de tuberculose pulmonar (TBP) permaneçam com sequelas anatômicas, faltam estudos que as caracterizem com precisão e as correlacionem com as disfunções associadas. **Objetivos:** O objetivo do estudo é correlacionar as sequelas anatômicas usando dois diferentes métodos de imagem com as disfunções, e verificar aprisionamento aéreo em expiração pós-TBP. **Métodos:** Estudo transversal com 56 pacientes curados de TBP submetidos a avaliação clínica, espirometria, teste de caminhada dos seis minutos, radiografia do tórax e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em inspiração e expiração. Dois radiologistas avaliaram os exames de imagem e pontuaram a extensão da doença (escores radiográfico e inspiratório) e a extensão do aprisionamento aéreo (escore expiratório); também foi desenvolvido o escore tomográfico que agregou os escores inspiratório e expiratório. Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) avaliou a confiabilidade interobservador enquanto a regressão linear múltipla verificou associações das variáveis espirométricas pós-broncodilatador com os escores imaginológicos. **Resultados:** A maioria dos participantes apresentou alterações anatômicas (98%) e funcionais (69%), com predominância da disfunção obstrutiva (57%). À TCAR, 98% dos participantes apresentaram opacidades irregulares com distorção arquitetural, 84% bronquiectasias e 21% alterações enfisematosas. Após o ajuste para as variáveis controles, os escores imaginológicos associaram-se independentemente com as variáveis espirométricas pós-broncodilatador. Quando comparado à radiografia, a TCAR mostrou associação mais forte com os valores espirométricos, ICCs mais altos e demonstrou ar aprisionado em grande extensão do parênquima pulmonar dos participantes, frequentemente não relacionado a alterações enfisematosas. **Conclusão:** A TCAR do tórax previu o grau de disfunção com maior acurácia do que a radiografia e demonstrou aprisionamento aéreo em grande extensão pulmonar dos participantes, sugerindo o envolvimento de pequenas vias aéreas na etiologia da obstrução ao fluxo aéreo pós-TBP.

**Palavras-chave:** Tuberculose pulmonar, sequela, espirometria, aprisionamento aéreo, TCAR, radiografia.

## ABSTRACT

**Background:** Although many patients with cured pulmonary tuberculosis (PTB) remain with anatomical sequels, the literature lacks of studies that accurately characterize and correlate them with associated dysfunction. The aim of the present study is to correlate anatomical sequels with dysfunctions using two different imaging methods, and to investigate expiration air trapping in post-PTB. **Methods:** A cross-sectional study comprising 56 cured-PTB patients was performed on clinical evaluation, spirometry, 6-minute walk test, chest x-ray, and inspiratory and expiratory high resolution computed tomography (HRCT). Image exams were reviewed by two radiologists, who scored to disease extension (radiographic and inspiratory scores), and air trapping extension (expiratory score). A tomographic score was also developed, by adding inspiratory and expiratory scores. Intra-class correlation coefficient (ICC) assessed inter-observer reliability while multiple linear regression verified associations of post-bronchodilator spirometric variables and imaginological scores. **Results:** Majority of participants showed anatomical (98%) and functional (69%) abnormalities, with predominance of obstructive dysfunction (57%). At HRCT, there were irregular opacities with architectural distortion in 98% of participants, bronchiectasis in 84% and emphysematous changes in 21%. After adjustment for control variables, imaging scores were independently associated with post-bronchodilator spirometric variables. While comparing with radiography, HRCT showed stronger association with spirometric values, higher ICCs and demonstrated air trapped in large extension of participants' lung parenchyma, often not related with emphysematous changes. **Conclusion:** Chest HRCT predicted dysfunction degree more accurately than radiography, showing large extension of air trapping in the participants' lungs and suggesting involvement of small distal airways in etiology of airflow obstruction post-PTB.

**Key words:** pulmonary tuberculosis; sequelae; spirometry; air trapping; HRCT; radiography.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Fundamentação Teórica

|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Taxas estimadas de incidência da Tuberculose em 2016.....                                                                                                                                                                                                              | 11 |
| Figura 2. Mecanismos celulares de resposta ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....                                                                                                                                                                                            | 15 |
| Figura 3. Radiografia do Tórax nas incidências posteroanterior e perfil mostrando opacidades reticulonodulares irregulares predominantes no lobo superior direito, com perda de volume, retração hilar e mediastinal associadas, em paciente curado de tuberculose pulmonar..... | 16 |
| Figura 4. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax demonstrando estrias fibroatelectásicas, distorção arquitetural, nódulos e bronquiectasias em paciente curado de tuberculose pulmonar.....                                                                       | 17 |
| Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax demonstrando padrão de atenuação em mosaico bilateral causado por doença obliterativa de pequenas vias aéreas.....                                                                                                                 | 21 |
| Figura 6. Tomografia computadorizada de tórax de paciente curado de TBP, em inspiração (A) e expiração (B), demonstrando áreas com remodelamento pulmonar e aprisionamento aéreo, respectivamente (em correspondência).....                                                      | 21 |
| Figura 7. Escore radiográfico.....                                                                                                                                                                                                                                               | 26 |
| Figura 8. Escores inspiratório, expiratório e tomográfico.....                                                                                                                                                                                                                   | 26 |

### Artigo

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Escore radiográfico.....                             | 33 |
| Figura 2. Escores inspiratório, expiratório e tomográfico..... | 33 |
| Figura 3. Recrutamento do estudo.....                          | 35 |

## LISTA DE TABELAS

### Fundamentação Teórica

Tabela 1. Padrões espirométricos relacionados à Tuberculose Pulmonar Sequelar.....18

### Artigo

Tabela 1. Características clínicas dos participantes do estudo.....36

Tabela 2. Comparação das variáveis espirométricas pós-broncodilatador de acordo com o status tabágico (fumantes, ex-fumantes e não fumantes).....37

Tabela 3. Medidas de tendência central dos escores imagiológicos (primeira e segunda leituras) e ICCs interobservador.....37

Tabela 4. Regressão linear simples das variáveis espirométricas pós-broncodilatador (valores absolutos e percentuais preditos) em relação com os escores imagiológicos e outros fatores.....38

Tabela 5. Coeficientes de associação entre as variáveis espirométricas pós-broncodilatador e os escores radiográfico e tomográfico por regressão linear múltipla em pacientes curados de tuberculose pulmonar.....39

Tabela 6. Coeficientes de associação entre as variáveis espirométricas pós-broncodilatador e os escores inspiratório e expiratório por regressão linear múltipla em pacientes curados de tuberculose pulmonar.....39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

### Fundamentação Teórica

|                  |                                              |
|------------------|----------------------------------------------|
| CVF              | Capacidade Vital Forçada                     |
| OMS              | Organização Mundial de Saúde                 |
| TBP              | Tuberculose Pulmonar                         |
| TCAR             | Tomografia Computadorizada de Alta Resolução |
| VEF <sub>1</sub> | Volume Expiratório Forçado em 1 segundo      |

### Artigo

|                       |                                         |
|-----------------------|-----------------------------------------|
| BMI                   | Body Mass Index                         |
| HIV                   | Human Immunodeficiency Virus            |
| CT                    | Computed Tomography                     |
| ICC                   | Intraclass Correlation Coefficient      |
| FEF <sub>25-75%</sub> | Forced Expiratory Flow 25-75%           |
| FEV <sub>1</sub>      | Forced Expiratory Volume in 1 second    |
| FVC                   | Forced Vital Capacity                   |
| HRCT                  | High Resolution Computed Tomography     |
| mMRC                  | modified Medical Research Council scale |
| PD                    | Predicted distance                      |
| PTB                   | Pulmonary tuberculosis                  |
| SaO <sub>2</sub>      | Saturação de Oxigênio                   |
| WD                    | Walked Distance in six minutes          |
| WHR                   | Waist-hip ratio                         |
| 6MWT                  | Six-minute Walk Test                    |

## SUMÁRIO

|            |                                                                                |           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                                         | <b>11</b> |
| <b>2</b>   | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>                                              | <b>13</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Patogênese.....</b>                                                         | <b>13</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Cura microbiológica.....</b>                                                | <b>14</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Sequelas da Tuberculose Pulmonar.....</b>                                   | <b>15</b> |
| 2.3.1      | Sequelas anatômicas da Tuberculose Pulmonar.....                               | 16        |
| 2.3.2      | Sequelas funcionais da Tuberculose Pulmonar.....                               | 17        |
| 2.3.3      | Relação entre as sequelas funcionais e anatômicas da Tuberculose Pulmonar...19 |           |
| <b>3</b>   | <b>JUSTIFICATIVA.....</b>                                                      | <b>22</b> |
| <b>4</b>   | <b>OBJETIVO.....</b>                                                           | <b>23</b> |
| <b>5</b>   | <b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                                 | <b>24</b> |
|            | <b>ARTIGO SUBMETIDO.....</b>                                                   | <b>28</b> |
|            | PÁGINA TÍTULO.....                                                             | 29        |
|            | ABSTRACT.....                                                                  | 30        |
|            | METHODS.....                                                                   | 31        |
|            | RESULTS.....                                                                   | 34        |
|            | DISCUSSION.....                                                                | 39        |
|            | CONCLUSION.....                                                                | 41        |
|            | ACKNOWLEDGMENTS.....                                                           | 42        |
|            | REFERENCES.....                                                                | 42        |
| <b>6</b>   | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                         | <b>44</b> |
| <b>7</b>   | <b>ANEXOS.....</b>                                                             | <b>49</b> |
| <b>8</b>   | <b>APÊNDICES.....</b>                                                          | <b>58</b> |

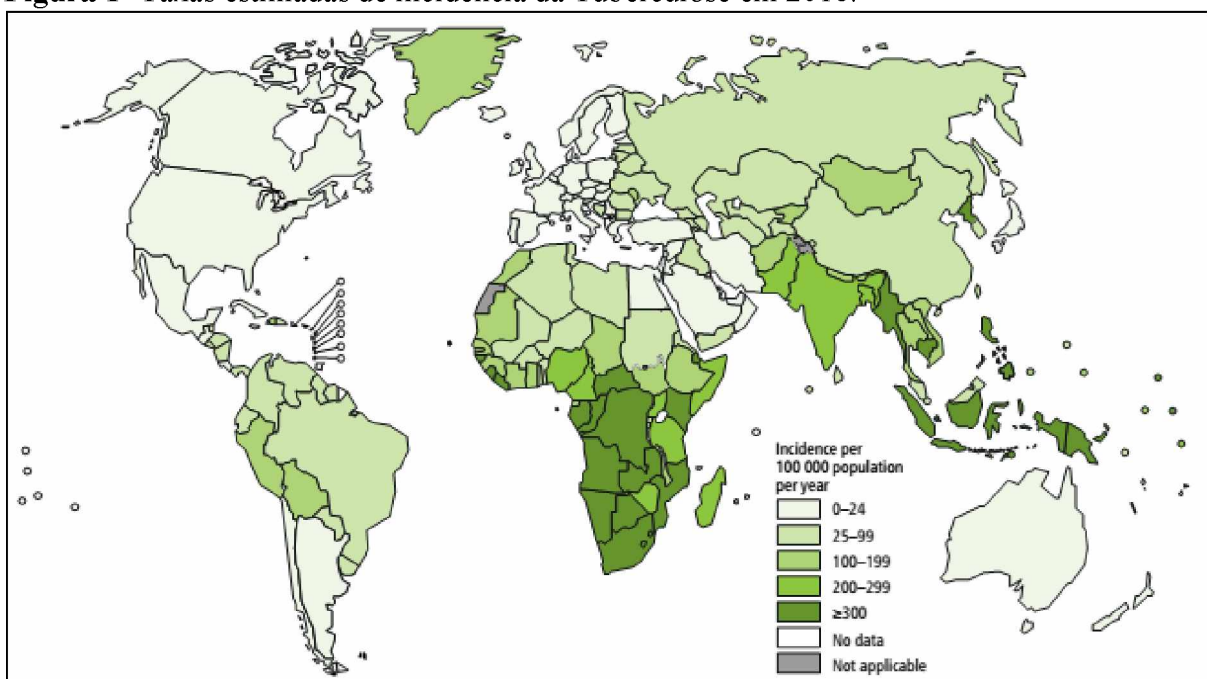
## 1. INTRODUÇÃO

O termo Tuberculose descreve uma ampla gama de doenças clínicas causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, ou menos comumente pelo *Mycobacterium bovis* (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010). A doença pulmonar é de longe a apresentação clínica mais comum, representando mais de 80% dos casos (OMS, 2017). É transmitida através de gotículas aéreas infectadas provenientes da garganta e dos pulmões de pessoas com a doença respiratória em atividade (JACOBSON, 2017).

Atualmente está entre as dez principais causas de morte no mundo, com estimativas de 10 milhões de casos novos por ano (OMS, 2017). Embora o tratamento de primeira linha, quando realizado corretamente, leve a uma taxa de cura de 95% (ZUMLA *et al.*, 2016), a tuberculose foi a principal causa de morte por um único agente infeccioso em todo o mundo, nos últimos cinco anos, sendo um imenso problema de saúde pública (OMS, 2017).

A taxa de incidência da tuberculose varia amplamente nos diversos países, desde 10 por 100.000 habitantes na maioria dos países de alta renda a 150-300 nos países com maiores números de casos, conforme mostrado na Figura 1. O Brasil faz parte de um grupo de 30 países com os maiores números absolutos de casos novos, que é responsável por 87% de todos os casos de tuberculose estimados no mundo (OMS, 2017).

**Figura 1-** Taxas estimadas de incidência da Tuberculose em 2016.



Fonte: Organização Mundial de Saúde. Global Tuberculosis Report (2017).

O tratamento de primeira linha preconizado consiste de uma fase intensiva com quatro drogas (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida) por dois meses, seguido por uma fase de manutenção com duas drogas (isoniazida e rifampicina), geralmente por quatro meses (NAHID *et al.*, 2016).

Em 2016, a estimativa de cobertura do tratamento da tuberculose no Brasil foi maior que 80% enquanto que globalmente foi de 61%. O alto índice no país pode ser decorrente da doença ser um agravo de notificação compulsória, e do tratamento de primeira linha só ser disponibilizado pela rede pública após o registro da notificação. Já a taxa de sucesso terapêutico foi de 83% mundialmente e de 71% no Brasil, referente ao ano de 2015 (OMS, 2017).

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Patogênese

A tuberculose é o protótipo das infecções que requerem uma resposta imune celular para o seu controle. Muitos anticorpos são produzidos durante a infecção, mas sem aparente papel na defesa do hospedeiro.

Quando as gotículas infectadas pelo *M. tuberculosis* são inaladas e alcançam as vias aéreas terminais, a micobactéria é ingerida por macrófagos alveolares e continua se multiplicando intracelularmente. O foco inicial é geralmente único, subpleural e na zona média dos pulmões (porções inferiores dos lobos superiores e porções superiores dos lobos inferiores e médio), onde o maior fluxo aéreo favorece a deposição do bacilo.

Os macrófagos infectados são drenados para os linfonodos regionais, com potencial para se disseminar para outros órgãos tanto pelo sistema linfático quanto pela corrente sanguínea. Durante essa disseminação linfo-hematogênica oculta pré-alérgica, alguns tecidos favorecem a retenção e a multiplicação bacilar, incluindo: linfonodos, rins, epífises de ossos longos, corpos vertebrais e áreas meníngeas justaeependimárias adjacentes ao espaço subaracnoide; mas, mais importante de todas, as áreas posteroapicais dos pulmões.

Quando finalmente sobrevém o desenvolvimento da imunidade celular (3 a 9 semanas após a infecção), linfócitos T produzem várias linfocinas, que atraem, retêm e ativam macrófagos no local do antígeno. Os macrófagos ativados diferenciam-se em células epitelioides (características do granuloma tuberculoso) e em células gigantes de Langhans, acumulam altas concentrações de enzimas líticas e de metabólitos reativos, que aumentam imensamente sua competência micobactericida. Porém, se liberados nos tecidos circundantes podem causar necrose tecidual (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010; JACOBSON, 2017).

Neste período, a maioria dos pacientes apresentam febre leve e mal estar, e ocasionalmente outras manifestações de hipersensibilidade; evoluindo com resolução espontânea do processo. A tuberculose progressiva (reativação) geralmente se desenvolve após um período de dormência, possivelmente secundária a uma queda da imunidade corporal (LYON; ROSSMAN, 2017).

Quando a doença progride, seja após o primeiro contato com a micobactéria (tuberculose primária) ou após um período de dormência (tuberculose pós-primária), predispõe-se a ocorrer inflamação e necrose tecidual, referida como caseosa (consistência

cremosa), que tende a liquefazer e ser drenada através da árvore brônquica, produzindo a cavidade tuberculosa. Esta apresenta condições favoráveis à população bacteriana que alcança altos títulos. Conseqüentemente, material infectado desprendido da cavidade origina novos focos exsudativos em outras partes do pulmão (disseminação broncogênica); e as altas concentrações bacterianas podem se disseminar também via linfática e hematogênica (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

Na fase ativa da doença, os sintomas clínicos mais frequentes são tosse produtiva, dor torácica, febre (classicamente no final do dia), perda de peso, fadiga, mal estar, hemoptise e sudorese noturna (LYON; ROSSMAN, 2017).

## 2.2. Cura microbiológica

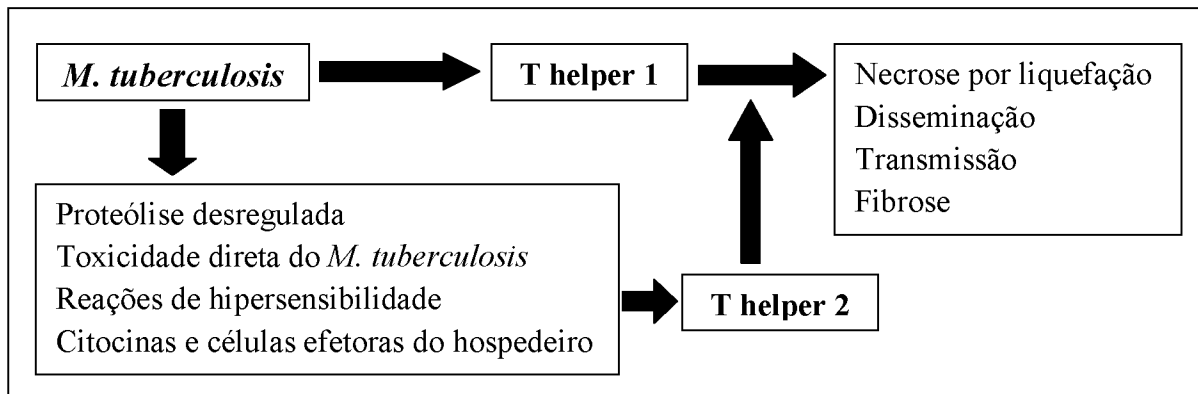
Durante o processo de contenção da infecção e a cura microbiológica da doença, seja espontânea ou corroborada pelo tratamento medicamentoso, há tanto clareamento da infecção quanto destruição tecidual, o que pode ser denominado de remodelamento pulmonar. Remodelamento pulmonar refere-se a alterações anatômicas e estruturais que não são facilmente reversíveis, decorrentes de graus variados de resposta fibrótica; em contraste com alterações reversíveis como edema e infiltração celular.

Após a fagocitose da micobactéria pelos macrófagos, o *M. tuberculosis* desencadeia uma série de reações imunológicas via linfócitos T helper 1, que leva à destruição do bacilo. Entretanto, em alguns pacientes a doença progride e há o desenvolvimento de necrose por liquefação (este tipo de necrose não leva à destruição do bacilo), em decorrência de vários fatores ligados ao bacilo e ao hospedeiro, que desencadeiam em paralelo uma resposta via linfócitos T helper 2. Tal resposta desregula e amplifica a ação T helper 1, possibilitando a progressão da doença com disseminação e transmissão, além de predispor o desenvolvimento de fibrose parenquimatosa (ação pró-fibrosante), que é a responsável pelo remodelamento pulmonar (Figura 2).

O remodelamento pulmonar inclui cavitações residuais, fibrose pulmonar ou cicatrização, distorção da arquitetura pulmonar com perda de volume, bronquiectasias de tração, broncoestenoses, enfisema paracicatricial, etc. Representa uma resposta inapropriada à injúria pulmonar, podendo resultar em disfunções pulmonares e aumento da morbidade (DHEDA *et al.*, 2005).



**Figura 2-** Mecanismos celulares de resposta ao *Mycobacterium tuberculosis*.



Fonte: Dheda *et al.* (2005).

### 2.3. Sequelas da Tuberculose Pulmonar

Apesar do tratamento adequado e a cura microbiológica da tuberculose pulmonar (TBP), o remodelamento pulmonar pós-cura pode resultar em graus variáveis de disfunção pulmonar. Assim, grande parcela dos pacientes curados de TBP permanece com sequelas anatômicas e funcionais, impactando a qualidade de vida e gerando incapacidade (RALPH *et al.*, 2013; PASIPANODYA *et al.*, 2007; DYE, 2006; PASIPANODYA *et al.*, 2010; JUNG *et al.*, 2015; LA MORA; MARTÍNEZ-OCEGUERA; LANIADO-LABORÍN, 2015; MILLER *et al.*, 2009).

Fatores implicados em maior lesão residual no parênquima pulmonar pós-TBP incluem: extensão das lesões iniciais, retardo no diagnóstico e no início do tratamento, número de episódios de tuberculose, má aderência ao tratamento, tabagismo, anos de educação e índice de massa corporal (VALLIERE; BARKER, 2004; LEE; CHANG, 2003; AL-HAJJAJ, 2002; GANDHI; GUPTA; SINGLA, 2016).

Nesse sentido, embora se preconize um atraso diagnóstico (tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento) de até 30 dias (RODRIGO *et al.*, 2001); nos países em desenvolvimento como o Brasil, grande parte dos pacientes com TBP inicia o tratamento tardiamente (mais de 60 dias de doença), aumentando a morbidade da doença após a cura (CRUZ *et al.*, 2008).

Além disso, apesar do tratamento antituberculoso padrão ser altamente eficaz, com rápida resolução dos sintomas e baixas taxas de recidivas, a má aderência ao tratamento permanece sendo um grande obstáculo para o sucesso terapêutico (FRIEDEN, 2007), também contribuindo para a morbidade pós-cura da doença.

### 2.3.1. Sequelas Anatômicas da Tuberculose Pulmonar

Do ponto de vista anatômico, têm-se demonstrado diversas sequelas em pacientes curados de TBP: fibrose com distorção arquitetural, bronquiectasias e broncoestenoses, nódulos, cavidades de paredes finas, alterações enfisematosas, lesões vasculares, dentre outras (MEGHJI *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2001; CAPONE *et al.*, 2017).

Radiologicamente, as alterações sequelares mais comumente observadas são: opacidades reticulonodulares irregulares e/ou áreas consolidativas com componente atelectásico nos lobos superiores, associadas a retração dos hilos pulmonares, a hiperinsuflação dos lobos inferiores e a desvio mediastinal no sentido do pulmão fibrótico (Figura 3). Cavidades residuais ou bronquiectasias são ocasionalmente encontradas. As primeiras podem ser confundidas com bolhas enfisematosas, cistos ou pneumatoceles (KIM *et al.*, 2001).

**Figura 3-** Radiografia do Tórax nas incidências posteroanterior e perfil mostrando opacidades reticulonodulares irregulares predominantes no lobo superior direito, com perda de volume, retração hilar e mediastinal associadas, em paciente curado de tuberculose pulmonar.



Fonte: Damian (2017).

Já a tomografia computadorizada, por ser um método mais sensível e específico na caracterização das lesões pulmonares, permite a identificação das sequelas anatômicas pós-tuberculose de forma mais precisa, destacando-se as principais alterações observadas: opacidades irregulares, distorção arquitetural, nódulos residuais, cavitações de paredes finas,

bronquiectasias e alterações enfisematosas, dentre outras (Figura 4). Bronquiectasias são vistas em 71%-86% dos pacientes com doença inativa à tomografia computadorizada de alta resolução (KIM *et al.*, 2001).

**Figura 4-** Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax demonstrando estrias fibroatelectásicas, distorção arquitetural, nódulos e bronquiectasias em paciente curado de tuberculose pulmonar.



Fonte: Damian (2017).

Infelizmente, não existe ferramenta padronizada para avaliação ou quantificação da extensão das lesões sequelares pós-tuberculose, seja por radiografia ou tomografia computadorizada do tórax. Alguns trabalhos na literatura desenvolveram diferentes escores de avaliação da extensão das lesões sequelares anatômicas, a maioria deles utilizando a radiografia do tórax (SNIDER *et al.*, 1971; WILLCOX; FERGUNSON, 1989; BÁEZ-SALDAÑA *et al.*, 2013; NASR *et al.*, 2015; PANDA *et al.*, 2016).

### 2.3.2. Sequelas Funcionais da Tuberculose Pulmonar

Nos pacientes curados de TBP podem ser encontrados todos os padrões funcionais espirométricos (normal, obstrução, restrição e misto), com alterações desde leves até graves. A literatura mostra os vários padrões em diferentes proporções, provavelmente relacionado a

particularidades distintas das amostras estudadas e do predomínio de diferentes sequelas anatômicas subjacentes (Tabela 1).

**Tabela 1-** Padrões espirométricos relacionados à Tuberculose Pulmonar Sequelar.

| <b>Autor e ano</b>                | <b>n</b> | <b>Obstrução</b> | <b>Restrição</b> | <b>Misto</b> | <b>Normal</b> |
|-----------------------------------|----------|------------------|------------------|--------------|---------------|
| Chushkin <i>et al.</i> , 2016     | 214      | 35%              | 9%               | 4%           | 52%           |
| Ngahane <i>et al.</i> , 2016      | 269      | 4%               | 36%              | 5%           | 55%           |
| Nihues <i>et al.</i> , 2015       | 100      | 20%              | 2%               | 19%          | 59%           |
| Báez-Saldaña <i>et al.</i> , 2013 | 127      | 24%              | 17%              | -            | 59%           |
| Akkara <i>et al.</i> , 2013       | 257      | 58%              | -                | 29%          | 13%           |
| Vecino <i>et al.</i> , 2011       | 123      | 22%              | 22%              | 14%          | 42%           |
| Naso <i>et al.</i> , 2011         | 27       | 30%              | 11%              | 48%          | 11%           |
| Singla <i>et al.</i> , 2009       | 47       | 11%              | 19%              | 66%          | 4%            |
| Pasipanodya <i>et al.</i> , 2007  | 107      | 15%              | 31%              | 13%          | 41%           |

Fonte: Damian (2017).

Quando pacientes com sequelas pulmonares pós-tuberculose são comparados com controles sadios, observa-se 5,4 (3,0–9,7) vezes mais alterações nas provas de função pulmonar daqueles (PASIPANODYA *et al.*, 2007).

Um estudo multicêntrico recente mostrou correlação entre história progressa autorreferida de TBP e um risco aumentado tanto de obstrução ao fluxo aéreo quanto de restrição espirométrica (AMARAL *et al.*, 2015).

Ademais, duas revisões maiores, que buscaram correlacionar sequelas de TBP com obstrução ao fluxo aéreo, reforçaram esta associação independentemente de fatores de risco comuns às duas condições (O'TOOLE; SHUKLA; WALTERS, 2015; BYRNE *et al.*, 2015). Dentre estes fatores de risco destaca-se o tabagismo, por estar associado à tuberculose independentemente de vários confundidores potenciais, conforme demonstrado em estudos prospectivos longitudinais (LEUNG *et al.*, 2004; LEUNG *et al.*, 2007; LIN *et al.*, 2009); e por ser reconhecidamente o principal fator de risco para doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD, 2018).

O tabagismo afeta adversamente: a severidade da doença tuberculosa ao diagnóstico, a resposta bacteriológica durante o tratamento, o desfecho do tratamento e a recorrência da doença (LEUNG *et al.*, 2014). Além disso, O'LEARY *et al.* (2014) demonstraram que o

tabagismo torna o paciente mais suscetível à infecção e à doença tuberculosa. Dessa forma, o tabagismo está intimamente relacionado à TBP e é um importante fator confundidor na etiologia da obstrução ao fluxo aéreo pós-TBP.

Por outro lado, alguns estudos analisaram o comportamento das alterações funcionais sequelares pós-TBP ao longo do tempo. Um destes estudos encontrou que quanto maior o número de episódios de tuberculose, mais acentuadas são as perdas funcionais e que as alterações funcionais sequelares são maiores nos seis primeiros meses após o tratamento antituberculoso e se estabilizam após 13-18 meses (HNIZDO; SINGH; CHURCHYARD, 2000).

Já em pacientes acompanhados por 15 anos pós-tuberculose pulmonar, separados em dois grupos (participantes com obstrução ao fluxo aéreo e sem obstrução ao fluxo aéreo), observou-se redução na capacidade vital (54,3 ml/ano versus 27,7 ml/ano) e no volume expiratório forçado em 1 segundo ( $VEF_1$ : 35,3 ml/ano versus 28,8 ml/ano), além de aumento do volume residual (44,7 ml/ano versus 26,9 ml/ano), em ambos os grupos, com valores significativamente maiores no grupo com obstrução ao fluxo aéreo (VARGHA, 1983).

Outro estudo, que comparou indivíduos normais e indivíduos com tuberculose pulmonar espontaneamente curada, acompanhados por 10 anos, encontrou um decréscimo no  $VEF_1$  significativamente maior nos pacientes curados de tuberculose (-33,81 ml/ano versus -31,15 ml/ano) (LEE *et al.*, 2016).

### *2.3.3. Relação entre as sequelas funcionais e anatômicas da Tuberculose Pulmonar*

Alguns estudos da literatura buscaram correlacionar a extensão das sequelas anatômicas e estruturais com o grau de alteração funcional espirométrica. Para isso, desenvolveram escores próprios e distintos para quantificação da extensão das alterações anatômicas.

Neste sentido, alguns autores encontraram correlação significativa e negativa entre a extensão da doença sequelar quantificada pela radiografia e a capacidade vital forçada (CVF) e o  $VEF_1$  (BÁEZ-SALDAÑA *et al.*, 2013; PLIT *et al.*, 1998).

Outros estudos dividiram pacientes curados de TBP em grupos, pelo grau de extensão de lesão pulmonar residual (também identificado pela radiografia), e mostraram associação entre a extensão das sequelas anatômicas e a presença/grau de disfunção respiratória (CRUZ *et al.*, 2008; RAMOS *et al.*, 2006).

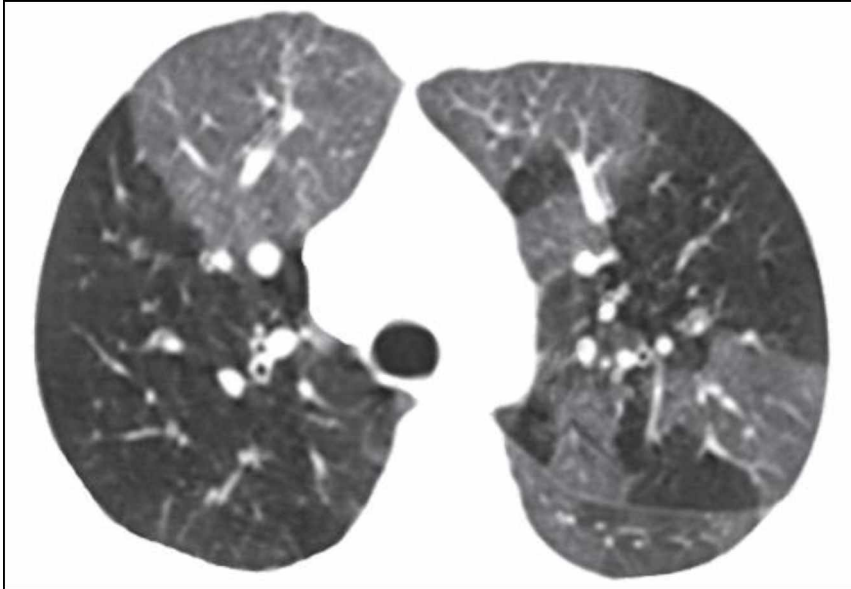
Por outro lado, Panda *et al.* (2016) avaliaram 101 pacientes com história pregressa de tuberculose tratada e com sintomas respiratórios (como dispneia, tosse e hemoptise) e buscaram correlacionar a extensão das sequelas anatômicas (quantificadas por um escore tomográfico) com as variáveis clínicas e espirométricas. Mostraram que no grupo de pacientes com dispneia, as sequelas anatômicas foram significativamente mais extensas. Entretanto, não encontraram correlação significativa da extensão das sequelas anatômicas (por tomografia) com as variáveis espirométricas.

Diferentemente, Lee *et al.* (2012) examinaram 82 pacientes espontaneamente curados de tuberculose pulmonar através de testes de função pulmonar e buscaram os correlacionar com a extensão de sequelas anatômicas quantificadas por tomografia computadorizada de alta resolução. Encontraram correlação significativa entre a extensão das sequelas anatômicas tanto com VEF<sub>1</sub>, quanto com a relação VEF<sub>1</sub>/CVF.

Já Long *et al.* (1998) acompanharam 25 pacientes com diagnóstico de TBP durante o tratamento medicamentoso da doença, e realizaram espirometria e tomografia computadorizada do tórax no momento do diagnóstico, após 1 mês e 6 meses do início da terapia antituberculosa. Encontraram disfunção pulmonar mínima e proporcional ao escore tomográfico desenvolvido. Mas, mais interessante, demonstraram que todos os pacientes com doença cavitária e muitos com doença não cavitária apresentavam “padrão de atenuação em mosaico” à tomografia computadorizada do tórax, tanto no momento do diagnóstico, quanto ao término do tratamento (6 meses após), presumivelmente resultado de aprisionamento aéreo, vasoconstrição hipóxica e injúria vascular.

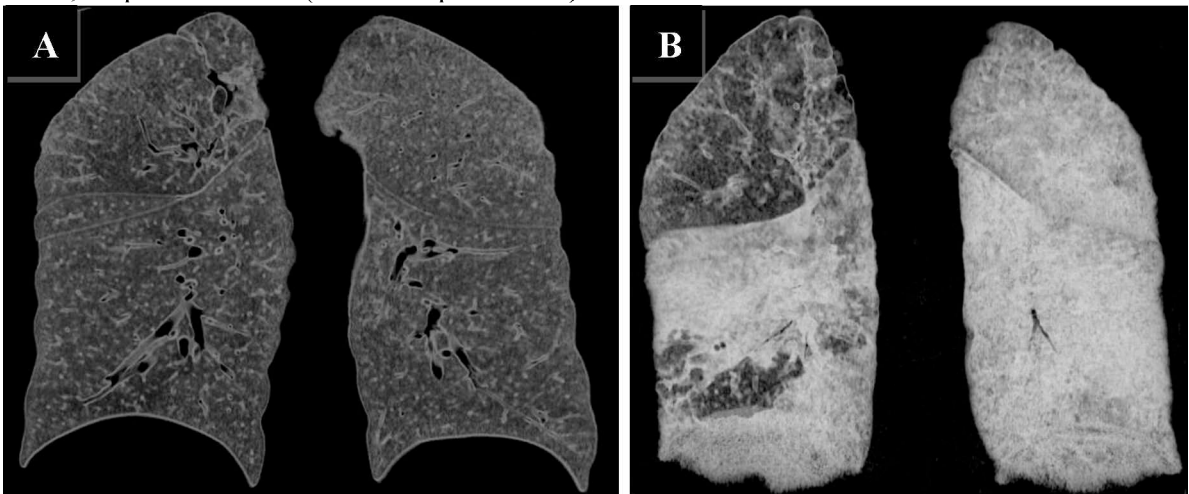
O padrão tomográfico de atenuação em mosaico (Figura 5) é definido como áreas heterogêneas de atenuação pulmonar distintas. Esse padrão heterogêneo tem diversas causas que incluem doenças de pequenas vias aéreas (com aprisionamento aéreo), da vasculatura pulmonar, dos alvéolos, e do interstício, isoladas ou em conjunto (KLIGERMAN *et al.*, 2015). No caso do aprisionamento aéreo (Figura 6), as áreas com redução da atenuação acentuam-se nas imagens tomográficas obtidas em fase expiratória (SILVA *et al.*, 2010). Entretanto, não existem outros dados publicados sobre aprisionamento aéreo na TBP sequelar, nem sobre tomografia computadorizada em fase expiratória nesse contexto.

**Figura 5-** Tomografia computadorizada de tórax demonstrando padrão de atenuação em mosaico bilateral causado por doença obliterativa de pequenas vias aéreas.



Fonte: Silva *et al.*, 2010.

**Figura 6-** Tomografia computadorizada de tórax de paciente curado de TBP, em inspiração (A) e expiração (B), demonstrando áreas com remodelamento pulmonar e aprisionamento aéreo, respectivamente (em correspondência).



Fonte: Damian, 2017.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A maioria das pesquisas na tuberculose pulmonar curada, que correlacionou as alterações anatômicas e funcionais, utilizou a radiografia do tórax para avaliar as sequelas estruturais. Embora bem reconhecido como método padrão, a radiografia apresenta baixa sensibilidade e especificidade na caracterização das lesões e limita seriamente esses estudos pela falta de acurácia diagnóstica em distinguir outras doenças pulmonares anatômicas das sequelas da tuberculose pulmonar; destacando-se o enfisema tabágico, principal confundidor na etiologia da obstrução ao fluxo aéreo pós-tuberculose.

Diferentemente, a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax possui alta sensibilidade e especificidade na caracterização das lesões parenquimatosas pulmonares e permite avaliar aprisionamento aéreo, o que possibilitaria uma correlação anatomicofuncional mais robusta e a inferência de mecanismos fisiopatológicos na disfunção pulmonar pós-tuberculose. Consequentemente, teria potencial para guiar o desenvolvimento de tratamentos de reabilitação mais específicos para esta população, subdiagnosticada e carente de acompanhamento clínico.



#### **4. OBJETIVO**

O objetivo do estudo é correlacionar as sequelas anatômicas, usando dois métodos de imagem padrões, com as disfunções pulmonares, e verificar aprisionamento aéreo em expiração, em pacientes curados de tuberculose pulmonar.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, em Uberlândia/Minas Gerais/Brasil. Realizou-se levantamento das notificações compulsórias de tuberculose de Uberlândia (anos 2012 a 2015), a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde. Notificados para TBP com 18 anos ou mais, que trataram pelo menos seis meses e com encerramento de cura foram considerados elegíveis. Foram excluídos notificados com tuberculose pleural e miliar concomitantes, presidiários, aqueles com telefones ausentes, incorretos ou inexistentes, além daqueles com diagnóstico de DPOC prévio à tuberculose ou com suspeita de recidiva da doença.

Para calcular o número mínimo de participantes do estudo (margem de erro de 5% e intervalo de confiança de 95%) considerou-se como população estudada tossidores por três semanas ou mais e como população de interesse notificados por TBP, a partir dos dados da Vigilância Epidemiológica de Uberlândia; estabelecendo-se número de 60.

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional (50277015.0.0000.5152) e registro no Clinical Trials (NCT02736864), os notificados elegíveis foram convidados por telefone para coleta de dados (setembro de 2016 a outubro de 2017).

### *Dados clinicoepidemiológicos*

Foram avaliados: sexo, idade, etnia, anos de educação, tempo de cura (tempo entre a alta médica notificada e a inclusão no estudo), história de tabagismo, exposições ocupacionais, comorbidades, medicações contínuas utilizadas, número de episódios de TBP, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ) e índice cintura-quadril (ICQ); além da presença/ausência de sintomas respiratórios: tosse (semanal), broncoespasmo (mensal) e dispneia (escala *Medical Research Council modificada* – MRCm [FERRIS, 1978]); e do nível socioeconômico (questionário Critério Brasil 2015: pontos categorizados em seis classes: A, B1, B2, C1, C2 e D-E [ABEP, 2015]).

### *Espirometria*

Realizada por técnicos treinados no sistema *Clinical Pulmonary Function-Spirometry* (CPF-S<sup>®</sup>, *Medical Graphics Corporation, St. Paul, Minn. USA*), baseado nas recomendações

da *American Thoracic Society* (MILLER *et al.*, 2005) em equipamento tipo *Pitot (PreVent Pneumotach<sup>TM</sup>)* calibrado diariamente antes do uso. As manobras respiratórias ocorreram antes e quinze minutos após a inalação de 400µg de salbutamol, para avaliação das variáveis VEF<sub>1</sub>, CVF, VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75%</sub> em valores absolutos e percentuais preditos. Considerou-se resposta ao broncodilatador aumento de pelo menos 200 ml e 12% no VEF<sub>1</sub> ou na CVF. Os testes foram revisados por pneumologista, que atribuiu códigos de A a F para avaliação da qualidade espirométrica (BÁEZ-SALDAÑA *et al.*, 2013).

#### *Teste de caminhada dos seis minutos (TC6M)*

Realizados de acordo com as diretrizes estabelecidas pela *American Thoracic Society* (ATS, 2002), em corredor de 30 metros livre de obstáculos, por um mesmo profissional previamente treinado. Variáveis avaliadas: distância percorrida em seis minutos, distância predita (baseada nas equações propostas por Enright e Sherrill - 1998) e relação distância percorrida/distância predita. Aferiu-se a saturação de oxigênio (SO<sub>2</sub>) antes e após o teste, em oxímetro de pulso *Onyx<sup>TM</sup>* (*Nonim, Plymouth, MN, USA*).

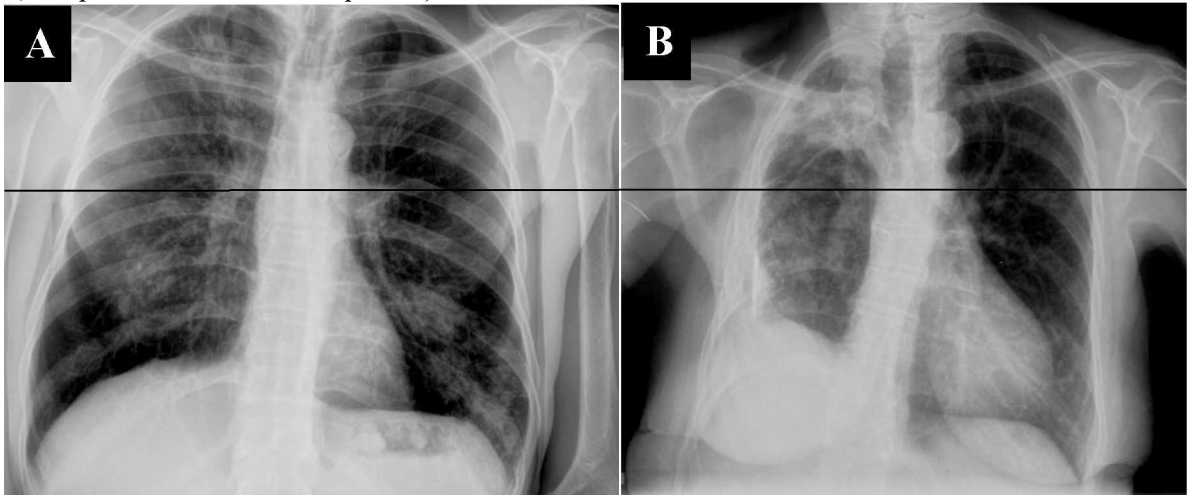
#### *Exames imagenológicos*

Radiografia do tórax padrão foi obtida nas incidências posteroanterior e perfil com técnica de alta quilovoltagem (120 a 140 kV), e avaliada após divisão dos pulmões em quatro quadrantes por linha arbitrariamente colocada ao nível da carina. Cada quadrante foi pontuado de 0 a 5, 0 indicando aparência normal e 5 anormalidade severa (BÁEZ-SALDAÑA *et al.*, 2013). O escore radiográfico (total de pontos: 0 a 20, dividido por 20) representou o percentual de parênquima pulmonar com anormalidades radiográficas (Figura 7).

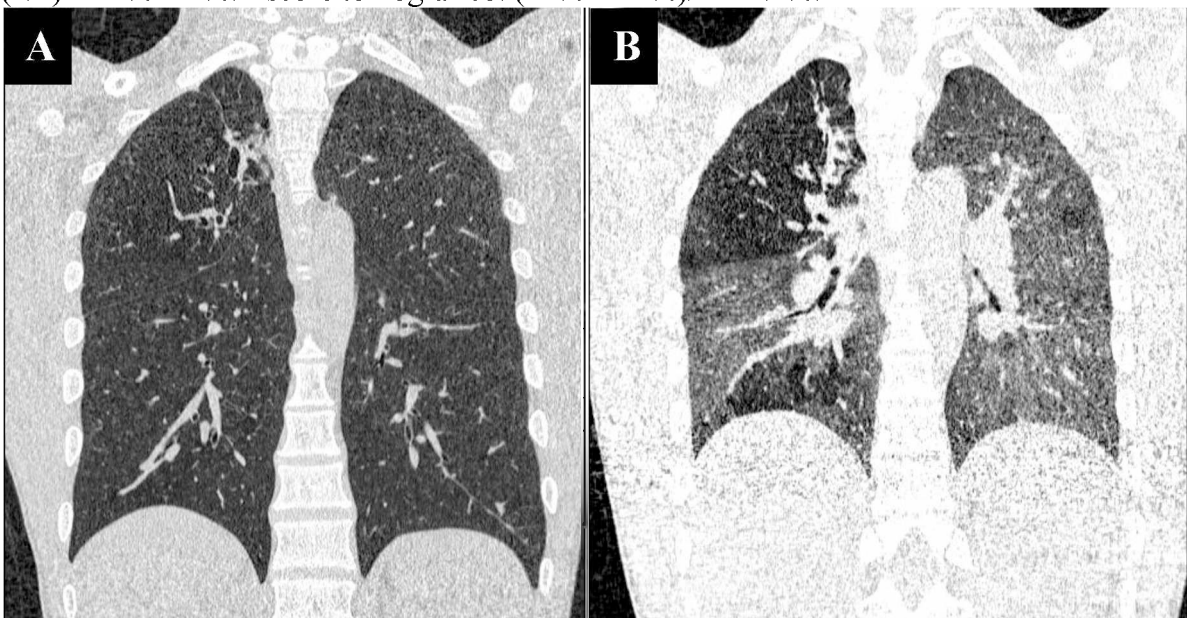
A tomografia computadorizada (TC) do tórax foi realizada em aparelho *Toshiba Aquilion* de 64 canais durante inspiração máxima e expiração. A varredura foi realizada desde os ápices pulmonares até o diafragma, com técnica helicoidal e reconstrução volumétrica com algoritmo de alta resolução (120 kV, 50 mA), sem o uso do meio de contraste. Avaliou-se o parênquima pulmonar subjetivamente para extensão de anormalidades e extensão de aprisionamento aéreo, nas fases inspiratória e expiratória, respectivamente. Cada pulmão foi pontuado de 0 a 4 (0 indicando aparência normal e 4 anormalidade severa) para cada fase do exame. O escore inspiratório (total de pontos inspiratórios: 0 a 8, dividido por 8) representou o percentual de parênquima pulmonar com anormalidades tomográficas. O escore expiratório (total de pontos expiratórios: 0 a 8, dividido por 8) representou o percentual de parênquima

pulmonar com aprisionamento aéreo. O escore tomográfico consistiu na média simples dos escores inspiratório e expiratório (Figura 8).

**Figura 7-** Escore radiográfico para A- QSD: 2, QID: 2, QSE: 1, QIE: 3; Total:  $(8/20) \times 100\% = 40\%$  e B- QSD: 5, QID: 4, QSE: 1, QIE: 0; Total:  $(10/20) \times 100\% = 50\%$ . (QSD: quadrante superior direito; QID: quadrante inferior direito; QSE: quadrante superior esquerdo; QIE: quadrante inferior esquerdo).



**Figura 8-** A- Escore inspiratório: pulmão direito 1, pulmão esquerdo 1; total:  $(2/8) \times 100\% = 25\%$ . B- Escore expiratório: pulmão direito 3, pulmão esquerdo 1; total:  $(4/8) \times 100\% = 50\%$ . Escore tomográfico:  $(25\% + 50\%) / 2 = 37.5\%$ .



Todas as imagens (radiográficas e tomográficas) foram revisadas em estações de trabalho de PACS (*Picture Archiving and Communication System*) dedicado, por dois radiologistas com nove anos de experiência cada, de forma independente e cega para

informações clinicofuncionais. Nas análises estatísticas dos escores radiográfico, inspiratório, expiratório e tomográfico utilizou-se a média das duas leituras.

Um dos radiologistas também avaliou as tomografias inspiratórias quanto à presença/ausência dos achados mais frequentes: fibrose com distorção arquitetural, bronquiectasias, nódulos, cavitações de paredes finas e alterações enfisematosas (centrolobular/parasseptal ou paracicatricial). Os critérios de recidiva da tuberculose foram: micronódulos centrolobulares formando padrão de árvore em brotamento, opacidades acinares, grandes consolidações lobulares e cavitações de paredes espessas (LEE; IM, 1995).

#### *Análise estatística*

Os dados foram analisados no software IBM SPSS Statistics (versão 21). Utilizou-se média e desvio padrão para valores normais, mediana e intervalo interquartil para valores não normais, e números absolutos e percentagens para categorias. Os dados omissos (uma espirometria e duas fases expiratórias da TC) foram tratados por algoritmo de maximização da expectativa, após confirmação de dados omissos ao acaso (teste de Little). Na comparação de grupos (história tabágica) utilizou-se ANOVA de um fator com correção de Bonferroni e Testes de Kruskal-Wallis/Mann-Whitney, conforme apropriado. Coeficientes de correlação entre TC6M e os escores imaginológicos foram obtidos pelo teste de Spearman. Na avaliação da confiabilidade dos escores imaginológicos utilizou-se o Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) misto de duas vias para concordância absoluta, com medidas únicas para os escores radiográfico, inspiratório e expiratório; e medidas médias para o escore tomográfico. Regressão Linear Simples verificou associação entre as variáveis espirométricas (dependentes) e os escores imaginológicos, além das variáveis controles. As variáveis relacionadas ( $p < 0.05$ ) foram incluídas em modelos de Regressão Linear Múltipla (criou-se modelos independentes para cada escore imaginológico, com demais variáveis idênticas). Multicolinearidade não foi uma questão maior, com fatores de inflação de variância menores de 2.53. Os pressupostos de linearidade, homoscedasticidade e normalidade dos resíduos foram alcançados na amostra.

**Artigo: Anatomic-Functional Correlation in Pulmonary Tuberculosis Sequelae by Inspiratory and Expiratory Computed Tomography: A Cross-Sectional Study**

**Title: Anatomic-Functional Correlation in Pulmonary Tuberculosis Sequelae by Inspiratory and Expiratory Computed Tomography: A Cross-Sectional Study**

**Short title: Anatomic-Functional Correlation in PTB Sequelae**

**Author list:** *Michelle Godoy Canazza Damian, MD; Nicholas Godoy Canazza Damian, MD; Paulo Cesar Morais, PhD; Thulio Marquez Cunha, PhD.*

**AFFILIATIONS:** From the Laboratory of Pulmonary Function Service (Dr Thulio) and the Department of Radiology (Drs Michelle, and Nicholas), Clinics Hospital, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil; and the Institute of Physics (Dr Paulo), University of Brasília, Brasília, Brazil.

**CORRESPONDENCE TO:** Thulio Marquez Cunha, MD, PhD, Laboratório de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia. Avenida Pará, 1888, Campus Umuarama, Uberlândia, MG, 38405-320, Brazil; e-mail: thulio.cunha@ufu.br.

**CONFLICT OF INTEREST:** None of the authors have financial or non-financial competing interests, as well as any other kind of conflict of interest, regarding this manuscript's content.

**FUNDING/SUPPORT:** This research was supported by the Clinics Hospital of Federal University of Uberlândia.

**ABBREVIATIONS:** BMI = body mass index; HIV = human immunodeficiency virus; ICC = intraclass correlation coefficient; mMRC = modified Medical Research Council scale; PD = predicted distance; PTB = pulmonary tuberculosis; SaO<sub>2</sub> = oxygen arterial saturation; WD = walked distance in six minutes; WHR = waist-hip ratio; 6MWT = six-minute walk test.

## ABSTRACT

**Background:** Although many patients with cured pulmonary tuberculosis (PTB) remain with anatomical sequelae, the literature lacks of studies that accurately characterize and correlate them with associated dysfunction. The aim of the present study is to correlate anatomical sequelae with dysfunctions using two different imaging methods, and to investigate expiration air trapping in post-PTB.

**Methods:** A cross-sectional study comprising 56 cured-PTB patients was performed on clinical evaluation, spirometry, 6-minute walk test, chest x-ray, and inspiratory and expiratory high resolution computed tomography (HRCT). Image exams were reviewed by two radiologists, who scored to disease extension (radiographic and inspiratory scores), and air trapping extension (expiratory score). A tomographic score was also developed, by adding inspiratory and expiratory scores. Intra-class correlation coefficient (ICC) assessed inter-observer reliability while multiple linear regression verified associations of post-bronchodilator spirometric variables and imaginological scores.

**Results:** Majority of participants showed anatomical (98%) and functional (69%) abnormalities, with predominance of obstructive dysfunction (57%). At HRCT, there were irregular opacities with architectural distortion in 98% of participants, bronchiectasis in 84% and emphysematous changes in 21%. After adjustment for control variables, imaging scores were independently associated with post-bronchodilator spirometric variables. While comparing with radiography, HRCT showed stronger association with spirometric values, higher ICCs and demonstrated air trapped in large extension of participants' lung parenchyma, often not related with emphysematous changes.

**Conclusion:** Chest HRCT predicted dysfunction degree more accurately than radiography, showing large extension of air trapping in the participants' lungs and suggesting involvement of small distal airways in etiology of airflow obstruction post-PTB.

**Key words:** pulmonary tuberculosis; sequelae; spirometry; air trapping; HRCT; radiography.

Nowadays, tuberculosis is among top ten death causes worldwide, with estimated 10 million new cases a year<sup>1</sup>. Even with adequate treatment, a large fraction of those patients who survive and cure remain with pulmonary sequelae, with huge impact on quality of life and leading disability<sup>2-8</sup>.

After microbiological-tested cure of pulmonary tuberculosis (PTB) reveals several anatomical sequelae, including fibrosis with architectural distortion, bronchiectasis, nodules, thin-walled cavities, and emphysematous changes<sup>9-11</sup>. In regard to the functionally, the literature reports on obstructive, restrictive and mixed residual dysfunctions in different proportions<sup>12-16</sup>, probably secondary to different anatomical sequelae predominance.

Most of the reports in cured-PTB, which correlated anatomical and functional abnormalities, used chest x-ray to evaluate structural sequelae. Though well-recognized as a standard approach, chest x-ray presents low sensitivity and specificity in lesions' characterization and limits comprehensive studies seriously by lacking of diagnostic accuracy while failing in distinguish other anatomical pulmonary diseases from PTB's sequelae;



highlighting smoking emphysema, misinterpreted in etiology of airflow obstruction post-PTB. Differently, chest computed tomography (CT) provides high sensitivity and specificity in pulmonary lesions' characterization and allows evaluation of air trapping, which would support a more robust anatomical-functional correlation and inference of pathophysiological mechanisms in post-PTB dysfunction; consequently, with potential to guide development of specific rehabilitation treatments for the related population, underdiagnosed and lacking of clinical follow-up<sup>17</sup>.

The aim of this study is to correlate anatomical sequels with lung dysfunctions using two standard imaging methods, emphasizing on verifying air trapping on expiration in cured-PTB patients. CT will be compared with radiography in regard to herein proposed imaging scores, strongly favoring the first imaging technique in evaluating dysfunction degree and revealing the lung's air trapping extension. Moreover, multiple linear regression was used to assess correlation between functional variables and the imaging scores whereas intra-class correlation coefficient (ICC) was employed to provide robustness for inter-observer reliability.

## **METHODS**

A cross-sectional study was conducted in the Clinics Hospital of Federal University of Uberlândia (Uberlândia, MG, Brazil), based on a survey on the local compulsory notification data record for tuberculosis (2012 to 2015), using the Notification Injury Information System of the Brazilian Ministry of Health. PTB notified participants aged 18 years and older, who were treated at least for a period of six months and holding diagnostic of cure, were considered eligible. Notified patients with concomitant pleural and miliary tuberculosis, prisoners, patients with incorrect or contactless information and those with COPD diagnosis prior to PTB or with disease recurrence suspicion were excluded.

To assess the minimum number ( $n=60$ ) of participants (error margin and confidence interval of 5% and 95%, respectively), the survey included coughers for three weeks or more and PTB notified patients.

After Institutional Ethics Committee approval (50277015.0.0000.5152) and clinicaltrials.gov registration (NCT02736864), eligible and notified participants were invited to visit the hospital facility for data screening (September 2016 to October 2017).

### *Clinical and epidemiological data*

In addition to the presence/absence of respiratory symptoms, such as cough (weekly), bronchospasm (monthly) and dyspnea (modified Medical Research Council scale-mMRC<sup>18</sup>), participants were screened in regard to the socioeconomic class (Brazilian Criterion 2015 questionnaire, with points categorized into six classes: A, B1, B2, C1, C2, and D-E)<sup>19</sup>, gender, age, ethnicity, years of education, time of cure (time between notified medical release and study inclusion), smoking history, occupational exposures, comorbidities, continued use medications, number of PTB episodes, weight, height, body mass index (BMI) and waist-hip ratio (WHR).

### *Spirometry*

Spirometry was performed before and 15 minutes after inhalation of 400 µg of salbutamol (CPF-S®, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA), according to the American Thoracic Society protocol<sup>20</sup>. Bronchodilator response was considered as an increase of at least 200 mL and 12% in FEV<sub>1</sub> or FVC. All tests were double-checked by a pulmonologist, who assess spirometric quality evaluation<sup>13</sup>.

### *Six-minute walk test (6MWT)*

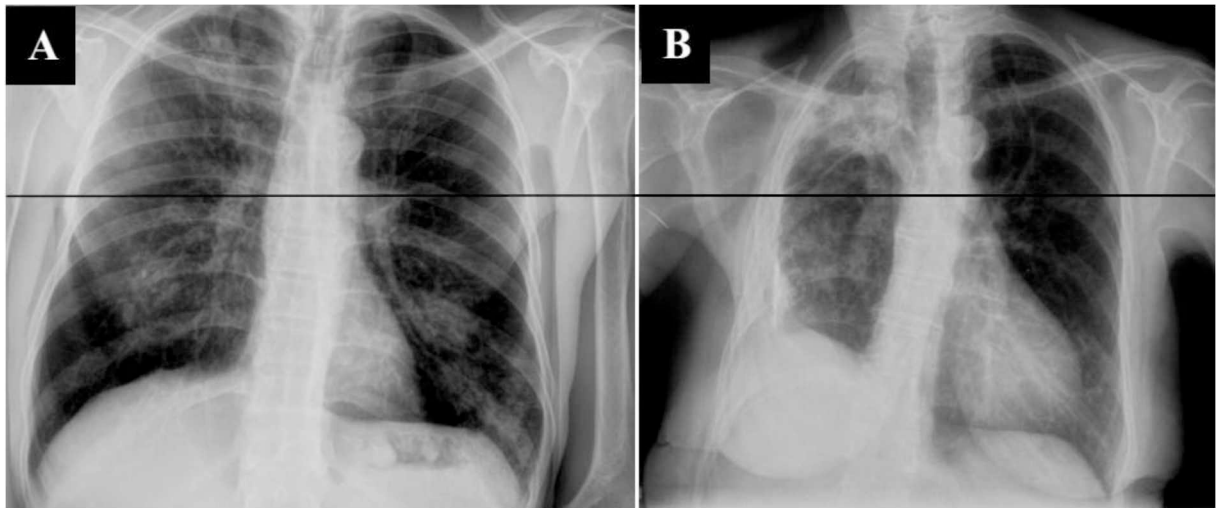
Modified Borg Dyspnea Scale and oxygen arterial saturation (SaO<sub>2</sub>: using a pulse oximeter Onyx™ - Nonim, Plymouth, MN, USA) was recorded before and after 6MWT. Tests were performed in a barrier-free 30-meter corridor according to the American Thoracic Society guidelines<sup>21</sup>. Variables recorded were: walked distance (WD) in six minutes, predicted distance (PD) based on equations proposed by Enright and Sherrill<sup>22</sup>, and WD/PD ratio.

### *Imaging examination*

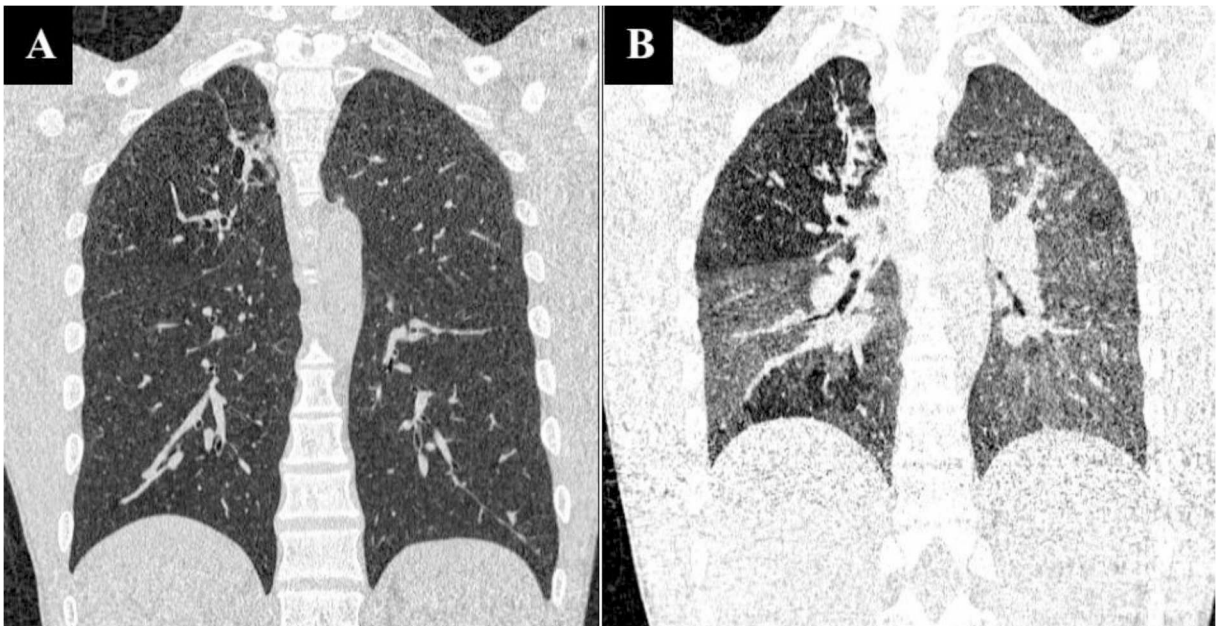
Chest x-ray was assessed after sectioning lungs into four quadrants per line, arbitrarily set at carina level. Each quadrant was scored from 0 to 5 points, where 0 indicates normal appearance and 5 severe abnormality<sup>13</sup>. Radiographic score represented lung parenchyma percentage with radiographic abnormalities (Figure 1).

Chest computed tomography (CT) was recorded using a Toshiba Aquilion 64-slice CT-Scanner during full inspiration and expiration. Images were volumetric reconstructed with high resolution algorithm. For the inspiratory and expiratory phases, pulmonary parenchyma was evaluated subjectively for extension of abnormalities and extension of air trapping, respectively. Each lung was scored from 0 to 4 (0 indicating normal appearance and 4 severe

abnormality) for each phase of examination. Inspiratory score represents lung parenchyma percentage with tomographic abnormalities, and expiratory score represents lung parenchyma percentage with air trapping. Tomographic score consisted in simple mean of inspiratory and expiratory scores (Figure 2).



**Figure 1-** Radiographic score for A- RUQ=2, RLQ=2, LUQ=1, LLQ=3; Total:  $(8/20) \times 100\% = 40\%$  and B- RUQ=5, RLQ=4, LUQ=1, LLQ=0; Total:  $(10/20) \times 100\% = 50\%$ . (RUQ: right upper quadrant; RLQ: right lower quadrant; LUQ: left upper quadrant; LLQ: left lower quadrant).



**Figure 2-** A- Inspiratory score: right lung 1, left lung 1; total:  $(2/8) \times 100\% = 25\%$ . B- Expiratory score: right lung 3, left lung 1; total:  $(4/8) \times 100\% = 50\%$ . Tomographic score: simple mean of inspiratory and expiratory scores –  $(25\% + 50\%) / 2 = 37.5\%$ .

All images were reviewed in dedicated workstations by two radiologists with nine years of experience each, independently and blinded for clinic-functional information. Statistical analysis of radiographic, inspiratory, expiratory and tomographic scores was performed using mean of two readings.

One of the radiologists also evaluated inspiratory CTs for presence/absence of most frequent findings: irregular opacities with architectural distortion, bronchiectasis, nodules, thin-walled cavitation, and emphysematous changes (centrilobular/paraseptal or paracicatricial). Tuberculosis recurrence criteria were: centrilobular micronodules forming “tree-in-bud” pattern, acinar opacities, large lobular consolidations, and thick-walled cavitation<sup>23</sup>.

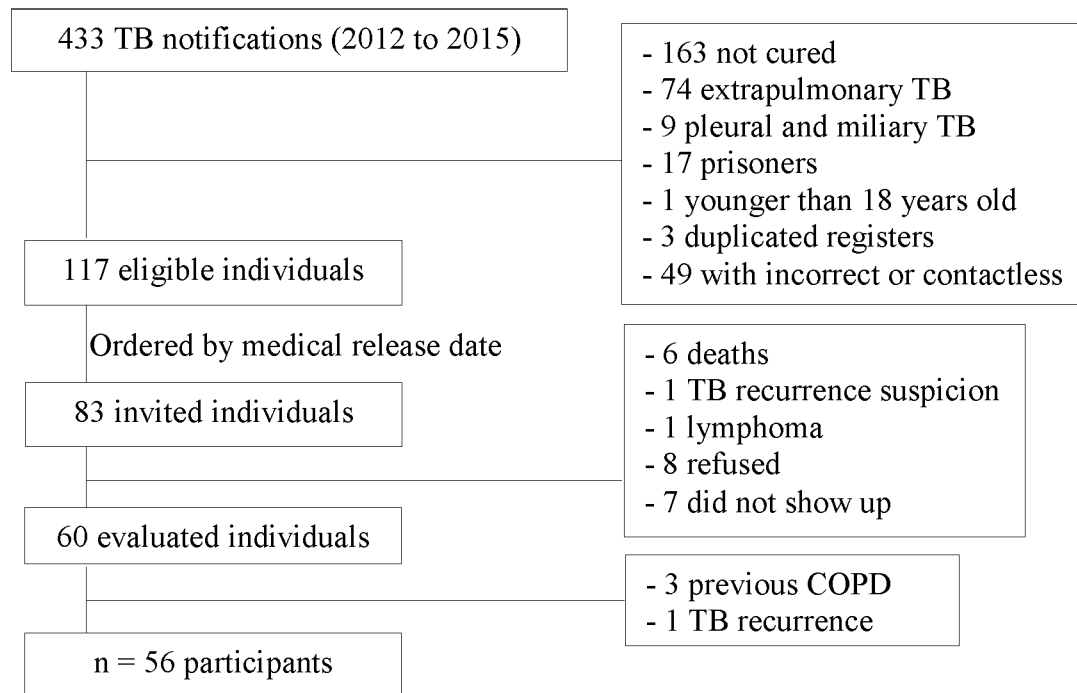
### *Statistical analysis*

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics software (version 21). Mean and standard deviation were used for normal values, median and interquartile range for non-normal values, and absolute numbers and percentages for categories. Missing data (one spirometry and two tomographic expiratory phases) were treated by expectation-maximization algorithm, after confirming data were missed at random (Little's test). For smoking history groups comparison, the one-factor ANOVA with Bonferroni's correction and Kruskal-Wallis/Mann-Whitney's test was used, as appropriated. Correlation coefficients between 6MWT and imaging scores were calculated using Spearman's test. In reliability evaluation of imaging scores, Intraclass Correlation Coefficient (ICC) was used (two-way mixed-effects model for absolute agreement) with single measurement for radiographic, inspiratory and expiratory scores and with mean measurements for tomographic score. Simple linear regression was used to check correlation between spirometric variables and imaging scores, besides control variables. Related variables ( $p < 0.05$ ) were included in multiple linear regression models (independent models were created for each imaging score, with other identical variables).

## **RESULTS**

Among the 433 local reports regarding tuberculosis, 117 individuals were potentially eligible for screening. They were ranked by medical release notified date (from earliest to latest), and the first 83 individuals were invited to participate in the study. Indeed, 60 invited individuals signed the written informed consent, and after exclusion of 4 individuals, the

survey ended up with n=56 participants (Figure 3). Data assessment was performed in a single hospital visit covering about 89% of the participants, whereas 6 participants paid a second visit (interval between visits of up to 17 days).



**Figure 3-** Study enrollment scheme. TB: tuberculosis; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; n: final number of participants.

Clinical characteristics are presented in Table 1. Median of time of cure was 33 (23-45) months. Persisting cough was found in 55.4% (n=31) of participants, whereas 28.6% (n=16) and 46.4% (n=26) reported bronchospasms and dyspnea, respectively. Only 7.1% (n=4) and 5.4% (n=3) of the participants were actually using bronchodilators and inhaled corticosteroids, respectively.

Most participants presented spirometric abnormalities (68.9%; n=38). Among them: 84.2% (n=32) showed obstructive pattern, 7.9% (n=3) restrictive pattern, 7.9% (n=3) mixed pattern, and 42% (n=16) presented bronchodilator response. In regard to the spirometric quality, 82.1% (n=46), 3.6% (n=2), 8.9% (n=5) and 5.4% (n=3) were classified with codes A, B, C and D, respectively.

Except for the absolute values of FVC, no significant difference in regard to spirometric variables was found between smokers, ex-smokers, and non-smokers subgroups (Table 2). As for the age, ex-smokers ( $58 \pm 21$  years) were significantly older than smokers ( $45 \pm 14$  years) and non-smokers ( $41 \pm 16$  years), with  $F^{55}=5.299$ , and  $p=0.008$ . No statistically

difference in terms of age was found between smokers and non-smokers and to weight and height among the three groups.

**Table 1-** Clinical characteristics of the participants.

| Characteristics                              | Participants (n=56) |
|----------------------------------------------|---------------------|
| Male gender <sup>a</sup>                     | 39 (70)             |
| Age <sup>b</sup> , years                     | 48 (18)             |
| Years of education <sup>b</sup>              | 9 (4)               |
| Ethnicity <sup>a</sup>                       |                     |
| White                                        | 26 (46)             |
| Brown                                        | 23 (41)             |
| Black                                        | 7 (13)              |
| PTB episodes number <sup>a</sup>             |                     |
| One                                          | 50 (89)             |
| Two                                          | 4 (7)               |
| Three                                        | 2 (4)               |
| Smoking status <sup>a</sup>                  |                     |
| Smokers                                      | 24 (42.9)           |
| Ex-smokers                                   | 16 (28.6)           |
| Non-smokers                                  | 16 (28.6)           |
| Pack-years of smoking <sup>b</sup>           | 30 (21) (n=40)      |
| Smoking cessation time <sup>b</sup> , months | 140 (123) (n=16)    |
| Alcoholism <sup>a</sup>                      |                     |
| Low-risk ( $\leq 25$ grams)                  | 17 (30.4)           |
| High-risk ( $> 25$ grams)                    | 17 (30.4)           |
| HIV <sup>a</sup>                             | 4 (7)               |
| Diabetes <sup>a</sup>                        | 8 (14)              |
| Hypertension <sup>a</sup>                    | 9 (16)              |
| Weight <sup>b</sup> , kg                     | 64 (12)             |
| Height <sup>b</sup> , cm                     | 168 (9)             |
| BMI <sup>b</sup> , kg/m <sup>2</sup>         | 22 (4)              |
| WHR <sup>b</sup> , %                         | 87 (7)              |
| mMRC scale <sup>a</sup>                      |                     |
| 0                                            | 30 (53.6)           |
| 1                                            | 18 (32.1)           |
| 2                                            | 7 (12.5)            |
| 3                                            | 0 (0)               |
| 4                                            | 1 (1.8)             |
| Socioeconomic level <sup>b</sup> , points    | 25 (8)              |
| Class A (45-100 points) <sup>a</sup>         | 2 (3.6)             |
| Class B1 (38-44 points) <sup>a</sup>         | 2 (3.6)             |
| Class B2 (29-37 points) <sup>a</sup>         | 15 (26.8)           |
| Class C1 (23-28 points) <sup>a</sup>         | 14 (25.0)           |
| Class C2 (17-22 points) <sup>a</sup>         | 15 (26.8)           |
| Class D-E (0-16 points) <sup>a</sup>         | 8 (14.3)            |

<sup>a</sup>Values are given as number (%); <sup>b</sup>values are given as mean (standard deviation).

PTB= pulmonary tuberculosis; HIV= human immunodeficiency virus; BMI= body mass index; WHR= waist-hip ratio; mMRC scale= modified Medical Research Council scale.

**Table 2-** Comparison of post-bronchodilator spirometric variables according to smoking status (smokers, ex-smokers and non-smokers).

| ANOVA       | FEV <sub>1</sub> |       | FVC   |       | FEV <sub>1</sub> /FVC |       | FEF <sub>25-75%</sub> |       |
|-------------|------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
|             | Liter            | %     | Liter | %     | Liter                 | %     | Liter                 | %     |
| Smokers     | 2.87             | 79    | 3.89* | 88    | 73.6                  | 89    | 2.51                  | 67    |
| Ex-smokers  | 2.28             | 77    | 3.07* | 81    | 75.0                  | 94    | 1.92                  | 63    |
| Non-smokers | 2.84             | 86    | 3.60  | 91    | 78.1                  | 93    | 2.89                  | 78    |
| F           | 2.119            | 0.876 | 3.397 | 1.603 | 0.920                 | 0.989 | 2.353                 | 1.291 |
| p value     | 0.130            | 0.422 | 0.041 | 0.211 | 0.405                 | 0.379 | 0.105                 | 0.284 |

\*Statistically significant difference (p<0.05).

Values of central tendency of imaging scores and inter-observer ICCs are presented in Table 3. Only six participants (10.7%) did not present imaging abnormalities in radiography against only one participant (1.8%) in CT.

**Table 3-** Values of central tendency of imaging scores (first and second readings) and inter-observer intraclass correlation coefficients (ICC).

|                    | First Reading (%)       | Second Reading (%)      | Mean of Readings (%)    | ICC [CI 95%]          |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Radiographic score | 20 (10–30) <sup>a</sup> | 23 (15–45) <sup>a</sup> | 23 (15–35) <sup>a</sup> | 0.69** [0.46 to 0.82] |
| Inspiratory score  | 38 (25–63) <sup>a</sup> | 50 (25–75) <sup>a</sup> | 47 (25–75) <sup>a</sup> | 0.75** [0.38 to 0.89] |
| Expiratory score   | 54 (26) <sup>b</sup>    | 53 (30) <sup>b</sup>    | 53 (25) <sup>b</sup>    | 0.66** [0.48 to 0.79] |
| Tomographic score  | 49 (21) <sup>b</sup>    | 55 (27) <sup>b</sup>    | 52 (23) <sup>b</sup>    | 0.89** [0.80 to 0.94] |

<sup>a</sup>Values are given as median (interquartile range); <sup>b</sup>values are given as mean (standard deviation); CI 95%=confidence interval of 95%; \*\*the correlation is significant at 0.01 level.

In regard to radiographic, expiratory and tomographic scores there were no statistically significant difference between smokers, ex-smokers, and non-smokers. On the other hand, smokers had significantly higher inspiratory score than both non-smokers (p=0.006) and ex-smokers (p=0.048). However, between non-smokers and ex-smokers (p=0.112) there were no statistically significant difference.

At CT, 98% (n=55) of participants presented irregular opacities with architectural distortion, 84% (n=47) presented bronchiectasis, 75% (n=42) presented nodules, 38% (n=21) presented thin-walled cavities, 14% (n=8) presented centrilobular/paraseptal emphysema, and 7% (n=4) presented paracicatricial emphysema.

Mean WD on 6MWT was 541±110 meters and mean PD was 614±121 meters, resulting in mean WD/PD ratio of 89±15%. Median SaO<sub>2</sub> was 98 (96-98)% and 97 (95-98)% before and after test, respectively. It was found weak and negative correlation between

inspiratory score and WD on 6MWT ( $r=-0.23$ ;  $p=0.041$ ). There was no observed correlation of radiographic, expiratory and tomographic scores with the 6MWT variables.

Simple linear regression showed correlation of spirometric variables with imaging scores, and with several control variables (Table 4). There was no significant correlation between spirometric variables and ethnicity, time of cure, smoking status, diabetes, hypertension, alcoholism, weight, BMI, socioeconomic class, mMRC, cough, and bronchospasm.

**Table 4-** Simple linear regression of post-bronchodilator spirometric variables (absolute and percentage predicted values) in relation to imaging scores and other factors.

| Independent Variables | FEV <sub>1</sub><br>(L) | FEV <sub>1</sub><br>(%) | FVC<br>(L) | FVC<br>(%) | FEV <sub>1</sub> /<br>FVC | FEF <sub>25-75%</sub><br>(L) | FEF <sub>25-75%</sub><br>(%) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------|------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                       | Beta                    | Beta                    | Beta       | Beta       | Beta                      | Beta                         | Beta                         |
| Gender                | 0.27*                   | -0.15                   | 0.43**     | -0.07      | -0.28*                    | 0.08                         | -0.20                        |
| Age                   | -0.64**                 | -0.28*                  | -0.55**    | -0.30*     | -0.50**                   | -0.64**                      | -0.25                        |
| Years of education    | 0.36**                  | 0.23                    | 0.28*      | 0.15       | 0.35**                    | 0.38**                       | 0.24                         |
| Smoking status        | 0.10                    | 0.18                    | 0.02       | 0.16       | 0.17                      | 0.21                         | 0.21                         |
| Pack-years of smoking | -0.46**                 | -0.38**                 | -0.22      | -0.30*     | -0.35**                   | -0.45**                      | -0.35**                      |
| HIV                   | 0.36**                  | 0.14                    | 0.35**     | 0.15       | 0.16                      | 0.33*                        | 0.10                         |
| Height                | 0.50**                  | -0.05                   | 0.64**     | 0.04       | -0.07                     | 0.33*                        | -0.05                        |
| WHR                   | -0.33*                  | -0.18                   | -0.31*     | -0.26      | -0.18                     | -0.28*                       | -0.08                        |
| SaO <sub>2</sub>      | 0.39**                  | 0.44**                  | 0.37**     | 0.51**     | 0.14                      | 0.32*                        | 0.30*                        |
| PTB episodes          | -0.10                   | -0.20                   | 0.01       | -0.07      | -0.27*                    | -0.21                        | -0.31*                       |
| Radiographic score    | -0.41**                 | -0.52**                 | -0.16      | -0.31*     | -0.66**                   | -0.53**                      | -0.62**                      |
| Inspiratory score     | -0.45**                 | -0.59**                 | -0.18      | -0.35**    | -0.72**                   | -0.56**                      | -0.69**                      |
| Expiratory score      | -0.61**                 | -0.56**                 | -0.42**    | -0.37**    | -0.67**                   | -0.64**                      | -0.68**                      |
| Tomographic score     | -0.58**                 | -0.64**                 | -0.33*     | -0.40**    | -0.77**                   | -0.66**                      | -0.76**                      |

Beta= standardized B score; PTB= pulmonary tuberculosis; HIV= human immunodeficiency virus; WHR= waist-hip ratio; SaO<sub>2</sub>= oxygen arterial saturation.

\*The correlation is significant at 0.05 level; \*\*the correlation is significant at 0.01 level.

Multiple linear regression revealed an independent correlation of imaging scores with spirometric variables (Tables 5 and 6). Other variables that independently correlated with spirometric values were gender, age, height, and SaO<sub>2</sub>. There was no independent and significant correlation of smoking load with any spirometric variables.



**Table 5-** Correlation coefficients between post-bronchodilator spirometric variables and radiographic and tomographic scores by multiple linear regression in cured-PTB participants.

|                           | Radiographic Score     |         | Tomographic Score      |         |
|---------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                           | B (CI 95%)             | Beta    | B (CI 95%)             | Beta    |
| FEV <sub>1</sub> (L)      | -2.11 (-3.27 to -0.94) | -0.37** | -1.93 (-2.64 to -1.23) | -0.46** |
| FEV <sub>1</sub> (%)      | -0.54 (-0.83 to -0.25) | -0.43** | -0.53 (-0.73 to -0.33) | -0.57** |
| FVC (L)                   | -0.80 (-2.08 to 0.48)  | -0.13   | -0.97 (-1.82 to -0.13) | -0.22*  |
| FVC (%)                   | -0.18 (-0.43 to 0.07)  | -0.18   | -0.21 (-0.40 to -0.03) | -0.29*  |
| FEV <sub>1</sub> /FVC     | -31.2 (-45.4 to -17.0) | -0.51** | -28.0 (-36.7 to -19.3) | -0.62** |
| FEF <sub>25-75%</sub> (L) | -2.83 (-4.40 to -1.26) | -0.37** | -2.68 (-3.70 to -1.67) | -0.47** |
| FEF <sub>25-75%</sub> (%) | -0.84 (-1.23 to -0.44) | -0.51** | -0.81 (-1.04 to -0.58) | -0.68** |

B= correlation coefficient by linear regression; CI 95%= confidence interval of 95%; Beta= standardized B score; PTB= pulmonary tuberculosis.

\*The correlation is significant at 0.05 level; \*\*the correlation is significant at 0.01 level.

**Table 6-** Correlation coefficients between post-bronchodilator spirometric variables and inspiratory and expiratory scores by multiple linear regression in cured PTB patients.

|                           | Inspiratory Score      |         | Expiratory Score       |         |
|---------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                           | B (CI 95%)             | Beta    | B (CI 95%)             | Beta    |
| FEV <sub>1</sub> (L)      | -1.82 (-2.50 to -1.13) | -0.48** | -1.45 (-2.13 to -0.78) | -0.38** |
| FEV <sub>1</sub> (%)      | -0.44 (-0.63 to -0.26) | -0.53** | -0.41 (-0.60 to -0.22) | -0.50** |
| FVC (L)                   | -0.86 (-1.67 to -0.04) | -0.21*  | -0.78 (-1.53 to -0.03) | -0.19*  |
| FVC (%)                   | -0.18 (-0.35 to -0.01) | -0.27*  | -0.17 (-0.34 to -0.00) | -0.25   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC     | -25.1 (-34.2 to -16.0) | -0.61** | -22.0 (-29.9 to -14.1) | -0.54** |
| FEF <sub>25-75%</sub> (L) | -2.14 (-3.11 to -1.18) | -0.42** | -2.24 (-3.21 to -1.26) | -0.44** |
| FEF <sub>25-75%</sub> (%) | -0.67 (-0.91 to -0.42) | -0.62** | -0.64 (-0.85 to -0.43) | -0.60** |

B= correlation coefficient by linear regression; CI 95%= confidence interval of 95%; Beta= standardized B score; PTB= pulmonary tuberculosis.

\*The correlation is significant at 0.05 level; \*\*the correlation is significant at 0.01 level.

## DISCUSSION

After adjusting for gender, age, years of education, pack-years of smoking, HIV, height, WHR, SaO<sub>2</sub> and PTB episodes number, there were independent and negative correlation of spirometric values with tomographic and radiographic scores. Thus, the assessed scores can be used to predict spirometric dysfunction's degree in cured-PTB patients. While compared with radiographic score, tomographic score showed stronger correlation with all spirometric variables, demonstrating that despite its higher cost, CT predicted more effectively dysfunction degree. This may be due to higher sensitivity of the technique in regard to pulmonary lesions detection, added to ability in evaluating air trapping.

Majority of the screened participants showed anatomical sequelae. CT was superior to radiography in detecting abnormalities and in inter-observer reliability, showing high ICCs, indicating good to excellent reproducibility while substantially reducing likelihood of reader's interference in evaluation. In addition, CT allowed characterization of lesions and demonstrated (expiratory phase) air trapped in large extension of participant's lung parenchyma. As there were no difference in expiratory scores between smokers, ex-smokers and non-smokers, and centrilobular/paraseptal emphysema of smoking was minimally prevalent in our survey, this finding may be correlated to bronchiectasis (very prevalent) and to loss of pulmonary compliance with enhanced tendency to peripheral airways collapse; changes resulted from pulmonary architecture remodeling in the disease's curing process<sup>24,25</sup>. A recent systematic review demonstrated prevalence of 35-86% of bronchiectasis at CT from patients with PTB sequelae<sup>9</sup>. Moreover, Long *et al.* found tomographic mosaic pattern of reduced lung attenuation in all patients with cavitary PTB and in one third of patients with non-cavitary PTB, persisting at the end of the treatment, presumably resulting from air trapping, hypoxic vasoconstriction, and/or vascular damage<sup>26</sup>. Other study showed 78% of obliterative bronchiolitis after PTB<sup>27</sup>.

Most of the participants also revealed spirometric dysfunctions, with marked predominance of obstructive pattern, in agreement with CT findings of air trapping and bronchiectasis, reinforcing involvement of small airways as a pathophysiological mechanism. In addition, the spirometric variable most strongly associated with tomographic score was FEF<sub>25-75%</sub>, which has been suggested to be useful as marker of distal airway obstruction and seems to be more compromised in patients with persistent chronic respiratory symptoms after PTB<sup>28</sup>. A recent multicenter study showed correlation between previous history of self-reported PTB and increased risk of both airway obstruction and spirometric restriction<sup>29</sup>. Two major revisions that claimed correlation of PTB sequelae with airflow obstruction reinforced this correlation independently of risk factors common to both conditions<sup>30,31</sup>.

Although good part of participants demonstrated bronchodilator response and persisting cough and bronchospasm, only a small fraction used bronchodilators and inhaled corticosteroids; demonstrating underdiagnosis and lack of medical follow-up.

As for the 6MWT, participants walked slightly less than expected, which may represent mild impairment of exercise capacity. Some studies that performed the 6MWT in cured-PTB, also found reduction of WD in different degrees. One of these studies showed similarity in WD between post-PTB patients and patients with COPD when paired by FEV<sub>1</sub><sup>2,15,32-34</sup>.

Strengths of the study were independent reading of imaging exams by two radiologists, blinded to clinic-functional information, allowing more robust correlation analyses and reducing the reader's interference in results. This protocol leads to absence of independent correlation of smoking status and pack-years with spirometric variables, as well as similarity of spirometric values related to obstruction and radiographic, tomographic and expiratory scores in smokers, ex-smokers and non-smokers, thus minimizing smoking interference in the results. Higher inspiratory score in smokers may be due to greater severity of PTB when it occurs in the context of smoking<sup>35,36</sup>. An important novelty of the present study was characterization of structural abnormalities and air trapping by tomography, making it possible to infer pathophysiological mechanisms and again minimizing smoking emphysema as confounder.

Limitations were transversal nature of study, limiting conclusions involving temporality and making necessary to consider the possibility of reverse causality; selection of sample by compulsory notifications, which is known by its weakness of underreporting, once many patients could have had the disease and cured without any treatment (sample evaluated is possibly more compromised than population); losses by incorrect or contactless information, which probably did not cause any bias as it has similar probability of occurring with more or less severe participants (randomly loss).

Despite the high cost and restricted access to CT as opposed to radiography, particularly in low/middle income countries, the collected data showed stronger correlation with spirometric variables, especially FEF<sub>25-75%</sub>, indicating small airflow obstruction; identified bronchiectasis in vast majority of participants and air trapping in large extension of participants' lungs; besides minimizing smoking emphysema as confounder. Thus, studies, such as the one herein reported, may allow identifying PTB sequelae phenotypes in which there is predominance of obstruction, restriction or a combination of both, and underlying anatomical abnormality; guiding development of more specific and effective rehabilitation treatments.

## **CONCLUSION**

The present study showed that majority of cured-PTB participants present anatomic-functional sequelae, highly underdiagnosis. Using data from the screened participants we found strong evidence that chest CT is superior to radiography in predicting dysfunctional degree, showing huge incidence of lungs' air trapping and suggesting involvement of small distal airways in etiology of airflow obstruction post-PTB. Indeed, we claim that the protocol

herein reported represents a step forward in establishing a robust approach to support a clinical follow-up for post-PTB patients with important impact in future rehabilitation treatments.

## ACKNOWLEDGMENTS

**Author contributions:** M.G.C.D. acts as guarantor of the manuscript, and all authors approved the final version of the article to be published. M.G.C.D. and T.M.C. designed the study. M.G.C.D. wrote the search strategy and undertook the literature searches, and wrote the draft of the manuscript. M.G.C.D., N.G.C.D. and T.M.C. undertook data collection, and quality assessment. M.G.C.D. undertook all data analysis, supervised by T.M.C. All authors contributed to the interpretation of the findings. P.C.M. and T.M.C. provided critical revisions to the article.

**Financial/nonfinancial disclosure:** This research was carried out with funds from the Federal University of Uberlândia.

**Other contributions:** The author thanks Professor Paulo Cesar Morais, PhD, from the University of Brasilia for provide critical revisions to the article.

## REFERENCES

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Accessed: Apr 16, 2018.
- 2 Ralph AP, Kenangalem E, Waramori G, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *Plos one* 2013;8:e80302.
- 3 Pasipanodya JG, Miler TL, Vecino M, et al. Using the St. George Respiratory Questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007;132:1591–1598.
- 4 Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet Lond Engl* 2006;367:938–940.
- 5 Pasipanodya JG, McNabb SJN, Hilsenrath P, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden. *BMC Public Health* 2010;10:259.
- 6 Jung J-W, Choi J-C, Shin J-W, Kim J-Y, Choi B-W, Park I-W. Pulmonary impairment in tuberculosis survivors: the korean national health and nutrition examination survey 2008-2012. *Plos one* 2015;10:e0141230.
- 7 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;19:808–810.
- 8 Miller TL, McNabb SJN, Hilsenrath P, Pasipanodya J, Weis SE. Personal and societal health quality lost to tuberculosis. *Plos one* 2009;4:e5080.
- 9 Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *Plos one* 2016;11:e0161176.
- 10 Kim HY, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2001;21:839–860.
- 11 Capone RB, Capone D, Mafort T, et al. Tomographic aspects of advanced active pulmonary tuberculosis and evaluation of sequelae following treatment. *Pulmonary Medicine* 2017;doi:10.1155/2017/9876768.
- 12 Mbatchou Nghane BH, Nouyep J, Nganda M, et al. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon. *Respir Med* 2016;114:67–71.
- 13 Báez-Saldaña R, López-Arteaga Y, Bizarrón-Muro A, et al. A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis. *Plos one* 2013;8:e78926.
- 14 Akkara SA, Shah AD, Adalja M, Akkara AG, Rathi A, Shah DN. Pulmonary tuberculosis: the day after. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 2013;17:810–813.
- 15 Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Rev Port Pneumol* 2011;17:216–221.
- 16 Nihues SSE, Mancuzo EV, Sulmonetti N, et al. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis brazilian patients. *Braz J Infect Dis* 2015;19:492–497.

- 17 Perez-Padilla R, Fernandez R, Lopez Varela MV, et al. Airflow obstruction in never smokers in five Latin American cities: the PLATINO study. *Arch Med Res* 2012;43:159–165.
- 18 Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1–120.
- 19 Critério Brasil 2015. Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas. Available at: <http://www.abep.org/criterio-brasil>. Accessed: Apr 16, 2018.
- 20 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–338.
- 21 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
- 22 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the Six-Minute Walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384–7.
- 23 Lee KS, Im JG. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. *Am J Roentgenol* 1995;164:1361–1367.
- 24 Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirol Carlton Vic* 2010;15:623–628.
- 25 Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2005;192:1201–1209.
- 26 Long, R. et al. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest* 113, 933–943 (1998).
- 27 Gothi D, Shah DV, Joshi JM. Clinical profile of diseases causing chronic airflow limitation in a tertiary care centre in India. *J Assoc Physicians India* 2007;55:551–555.
- 28 Pefura-Yone EW, Kengne AP, Tagne-Kamdem PE, Afane-Ze E. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005361.
- 29 Amaral AFS, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015;46:1104–1112.
- 30 O’Toole RF, Shukla SD, Walters EH. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberc Edinb Scotl* 2015;95:659–663.
- 31 Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2015;32:138–146.
- 32 Godoy MD, Mello FCQ, Lopes AJ, et al. The functional assessment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Care* 2012;57:1949–1954.
- 33 Karanth MS, Awad NT. Six Minute Walk Test: A tool for predicting mortality in chronic pulmonary diseases. *J Clin Diagn Res JCDR* 2017;11:OC34–OC38.
- 34 Ando M, Mori A, Esaki H, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest* 2003;123:1988–1995.
- 35 Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. *Eur Respir J* 2015;45(3):738–745.
- 36 O’Leary SM, Coleman MM, Chew WM, et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1430–1436.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS E PESQUISAS (ABEP). **Critério Brasil**, 2015. Disponível em: <<http://www.abep.org/criterio-brasil>>. Acesso em: 16 abr. 2018.

AKKARA, S. A. et al. Pulmonary tuberculosis: the day after. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 6, p.810-813, 1 jun. 2013. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0317>

AL-HAJJAJ, Mohammed S.. Predictive factors of poor lung function in cured tuberculosis patients. **Annals of Saudi Medicine**, Riyadh, v. 20, n. 5-6, p.493-494, set. 2000. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.493a>

AMARAL, André F. S. et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 46, n. 4, p.1104-1112, 25 jun. 2015. <https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>

AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 166, n. 1, p.111-117, jul. 2002. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.

BÁEZ-SALDAÑA, Renata et al. A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 11, e78926, 1 nov. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078926>

BYRNE, Anthony L. et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 32, p.138-146, mar. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>

CAPONE, Rafael Barcelos et al. Tomographic aspects of advanced active pulmonary tuberculosis and evaluation of sequelae following treatment. **Pulmonary Medicine**, Cairo, v. 2017, p.1-7, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9876768>

CHUSHKIN, Mikhail Ivanovich; OTS, Oleg Nikolayevich. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 43, n. 1, p.38-43, fev. 2017. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000053>

CRUZ, Rita de Cássia Santa et al. Tuberculose pulmonar: associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração da função pulmonar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n. 5, p.406-410, out. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000500012>

DHEDA, Keertan et al. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 192, n. 7, p.1201-1209, out. 2005. <https://doi.org/10.1086/444545>

DYE, Christopher. Global epidemiology of tuberculosis. **The Lancet**, New York, v. 367, n. 9514, p.938-940, mar. 2006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68384-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68384-0)

ENRIGHT, Paul L.; SHERRILL, Duane L. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 158, n. 5, p.1384-1387, nov. 1998. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.

FERRIS, B. G. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 118, p.1-120, 1978.

FRIEDEN, Thomas. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 85, n. 5, p.407-409, 1 maio 2007. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.038927>

GANDHI, Kalpesh; GUPTA, Sanjay; SINGLA, Rupak. Risk factors associated with development of pulmonary impairment after tuberculosis. **Indian Journal of Tuberculosis**, New Delhi, v. 63, n. 1, p.34-38, jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.01.006>

GOLD. **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2018. Disponível em:<<http://goldcopd.org>>. Acesso em: 16 abr. 2018.

HNIZDO, Eva; SINGH, Tanusha; CHURCHYARD, Gavin. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. **Thorax**, London, v. 55, n. 1, p.32-38, 1 jan. 2000. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.32>

JACOBSON, Karen R. Tuberculosis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 166, n. 3, ITC17, 7 fev. 2017. <https://doi.org/10.7326/AITC201702070>

JUNG, Jae-woo et al. Pulmonary impairment in tuberculosis survivors: the korean national health and nutrition examination survey 2008-2012. **Plos One**, San Francisco, v. 10, n. 10, e0141230, 23 out. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141230>

KIM, Hyae Young et al. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. **Radiographics**, Oak Brook, v. 21, n. 4, p.839-858, jul. 2001. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j106839>

KLIGERMAN, Seth J. et al. Mosaic Attenuation: Etiology, Methods of Differentiation, and Pitfalls. **Radiographics**, Oak Brook, v. 35, n. 5, p.1360-1380, set. 2015. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2015140308>.

LA MORA, I. Laniado de; MARTÍNEZ-OCEGUERA, D.; LANIADO-LABORÍN, R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 19, n. 7, p.808-810, 1 jul. 2015. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0983>

LEE, J. H.; CHANG, J. H. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. **Respiratory Medicine**, London, v. 97, n. 11, p.1237-1242, nov. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00255-5](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00255-5)

LEE, Ki Yeol et al. Spontaneously healed asymptomatic pulmonary tuberculosis. **Journal of Computer Assisted Tomography**, Hagerstown, v. 36, n. 5, p.528-533, 2012. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182606b8d>

LEE, K. S.; IM, J. G. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. **American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 164, n. 6, p.1361-1367, jun. 1995. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.164.6.7754873>.

LEE, Seung Heon et al. Longitudinal lung function decrease in subjects with spontaneous healed pulmonary tuberculosis. **Plos One**, San Francisco, v. 11, n. 10, e0164039, 5 out. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164039>

LEUNG, Chi C. et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 45, n. 3, p.738-745, 30 out. 2014. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00114214>

LEUNG, C. C. et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 29, n. 4, p.745-750, 24 jan. 2007. <https://doi.org/10.1183/09031936.00134706>

LEUNG, Chi C. et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 170, n. 9, p.1027-1033, nov. 2004. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-512OC>

LIN, Hsien-ho et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 180, n. 5, p.475-480, set. 2009. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0549OC>

LONG, Richard et al. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy. **Chest**, New York, v. 113, n. 4, p.933-943, abr. 1998. <https://doi.org/10.1378/chest.113.4.933>

LYON, Sarah M.; ROSSMAN, Milton D. Pulmonary tuberculosis. **Microbiology Spectrum**, Washington, v. 5, n. 1, p.1-13, 1 fev. 2017. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0032-2016>

MANDELL, Gerald L.; BENNET, John E.; DOLIN, Raphael. **Principles and Practice of Infectious Diseases**, 7ed. Churchill Livingstone: Philadelphia, 2010.

MEGHJI, Jamilah et al. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. **Plos One**, San Francisco, v. 11, n. 8, e0161176, 12 ago. 2016. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161176>

MILLER, M. R. et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 26, n. 2, p.319-338, 1 ago. 2005. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

MILLER, Thaddeus L. et al. Personal and societal health quality lost to tuberculosis. **Plos One**, San Francisco, v. 4, n. 4, e5080, 8 abr. 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005080>

NAHID, Payam et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of



Drug-Susceptible Tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 63, n. 7, p.147-195, 10 ago. 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw376>

NASR, Sonia Ben et al. Extended pulmonary tuberculosis and immunocompetence: causes and consequences. **La Tunisie Médicale**, Tunis, v. 93, n. 8, p.537-542, 2015.

NASO, F.C. di et al. Avaliação funcional em pacientes com sequela pulmonar de tuberculose. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Barcelona, v. 17, n. 5, p.216-221, set. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.06.010>

NGAHANE, Bertrand Hugo Mbatchou et al. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon. **Respiratory Medicine**, London, v. 114, p.67-71, maio 2016. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.007>

NIHUES, Simone de Sousa Elias et al. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p.492-497, set. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.06.005>

O'LEARY, Seónadh M. et al. Cigarette Smoking Impairs Human Pulmonary Immunity to Mycobacterium tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 190, n. 12, p.1430-1436, 15 dez. 2014. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1385OC>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Global Tuberculosis Report**, 2017. Disponível em: <[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)>. Acesso em: 16 abr. 2018.

O'TOOLE, Ronan F.; SHUKLA, Shakti D.; WALTERS, E. Haydn. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. **Tuberculosis**, Edinburgh, v. 95, n. 6, p.659-663, dez. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.08.005>

PANDA, Ananya et al. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in post-tubercular sequelae. **Lung India**, Mumbai, v. 33, n. 6, p.592-599, 2016. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.192871>

PASIPANODYA, Jotam G et al. Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden. **BMC Public Health**, London, v. 10, n. 1, p.1-10, 19 maio 2010. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-259>

PASIPANODYA, Jotam G. et al. Using the St. George Respiratory Questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. **Chest**, New York, v. 132, n. 5, p.1591-1598, nov. 2007. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0755>

PLIT, M.L. et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 12, n. 2, p.351-356, 1 ago. 1998.

RALPH, Anna P. et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 11, e80302, 29 nov. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080302>

RAMOS, Lucia Maria Macedo et al. Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 32, n. 1, p.43-47, fev. 2006. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000100010>

RODRIGO, T. et al. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 5, n. 5, p.432-440, 2001.

SILVA, C. Isabela S. et al. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 36, n. 1, p.99-123, fev. 2010. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>

SINGLA, Neeta et al. Post treatment sequelae of multi-drug resistant tuberculosis patients. **The Indian Journal of Tuberculosis**, New Delhi, v. 56, n. 4, p.206-212, out. 2009.

SNIDER, Gordon L. et al. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 103, n. 5, p.625-640, 1971.

VALLIÈRE, S. de; BARKER, R. D. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 8, n. 6, p.767-771, 2004.

VARGHA, G. Fifteen year follow-up of lung function in obstructive and non-obstructive pulmonary tuberculosis. **Acta Medica Hungarica**, Budapest, v. 40, n. 4, p.271-276, 1983.

VECINO, Mauricio et al. Evidence for chronic lung impairment in patients treated for pulmonary tuberculosis. **Journal of Infection and Public Health**, Oxford, v. 4, n. 5-6, p.244-252, nov. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2011.08.005>

WILLCOX, P.a.; FERGUSON, A.d.. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. **Respiratory Medicine**, London, v. 83, n. 3, p.195-198, maio 1989. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(89\)80031-9](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(89)80031-9)

ZUMLA, Alimuddin et al. Tuberculosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 8, p.745-755, 21 fev. 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1200894>

## 7. ANEXOS

### Anexo A: Parecer nº1.348.724 do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Repercussões Estruturais, Funcionais e Inflamatórias das Sequelas de Tuberculose Pulmonar

**Pesquisador:** Thulio Marquez Cunha

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 50277015.0.0000.5152

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.348.724

##### Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo: A tuberculose é uma importante causa de morbidade e mortalidade globalmente. Uma estimativa de 2013 calculou que existiram 9 milhões de casos novos e 1,5 milhões de mortes pela doença neste ano (Global Tuberculosis Report 2014. World Health Organization). O Brasil ocupa o 16o lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose (TB) no mundo. Estima-se uma prevalência de 50 milhões de infectados com cerca de 96.000 casos novos e 5.000 óbitos ocorrendo anualmente. Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (Sinan), a cada ano cerca de 80.000 casos novos são notificados (incidência de 40,8 por 100.000 habitantes), representando 35% da carga de TB da região das Américas (Epidemiol. Serv. Saúde v.19 n.3 Brasília set. 2010). No nosso meio, as formas clínicas observadas caracterizam-se por serem 60,7% pulmonares com baciloscopia positiva, 24,9% pulmonares sem confirmação bacteriológica e 14,4% extrapulmonares – pleurais e ganglionares periféricas, principalmente (Pulmão RJ 2005;14(4):310-314). Apesar do tratamento apropriado, estudos de longo seguimento têm mostrado que uma grande parcela dos casos de tuberculose pulmonar tratada apresenta evidências de disfunção permanente restritiva ou obstrutiva ao fluxo aéreo (Thorax 2000;55:32–38). Assim, a presença de lesões pulmonares residuais extensas pode ser um fator preditor de invalidez permanente por conta de insuficiência

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.348.724

respiratória secundária à destruição tecidual, cor pulmonale e predisposição a infecções oportunistas, com prejuízo para a qualidade de vida (Rev Port Pneumol. 2011;17(5):216-221). Em um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, foram identificadas lesões residuais radiográficas em 89,6% dos pacientes tratados de tuberculose pulmonar e disfunções respiratórias em 66,7% deles, alertando para o fato de que a assistência ao paciente com tuberculose pulmonar não deve se restringir apenas à cura bacilosscópica da doença (Rev Assoc Med Bras 2008; 54(5): 406-10). Além disso, o retardo no diagnóstico e no início do tratamento são fatores implicados na literatura em uma maior lesão no parênquima pulmonar e, conseqüentemente, na sua função pulmonar (Rev Chil Radiol. 2004;10:178-82; Am J Resp Crit Care Med.1997;156:1270-3; J Thorac Imaging 1990;5:46-63). Altet-Gómez et al. consideram que o atraso não deve exceder 30 dias, pois as alterações estruturais do parênquima são mais intensas e cuja reversão se torna mais difícil (Arch Bronconeumol. 2003;39:146-52). Porém, nos países em desenvolvimento como o Brasil, a literatura mostra que grande parte dos pacientes com tuberculose pulmonar iniciam o tratamento tardiamente (mais de 60 dias de doença), aumentando a morbidade da doença após a cura (Rev Assoc Med Bras 2008; 54(5): 406-10; PLOS ONE 2013;8(11):e78926). Neste sentido, um outro estudo comparou as alterações sequelares de pacientes com único tratamento de 6 meses de duração e pacientes tratados de tuberculose pulmonar multirresistente que finalizaram tratamento de maior duração; e demonstrou a existência de importantes limitações funcionais residuais em pacientes diagnosticados tardiamente, mais evidentes e graves quando ocorre falência no tratamento inicial e são necessários novos tratamentos para a cura (Rev Port Pneumol. 2011;17(5):216—221). Por outro lado, alguns trabalhos correlacionaram as alterações radiográficas e funcionais sequelares neste grupo de doentes e encontraram associação inversa e significativa entre o grau de anormalidades radiográficas e os valores espirométricos (CVF e VEF1) (PLOS ONE 2013;8(11):e78926; Rev Assoc Med Bras 2008;54(5):406-10; J Bras Pneumol. 2006;32(1)43-7). Entretanto, apesar da maior disponibilidade e acessibilidade da radiografia de tórax, sabe-se que a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax tem maior sensibilidade e especificidade na detecção das lesões pulmonares. Por isso, o raio-x de tórax pode subestimar a extensão das alterações sequelares na tuberculose pulmonar (CHEST 1998;113:933-43). Assim sendo, faltam estudos na literatura que correlacionem a extensão das alterações pulmonares residuais tuberculosas, através do uso da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, com as alterações funcionais destes pacientes. Da mesma forma, a literatura também carece de estudos que utilizem testes funcionais mais específicos (como a pletismografia, a capacidade de difusão do

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.348.724

monóxido de carbono e o teste de exercício cardiopulmonar), que avaliam de forma mais acurada o grau e o padrão de disfunção pulmonar, bem como a intolerância ao esforço físico nos pacientes curados de tuberculose pulmonar.

Considerando-se que a tuberculose pulmonar tem alto potencial para predispor lesões residuais mesmo após cura baciloscópica, com implicações na função pulmonar e na qualidade de vida, formulou-se a hipótese de que as provas de função pulmonar associada ao teste cardiopulmonar de exercício teriam forte correlação com as alterações clínicas e estruturais observadas após cura baciloscópica.

Será realizado levantamento dos pacientes com tuberculose pulmonar curada, através das fichas de notificação compulsória do município de Uberlândia dos anos de 2013, 2014 e 2015, e após seleção aleatória destas, os pacientes serão convocados por contato telefônico. Na primeira visita ao Ambulatório de Pneumologia da UFU, serão avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão do estudo, e os que se enquadrarem serão alocados para o estudo. Em seguida serão analisadas as seguintes variáveis destes sujeitos: 1)Dados clínicos e epidemiológicos; 2)Radiografia de tórax: com técnica padrão; 3)Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax: em inspiração máxima, com cortes contíguos reconstruídos em algoritmo padrão, sem contraste. As imagens serão analisadas por dois radiologistas, de forma individual, sem informações clinicofuncionais, e será utilizada uma escala quantitativa para graduar a extensão das anormalidades tomográficas pulmonares. 4)Provas de função pulmonar: 4.1)Espirometria: pré e pós-inalação de 400 g de salbutamol no sistema Clinical Pulmonary Function- Spirometry. Haverá calibração de fluxo e volume diariamente (seringa de três litros). Os indivíduos deverão completar pelo menos três manobras expiratórias forçadas e lentas aceitáveis, e pelo menos duas reproduzíveis, de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 4.2)Pletismografia, Resistências das Vias aéreas e Pressões Inspiratória e Expiratória Máximas: serão realizadas no sistema Elite Platinum DX (Medical Graphics Corporation-MGC, Minn. USA), de acordo com as recomendações padronizadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. O sistema será calibrado antes de cada exame. 4.3)Capacidade Pulmonar de Difusão do Monóxido de Carbono: também realizada no sistema Elite Platinum DX, aplicando-se a técnica de Krogh modificada. Pelo menos dois testes serão feitos, com resultados reproduzíveis considerados dentro de um limite máximo de 10% ou 3 ml CO/min/mmHg. 5)Capacidade de exercício: 5.1)Teste de exercício cardiopulmonar: será realizado em aparelho comercial, com calibração do módulo de análise de gases antes de cada teste, utilizando-se amostra gasosa de referência (21% de oxigênio

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLANDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.348.724

em balanço nitrogenado). Após a calibração, o indivíduo será instruído quanto às etapas do teste, como a elevação contínua da carga (incremental) e a cessação do exercício no esforço máximo. 5.2) Teste da caminhada dos seis minutos: será realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas pela American Thoracic Society (ATS). 6) Exames laboratoriais: serão colhidos por punção venosa preferencialmente na veia mediana da fossa cubital do membro superior (hemograma, estabilidade dos eritrócitos pelo teste de fragilidade osmótica, marcadores do estresse oxidativo e marcadores inflamatórios) e por punção arterial radial conforme diretriz específica sobre gasometria arterial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Fisiologia (gasometria arterial). 7) Qualidade de vida: utilizaremos os questionários SF36 (Short-Form Health Survey), o SGRQ (Saint George Respiratory Questionnaire) e o AQ20 (Airways Questionnaire 20) para avaliação da qualidade de vida e o Modified Medical Research Council (mMRC) para avaliação subjetiva da dispnéia. 8) Doppler da artéria oftálmica: usando técnica padrão será realizado nas duas órbitas e o valor médio considerado para análise. 9) Ultrassom do diafragma: será medida a espessura diafragmática no final da expiração e na inspiração máxima (três diferentes imagens para se encontrar a média). 10) Ecodopplercardiograma: será realizado de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography. 11) Variabilidade da frequência cardíaca: através de um cardiofrequencímetro Polar® por meio de um cinto elástico fixado no terço inferior do esterno (ao repouso supino com coleta e gravação dos iR-R durante 360 segundos). PARA MAIS INFORMAÇÕES, VIDE PROJETO DE PESQUISA ORIGINAL ANEXO.

**Critério de Inclusão:**

- Tuberculose pulmonar tratada por pelo menos seis meses e com cura confirmada através de baciloscopia do escarro e/ou cultura negativas, ou melhora clínica e radiológica após terapêutica empírica bem sucedida;
- Término do tratamento da tuberculose pulmonar há pelo menos um ano;
- Maiores de 18 anos;
- Aceitem participar voluntariamente do estudo e assinem o TCLE.

**Critério de Exclusão:**

- Incapacidade física de realizar as provas de função pulmonar e os testes que avaliam a capacidade de exercício;
- Doenças pulmonares preexistentes (ocupacionais, intersticiais, asma, DPOC, etc);
- Grávidas;
- Tuberculose pleural;
- Tuberculose pulmonar miliar;
- Indivíduos que a qualquer momento queiram retirar o TCLE.

### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Analisar as repercussões estruturais, funcionais e inflamatórias das sequelas de tuberculose pulmonar.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.348.724

**Objetivo Secundário:**

Criar um escore de graduação da extensão das anormalidades estruturais tomográficas em pacientes com tuberculose pulmonar curada e o correlacionar com os graus de alterações funcionais e de intolerância ao esforço físico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores:

**Riscos:**

- A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax submeterão os pacientes à baixa dose de radiação;
- Os testes de função pulmonar (espirometria, pletismografia, resistência das vias aéreas, pressões inspiratória e expiratória máximas, e capacidade de difusão do monóxido de carbono) trazem o desconforto de inspirações e expirações forçadas repetidas vezes e podem causar sensações desagradáveis em pessoas que têm medo de lugares fechados (claustrofobia);
- Os testes que analisam a capacidade de exercício (teste da caminhada dos seis minutos e teste de exercício cardiopulmonar) trazem um baixo risco de precipitar um evento cardiovascular (ocorrência de IAM ou morte = 1/10.000 testes de exercício); por isso serão realizados com acompanhamento de um médico e dois fisioterapeutas, em local equipado com material adequado para atender qualquer emergência cardiopulmonar (desfibrilador), incluindo equipamento de reanimação cardiopulmonar;
- Os exames laboratoriais submeterão os indivíduos a desconforto de picada de agulha e a pequenos riscos de complicações locais (hematoma, flebite, etc);
- Os exames ultrassonográficos (doppler da artéria oftálmica, ultrassom do diafragma e ecodopplercardiograma) não oferecem riscos significativos. Há, ainda, um risco de identificação dos pacientes e para minimizarmos este risco utilizamos códigos para identificá-los, ao invés de utilizar os nomes ou iniciais dos nomes.

**Benefícios:**

- A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax trarão informações úteis referentes às alterações anatômicas/estruturais sequelares da tuberculose pulmonar, e permitirão avaliar a extensão do acometimento pulmonar nesses pacientes, que frequentemente apresentam significativa morbidade como consequência destas.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLANDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.348.724

- Os testes de função pulmonar permitirão o conhecimento do grau e do tipo de disfunção respiratória apresentada por pacientes com tuberculose pulmonar curada.
- Os testes que analisam a capacidade de exercício vão trazer o benefício de se conhecer o impacto das sequelas da tuberculose pulmonar na capacidade de exercício dos sujeitos do estudo (intolerância ao esforço físico), bem como o mecanismo cardiopulmonar responsável pelas alterações.
- Os exames laboratoriais ajudarão a reconhecer marcadores inflamatórios e mecanismos biomoleculares envolvidos no processo de doença destes indivíduos; e a gasometria arterial permitirá reconhecer estados de hipóxia/hipercapnia associados, bem como situações de acidose/alcalose metabólicas.
- Os exames ultrassonográficos trarão informações valiosas ao reconhecer possíveis alterações associadas na resistência arterial periférica (doppler da artéria oftálmica), no músculo diafragmático (ultrassom do diafragma) e cardíacas (ecodopplercardiograma).

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O CEP/UFU considera o protocolo relevante. Os objetivos, justificativas e hipóteses estão bem delimitados. A avaliação dos riscos e benefícios estão em acordo com a resolução 466/12.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos estão corretos.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

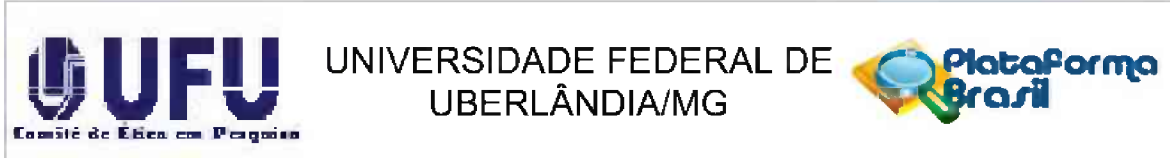
Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Janeiro de 2017.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Janeiro de 2018.

**OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.**

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLANDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br





Continuação do Parecer: 1.348.724

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 ) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo                     | Postagem   | Autor | Situação |
|----------------|-----------------------------|------------|-------|----------|
| Informações    | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P | 16/10/2015 |       | Aceito   |

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.348.724

|                                                           |                                                |                        |                         |        |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Básicas do Projeto                                        | ETO_605935.pdf                                 | 12:30:49               |                         | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | DECLARACAO_DA_INSTITUICAO_CO_PARTICIPANTE1.doc | 16/10/2015<br>12:29:01 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| Folha de Rosto                                            | FOLHA_DE_ROSTO1.doc                            | 16/10/2015<br>12:26:42 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.doc                                       | 16/10/2015<br>11:53:15 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_DE_PESQUISA.doc                        | 16/10/2015<br>11:49:55 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| Outros                                                    | Curriculo.docx                                 | 16/10/2015<br>11:42:48 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| Brochura Pesquisa                                         | ROTEIRO_DE_ENTREVISTA.doc                      | 15/10/2015<br>03:45:57 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | AUTORIZACAO_DA_INSTITUICAO_CO_PARTICIPANTE.doc | 15/10/2015<br>03:42:42 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | TERMO_DE_COMPROMISSO_DA_EQ_UIPE_EXECUTORA.doc  | 15/10/2015<br>03:38:20 | Thulio Marquez<br>Cunha | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

UBERLANDIA, 02 de Dezembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Sandra Terezinha de Farias Furtado**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLANDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

**Anexo B: Declaração da Instituição Coparticipante****DECLARAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**

Declaro estar ciente que o projeto de pesquisa **Repercussões Estruturais, Funcionais e Inflamatórias das Sequelas de Tuberculose Pulmonar** será avaliado por um Comitê de Ética e Pesquisa, concordar com o parecer ético emitido por este Comitê de Ética e Pesquisa, conhecer e cumprir as resoluções éticas brasileiras, em especial a resolução CNS 466/12.

Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo da infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar.

Autorizo os pesquisadores Thulio Marquez Cunha e Michelle Godoy Canazza Damian a realizarem as etapas de levantamento bibliográfico, seleção de pacientes, coleta de dados clínicos, laboratoriais, funcionais, de capacidade de exercício e de imagem, utilizando-se da infra-estrutura desta Instituição.

Uberlândia, 14 de outubro de 2015.



---

Dr. Orlando Cesar Mantese  
Diretor de Ensino e Pesquisa  
Hospital de Clínicas de Uberlândia

## 8. APÊNDICES

### Apêndice I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada Repercussões Estruturais, Funcionais e Inflamatórias das Sequelas de Tuberculose Pulmonar, sob a responsabilidade dos pesquisadores Thulio Marquez Cunha e Michelle Godoy Canazza Damian.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender as sequelas da tuberculose pulmonar e as suas consequências na qualidade de vida dos pacientes.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Michelle Godoy Canazza Damian em consulta no Setor de Ultrassonografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na sua participação você terá que passar por um exame físico (medidas da frequência cardíaca, da pressão arterial, da frequência respiratória, entre outras), terá que responder algumas perguntas (questionários sobre qualidade de vida e dados clínicos) e terá que realizar vários exames: exames laboratoriais (com coleta de sangue venoso e arterial), exames de imagem (raio-x de tórax, tomografia computadorizada de tórax, dopplerfluxometria da artéria oftálmica, ultrassom do diafragma e ecocardiograma) e exames funcionais, inclusive com avaliação da capacidade de exercício (espirometria, teste da caminhada dos seis minutos, teste de exercício cardiopulmonar, entre outros).

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em baixa dose de radiação ionizante (exames de raio-x e tomografia de tórax); e naqueles relacionados à coleta de sangue (ex.: hematoma de punção), que são quase nulos se realizado com técnica adequada e material descartável, como ocorrerá na pesquisa. Os testes que envolvem esforço físico serão executados com a presença de pelo menos três médicos, em ambiente hospitalar adequadamente equipado e, com avaliação intensiva da falta de ar e cansaço do paciente, a fim de também não oferecer risco significativo. Há, ainda, um risco mínimo de você ser identificado, uma vez que utilizamos códigos para identificar os pacientes, ao invés de utilizar os nomes ou iniciais dos nomes. Esse procedimento tem a finalidade de garantir que sua identidade não seja revelada e inviabilizar sua identificação por terceiros ou pesquisadores não atuantes no projeto. Além disso, a equipe do estudo manterá em sigilo todas as suas informações pessoais e seu histórico clínico. Todos os outros exames complementares são feitos por médicos especializados e não oferecem risco a você. Os benefícios consistem no melhor conhecimento das alterações estruturais e funcionais sequelares da tuberculose pulmonar, que pode guiar um tratamento mais efetivo e específico, e assim melhorar a qualidade de vida.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Michelle Godoy Canazza Damian, no Setor de Radiologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Av. Pará, 1720, Campus Umuarama – Uberlândia – MG, Brasil, CEP: 38405-320, Fone: 32182175. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, ..... de ..... de 20.....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

**Apêndice II: Formulário de coleta de dados**

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Prontuário:** \_\_\_\_\_ **Telefone:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** ( ) m ( ) f **Data de nasc.:** \_\_\_\_\_ **Profissão:** \_\_\_\_\_

**Cor** ( ) negro ( ) pardo ( ) branco ( ) amarelo

**Educação (anos de estudo):** \_\_\_\_\_

**Apresentação do quadro:**

**Tempo de duração dos sintomas (tosse produtiva, febre, emagrecimento):** \_\_\_\_\_

( ) < 30 dias ( ) 30 a 60 dias ( ) > 60 dias

**Diagnóstico:** \_\_\_\_\_

( ) Cultura positiva ( ) Baciloscopia positiva ( ) Empírico

**Duração total do tratamento:** \_\_\_\_\_

( ) 6 meses ( ) 6 a 9 meses ( ) > 9 meses

**Medicações utilizadas:** \_\_\_\_\_

**Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento:** \_\_\_\_\_

**Tempo de cura (data de término do tto):** \_\_\_\_\_

**Tratamento prévio para Tuberculose?** ( ) Sim ( ) Não

Se sim: número de episódios - \_\_\_\_ . Tto (tempo e medicações)- \_\_\_\_\_

Curou? \_\_\_\_\_

**Exposições ocupacionais significativas?** ( ) Sim ( ) Não **Quanto tempo ?** \_\_\_\_\_

**Trabalhos realizados?** \_\_\_\_\_

**Tabagismo:**

( ) Fumante: \_\_\_\_\_ maços por dia, há \_\_\_\_\_ anos

( ) Ex-fumante: parou há \_\_\_\_\_ anos. Fumava \_\_\_\_\_ maços por dia, durante \_\_\_\_\_ anos

( ) Não fumante

**Consumo de Álcool:** \_\_\_\_\_

( ) Não ( ) Menos que 20g/dia ( ) Mais que 20g/dia

**Outras doenças:**

( ) HIV ( ) DPOC ( ) Asma ( ) HAS ( ) DM

Outras: \_\_\_\_\_

Medicamentos de uso regular: \_\_\_\_\_

**Exame Físico atual**

Peso: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_ PA: \_\_\_\_ FC: \_\_\_\_ FR: \_\_\_\_ CA: \_\_\_\_ CQ: \_\_\_\_ ICQ: \_\_\_\_

Escala de dispneia MRC (0,1,2,3,4): \_\_\_\_\_

Outros sintomas atuais: \_\_\_\_\_

Tosse (seca/produziva/aspecto da secreção/hemoptoicos/horário preferencial): \_\_\_\_\_

Broncoespasmo: \_\_\_\_\_

Extensão de anormalidades radiográficas: arquivo \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_ 2) \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_ 4) \_\_\_\_\_

Extensão de anormalidades tomográficas: arquivo \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_ 2) \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_ 4) \_\_\_\_\_

**Espirometria: pré/pós broncodilatador**

VEF1: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

CVF: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

CVL: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

VEF1/CVF: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

VEF1/CVL: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

FEF25-75%: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Teste da caminhada dos seis minutos:**

Medicações tomadas antes do teste (dosagem): \_\_\_\_\_

Oxigênio suplementar: \_\_\_\_\_ Fluxo e tipo: \_\_\_\_\_

|        | Tempo | FC | Dispneia | Fadiga | SO2 |
|--------|-------|----|----------|--------|-----|
| Início |       |    |          |        |     |
| Fim    |       |    |          |        |     |

Parou ou pausou antes de 6 minutos? \_\_\_\_\_

Razão: \_\_\_\_\_

Outros sintomas no final do exercício: \_\_\_\_\_

(angina, dor nos mmii, tontura, etc).

Número de voltas: \_\_\_\_\_ + Diferença caminhada: \_\_\_\_\_

Distância total percorrida: \_\_\_\_\_

Distância predita: \_\_\_\_\_ Percentagem predita: \_\_\_\_\_

Comentários: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_