

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Amanda Reis Guimarães

DISSERTAÇÃO:
**Doença pulmonar pós-tuberculose em uma coorte de pacientes de um hospital
universitário brasileiro.**

Porto Alegre,
2023

Amanda Reis Guimarães

**Doença pulmonar pós-tuberculose em uma coorte de pacientes de um hospital
universitário brasileiro.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Denise Rossato Silva

Porto Alegre,
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Reis Guimarães, Amanda
Doença pulmonar pós-tuberculose em uma coorte de
pacientes de um hospital universitário brasileiro. /
Amanda Reis Guimarães. -- 2023.
54 f.
Orientadora: Denise Rossato Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose resistente a
múltiplos medicamentos. 3. Espirometria. 4.
Reabilitação. I. Rossato Silva, Denise, orient. II.
Título.

Para minhas avós e maiores saudades,
Ivete Maria Sanson Guimarães e Therezinha Reis (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a. Denise Rossato Silva, pela oportunidade e por todos os ensinamentos durante esses anos de convivência, especialmente pela dedicação, paciência e auxílio para que essa etapa fosse concluída com sucesso e da forma mais leve possível.

Aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul por todo o aprendizado durante o período do Mestrado. Estendo também esse agradecimento a todos os professores e médicos contratados do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os quais, mesmo sem impacto direto no desenvolvimento dessa Dissertação, foram essenciais para o meu desenvolvimento na área das Ciências Pneumológicas.

E, por fim, meu maior agradecimento àqueles que são as pessoas mais importantes da minha vida e minhas maiores inspirações: meus pais, Liciane Maria Reis Guimarães e Taiguara Fernando Guimarães, e meu irmão, Fernando Reis Guimarães, por terem me apoiado em todas as fases da minha formação, compreenderem as ausências que foram necessárias para que eu atingisse esse objetivo e me darem todo o suporte necessário para que eu sempre corresse atrás dos meus sonhos.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 17 |
| 2.1 | TUBERCULOSE | 17 |
| 2.1.1 | Definições | 17 |
| 2.1.2 | Epidemiologia | 18 |
| 2.1.2.1 | <i>Epidemiologia no Mundo</i> | 18 |
| 2.1.2.2 | <i>Epidemiologia no Brasil</i> | 19 |
| 2.1.2.3 | <i>Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre</i> | 20 |
| 2.1.3 | Patogênese | 21 |
| 2.1.4 | Diagnóstico de Tuberculose | 24 |
| 2.1.4.1 | <i>Sinais e sintomas</i> | 24 |
| 2.1.4.2 | <i>Diagnóstico Radiológico</i> | 26 |
| 2.1.4.3 | <i>Diagnóstico microbiológico</i> | 28 |
| | 2.1.4.3.1 <i>Baciloscopia</i> | 28 |
| | 2.1.4.3.2 <i>Cultura</i> | 29 |
| | 2.1.4.3.3 <i>Testes moleculares</i> | 30 |
| 2.1.4.4 | <i>Diagnóstico histopatológico</i> | 31 |
| 2.1.5 | Tratamento de Tuberculose | 32 |
| 2.1.6 | Sequelas de Tuberculose | 33 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 37 |
| 4 | OBJETIVOS | 37 |
| 4.1 | OBJETIVO GERAL | 37 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 38 |
| | REFERÊNCIAS | 39 |
| 5 | ARTIGO | 44 |
| 6 | CONCLUSÃO | 56 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 56 |
| | ANEXO – CARTA DE APROVAÇÃO NO CÔMITE DE ÉTICA E PESQUISA | 58 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|--|
| BAAR | Bacilo álcool-ácido resistente |
| BK | Bacilo de Koch |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| E | Etambutol |
| H | Isoniazida |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| ILTB | Infecção latente por tuberculose |
| MTB | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PVHIV | Pessoas vivendo com HIV |
| R | Rifampicina |
| RP | Reabilitação pulmonar |
| RX | Radiografia |
| SPTB | Sequelas pulmonares de tuberculose |
| TB | Tuberculose |
| TB-MDR | Tuberculose multirresistente |
| TB-pré-XDR | Tuberculose com pré resistência extensiva a drogas |
| TB-RH | Tuberculose resistente à isoniazida |
| TB-RR | Tuberculose resistente à rifampicina |
| TB-XDR | Tuberculose com resistência extensiva a drogas |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TRM-TB | Teste rápido molecular para Tuberculose |
| Z | Pirazinamida |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para os casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos..... | 31 |
|---|----|

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Alterações radiológicas mais frequentes na Tuberculose Pulmonar | 27 |
| Quadro 2 – Sequelas de Tuberculose..... | 34 |

RESUMO

Introdução: Apesar do término do tratamento e de critérios microbiológicos de cura, pacientes com tuberculose pulmonar podem apresentar sequelas crônicas, incluindo declínio da função pulmonar, alterações radiológicas, limitação de atividades diárias e redução da qualidade de vida. No entanto, a prevalência, gravidade, tipo de dano e prognóstico dessas sequelas ainda não são claros. O objetivo do presente estudo é avaliar a função pulmonar em uma coorte de pacientes com história de tuberculose pulmonar no Brasil, bem como o declínio da função pulmonar ao longo do tempo. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva. Pacientes > 18 anos, com tuberculose pulmonar com confirmação microbiológica, foram avaliados imediatamente após o término do tratamento e novamente ao final do acompanhamento ambulatorial (média de $8,3 \pm 4,9$ anos). Nos dois momentos, foram avaliados resultados dos testes de função pulmonar, do teste de caminhada de seis minutos e da gasometria arterial, além de características demográficas, sintomas e alterações radiológicas. **Resultados:** Foram incluídos 114 pacientes. Ao término do tratamento, distúrbio ventilatório obstrutivo foi o padrão ventilatório mais frequente, presente em 58 pacientes (50,9%). Dispneia estava presente em 96 pacientes (84,2%). Ao final do acompanhamento, quase todos os parâmetros de função pulmonar se deterioraram ao longo do tempo. **Conclusões:** Sequelas pulmonares são frequentes após o término do tratamento em casos de tuberculose pulmonar, podendo ocorrer progressivo declínio da função pulmonar mesmo naqueles que preenchem critério de cura microbiológica. Pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar devem ser avaliados ao término do tratamento o quanto antes e, caso se estabeleça o diagnóstico de sequelas pulmonares da tuberculose, é preciso tratá-los e oferecer-lhes reabilitação pulmonar, pois há evidências de que ela é eficaz nesses pacientes.

Palavras-chave: Tuberculose; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Espirometria; Reabilitação.

ABSTRACT

Introduction: Despite finishing the treatment with a bacteriologically confirmed cure, a number of patients with pulmonary tuberculosis will have tuberculosis sequelae, with loss of lung function and chronic respiratory symptoms as well as decreased exercise capacity and quality of life. However, the frequency and severity of post-tuberculosis lung disease, as well as the type of damage, severity and prognosis is not clear. Therefore, the objective of the present study was to evaluate lung function in a cohort of patients with a history of pulmonary tuberculosis in Brazil, as well as to evaluate the decline in lung function over time. **Methods:** Retrospective cohort study. Patients with 18 years or older, with a history of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis, were evaluated right after the end of tuberculosis treatment and at the end of the follow-up period (mean 8.3 ± 4.9 years). We retrospectively reviewed pulmonary function test results, six-minute walk test results, and arterial blood gas results at these two different time points. We also collected demographic data, about symptoms and radiological abnormalities. **Results:** 114 patients were included in the analysis. At the end of tuberculosis treatment, 58 patients (50,9%) had obstructive ventilatory pattern. Dyspnea was present in 96 patients (84,2%). At the end of the follow-up, almost all functional parameters deteriorated over time. **Conclusions:** Post-tuberculosis lung disease is frequent and progressive decline of lung function presents even in cases with a bacteriologically confirmed cure. At the end of tuberculosis treatment, patients should be evaluated as early as possible and, if they present with signs of post-tuberculosis lung disease, they should be managed and offered pulmonary rehabilitation because there is evidence that it is effective in these patients.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; Spirometry; Rehabilitation.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente um quarto da população global é infectada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* e estima-se que 10,6 milhões de pessoas desenvolveram a doença apenas no ano de 2021, com 1,6 milhões de mortes estimadas no mundo. (1) A doença, no entanto, ainda é subnotificada e a pandemia por COVID-19 impactou ainda mais o controle e as notificações de TB. (2,3) O número de casos recém-diagnosticados caiu de 7,1 milhões em 2019 para 5,8 milhões em 2020 e 6,4 milhões em 2021. Além disso, houve uma redução de 11% no número de pessoas que receberam tratamento para TB resistente à rifampicina (TB-RR) ou TB multirresistente (TB-MDR), de 181.533 em 2019 para 161.746 casos em 2021, e do número de pessoas que receberam tratamento preventivo da TB, de 3,6 milhões em 2019 para 3,5 milhões em 2021. (1)

A TB afeta predominantemente os pulmões e muitos pacientes, não obstante a cura confirmada bacteriologicamente, terão sequelas da doença, com perda da função pulmonar e sintomas respiratórios crônicos, além de diminuição da capacidade de exercício e da qualidade de vida. (4–10) A prevalência descrita de sequelas pulmonares da tuberculose (SPTB) varia muito, de 18% a 87%, dependendo da população estudada e dos testes de função pulmonar realizados. (11)

A *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares) publicou recentemente um documento central sobre a importância da avaliação clínica das SPTB o mais rápido possível após o término do tratamento da TB. (12) De acordo com o documento, uma das principais prioridades de pesquisa é descrever a frequência e gravidade das SPTB em diferentes populações. (12) De fato, embora haja evidências de que a TB deteriora a função pulmonar, (4–8) as evidências a respeito do tipo de dano, da gravidade das SPTB e do prognóstico dos pacientes não são claras.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a função pulmonar e o declínio dessa ao longo do tempo em uma coorte de pacientes com história de TB pulmonar em acompanhamento em um hospital universitário brasileiro, além de comparar o observado com diferentes coortes no mundo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TUBERCULOSE

2.1.1 Definições

A TB é uma doença infectocontagiosa antiga, com evidências demonstrando presença de infecção em humanos há milhares de anos, e que persiste sendo uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. (1,13) Causada por bacilos integrantes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), a TB é transmitida de indivíduo para indivíduo através da via aérea, após inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de doentes com TB pulmonar ou laríngea ativa. (14)

Pessoas infectadas com MTB podem desenvolver sintomas de doença ativa ou permanecer assintomáticos, sem evidência clínica de doença (infecção latente por tuberculose [ILTb]). A doença ativa pode se desenvolver logo após o primeiro contato com o MTB (TB primária) ou anos após a exposição inicial, por reativação do MTB latente ou nova exposição (TB pós primária). O principal sítio de acometimento naqueles que desenvolvem sintomas são os pulmões (TB pulmonar), porém a TB também pode afetar diversos outros órgãos e sistemas (TB extrapulmonar). (14)

O tratamento padrão da TB envolve uma combinação de diferentes drogas, incluindo na maioria dos casos rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E). Nas últimas duas décadas, no entanto, houve a emergência de cepas resistentes ao tratamento convencional. Neste contexto, a TB também pode ser classificada como TB-RR, quando há resistência apenas à R, droga mais eficaz do esquema de primeira linha; TB-RH, quando há resistência apenas à H; TB-MDR, quando as cepas apresentam resistência à R e H; TB-pré-XDR, quando apresenta resistência à R, associada à qualquer fluorquinolona e à bedaquilina e/ou linezolida; e TB com resistência extensiva a drogas (TB-XDR), quando apresenta resistência à rifampicina e isoniazida associada à resistência à fluoroquinolonas e aos injetáveis de segunda linha (como amicacina, canamicina ou capreomicina). (1,14,15)

2.1.2 Epidemiologia

2.1.2.1 *Epidemiologia no Mundo*

A TB é uma das doenças mais prevalentes do mundo e, até o início da pandemia pelo COVID-19, também era considerada a principal causa global de óbito ocasionada por um único agente infeccioso. (1) Estima-se que aproximadamente um quarto da população mundial seja infectada pelo MTB e que, destes, 5-10% irão desenvolver doença ativa durante sua vida, com predomínio de casos em adultos do sexo masculino. (1,16)

Segundo a OMS, em 2021 foram diagnosticados 10,6 milhões de novos casos de TB no mundo, com uma taxa de incidência de 134 casos/100.000 habitantes, o que representa um aumento de 3,6% em comparação ao ano anterior. Estes dados vão contra a tendência de queda de 2% ao ano reportada durante as duas últimas décadas e estão em parte associados ao impacto da pandemia por COVID-19 no controle da TB, dificultando o acesso a diagnóstico e tratamento e consequentemente resultando em um maior número de transmissão comunitária, novos casos, subnotificação e óbitos. No período de 2019 a 2021 houve aumento do número de mortes devido a TB, diferente do declínio observado de 2005 a 2019. A OMS estima que, em 2021, ocorreram 1,4 milhões de óbitos por TB em pacientes não portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e 187 mil óbitos em pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), totalizando aproximadamente 1,6 milhões de óbitos pela doença. (1)

Outra preocupação relevante é a emergência, nas últimas duas décadas, de cepas resistentes ao tratamento padrão. Em 2021, 450 mil novos casos de TB-RR e TB-MDR foram diagnosticados, o que representa 3% dos casos incidentes de TB. (1) TB-MDR e TB-XDR já foram reportadas em pelo menos 127 e 105 países, respectivamente. (15)

A distribuição global de TB não é, no entanto, homogênea. Aproximadamente 95% dos casos de TB ocorrem em países em desenvolvimento, onde há limitação de recursos para diagnóstico e tratamento adequados, e existe forte relação entre indicadores sociodemográficos como renda média *per capita* e desnutrição com a taxa de incidência de TB. (1,15) A OMS estima que oito países são responsáveis por mais de dois-terços do total de casos de TB no mundo: Índia (28%), Indonésia (9,2%), China (7,4%), Filipinas (7,0%), Paquistão (5,8%), Nigéria (4,4%), Bangladesh (3,6%) e a

República Democrática do Congo (2,9%). Além disso, 42% dos casos de TB-RR e TB-MDR no mundo em 2021 foram diagnosticados em três países: Índia (26%), Federação Russa (8,5%) e Paquistão (7,9%). (1)

Frente a este contexto, entre as estratégias de controle da doença estabelecidas pela OMS encontra-se a definição de listas de países prioritários, classificados como possuindo a maior carga de doença no mundo, o maior número de casos de coinfeção TB-HIV e o maior número de casos de TB-RR/TB-MDR. Cada lista inclui 30 países, sendo 20 desses aqueles que possuem o maior número absoluto de casos e 10 desses aqueles com maior coeficiente de incidência de doença. Atualmente, 49 países são considerados prioritários para a abordagem de TB pela OMS e o Brasil encontra-se em duas dessas listas (carga de doença e coinfeção TB-HIV). (1,14)

2.1.2.2 *Epidemiologia no Brasil*

O Brasil ocupa a 20ª posição na lista de prioridades para a abordagem de TB da OMS em relação aos países com a maior carga de TB no mundo e a 19ª posição no que se refere ao maior número de casos de coinfeção TB-HIV. (14)

Assim como em outros lugares do mundo, o predomínio de casos ocorre em pessoas do sexo masculino (70,1% dos casos), exceto na faixa etária entre 10 a 14 anos. Observa-se também, no Brasil, incidências diferentes de acordo com a raça e cor avaliada: pessoas autodeclaradas pretas ou pardas apresentam incidência crescente no período de 2012 a 2021 (de 61,9% a 69%), enquanto o percentual de novos casos em pessoas brancas segue em declínio (de 35,9% em 2012 para 28,9% em 2021) e, em pessoas amarelas ou indígenas, constante (em torno de 2,1% no período). (17)

Apesar de ser um país priorizado para implementação de estratégias de controle da doença pela OMS, houve um aumento no coeficiente de incidência global de TB no país entre os anos de 2016 e 2019, chegando a 35,0 casos por 100.000 habitantes em 2019, contrastando com um período anterior de queda constante entre 2012 e 2015. (16)

Durante a pandemia de COVID-19, em 2020 e 2021, o país voltou a observar uma redução na incidência de TB. Em 2021, por exemplo, foram notificados 68.271 casos novos de TB no Brasil, representando um coeficiente de incidência de 32,0

casos por 100.000 habitantes. No entanto, essa redução pode ser atribuída à queda de notificações da doença associada aos impactos da pandemia por COVID-19 nos serviços e sistemas de saúde brasileiros. O total de casos de TB notificados (incluindo casos novos e retratamentos) em 2021 e em 2020 (82.680 e 83.741, respectivamente) também foram menores em comparação com o ano de 2019 (92.208). (17)

O coeficiente de mortalidade, por outro lado, permanece estável desde 2010, variando de 2,1 a 2,3 óbitos por 100.000 habitantes. (16) Em 2020 foram registrados 4.543 óbitos, correspondendo a 2,1 óbitos por 100 mil habitantes. Nesse mesmo ano, 68,4% dos casos novos de TB pulmonar confirmados por critérios laboratoriais foram considerados curados após o tratamento, o que representa uma queda de 6,8% em comparação com 2019; por outro lado, 12,9% dos casos foram encerrados por abandono de tratamento, traduzindo um aumento de 4,0% em comparação com o ano anterior. (17)

Os cinco estados com maior coeficiente de incidência de TB em 2021 foram o Amazonas (71,3 por 100.000 habitantes), Rio de Janeiro (67,4), Roraima (54,6), Acre (50,3) e Pernambuco (45,9). Já em relação ao coeficiente de mortalidade em 2020, os cinco estados são o Mato Grosso (2,2 por 100.000 habitantes), Roraima (2,2), Rio Grande do Norte (2,2), Rio Grande do Sul (2,4) e Mato Grosso do Sul (2,6). (17)

2.1.2.3 *Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre*

Em 2021, o Rio Grande do Sul ocupou o sétimo lugar entre os estados com maiores coeficientes de incidência no país, com um total 4769 novos casos notificados, correspondendo a um coeficiente de incidência de 41,6 casos por 100.000 habitantes notificados. Além disso, o estado também ocupa quarto lugar entre os estados com maior coeficiente de mortalidade (2,5 óbitos por 100.000 habitantes em 2020, totalizando 282 óbitos registrados) e o segundo lugar entre os estados com as maiores proporções de coinfeção TB-HIV registradas (14,9% dos casos em 2021). A proporção de cura de novos casos de TB pulmonar no estado em 2020 foi de 58,0% e o percentual de abandono de 13,3%. (17,18)

As regiões de Belas Praias, Bons Ventos, Vale do Caí/Região Metropolitana, Carbonífera/Costa Doce, Capital/Vale Gravataí, Sul e Campos de Cima da Serra são as regiões que concentraram o maior número de novos casos notificados em 2021,

todas com coeficientes de incidência acima da média do estado. Em relação à mortalidade, as regiões de Verdes Campos e Capital/Vale Gravataí foram as únicas que registraram coeficiente de mortalidade maior que 2,5 por 100.000 habitantes. A região da Capital/Vale Gravataí também apresenta uma das maiores proporções de coinfeção por HIV (19,9%), atrás apenas da região da Fronteira Noroeste (25,0% dos casos). (18)

A capital do estado, Porto Alegre, integrante da região de saúde Capital/Vale Gravataí, é uma cidade chave no enfrentamento à TB no Rio Grande do Sul, pois apresenta alguns dos piores índices em todo o estado. Em 2021, o coeficiente de incidência na cidade foi de 87 por 100.000 habitantes (totalizando 1224 casos novos registrados neste ano), com uma taxa de óbito de casos novos de TB de 10%, um coeficiente de mortalidade por TB de 3,4 óbitos por 100.000 habitantes e um percentual de coinfeção por HIV de 21%. A taxa de cura em Porto Alegre em 2020 foi de 50%, enquanto a de abandono de tratamento foi de 34%, valores muito aquém do considerado esperado de acordo com a pactuação do Ministério da Saúde (85% e menos que 5%, respectivamente). (19)

2.1.3 Patogênese

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* compreende sete diferentes espécies de micobactérias com potencial para causar TB: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi*, *M. caprae* e *M. tuberculosis*, sendo a última a espécie mais importante associada ao desenvolvimento de TB. (14)

O *M. tuberculosis* foi descrito pela primeira vez em 1882 por Robert Koch, motivo pelo qual também é conhecido como Bacilo de Koch (BK). (13) Trata-se de um organismo aeróbico obrigatório, caracterizado como um bacilo fino, ligeiramente curvo e cujas dimensões variam de 0,5 a 3 µm. O BK é imóvel, não encapsulado e não forma esporos. Assim como outras micobactérias, apresenta como característica marcante uma parede celular rica em lipídios, como os ácidos micólicos e arabinogalactano. Esse achado a torna pouco permeável, não permitindo que seja facilmente corada pelos métodos tradicionais de coloração de Gram, sendo necessárias colorações especiais como a coloração Ziehl-Neelsen. Após a coloração, a remoção do corante é extremamente difícil, mesmo com uso de álcool-ácido, motivo pelo qual o BK também é descrito como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). Além disso, a parede

espessa rica em lipídios também tem papel importante na patogênese da doença, pois dificulta a penetração de diferentes classes de antimicrobianos e a ação de macrófagos, facilitando a sobrevivência do microrganismo no interior destas células. (14,20)

De forma simplificada, pode-se descrever que, durante a transmissão, infecção e desenvolvimento de doença, ocorre uma cascata de seis eventos: 1) a presença de um caso fonte de TB; 2) a geração de partículas infecciosas pelo caso fonte; 3) a sobrevivência destas partículas no ar; 4) a inalação das mesmas por um indivíduo suscetível; 5) a possibilidade do indivíduo suscetível ser infectado; 6) o potencial do indivíduo de desenvolver TB. (21)

O MTB é transmitido de pessoa para pessoa através da via aérea, após exalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de doentes com TB pulmonar ou laríngea ativa e inalação dos mesmos por indivíduos suscetíveis. (14,15) As gotículas exaladas (gotículas de Pflüger), ao atingir o ar ambiente, tornam-se secas e apresentam redução de seu diâmetro, formando partículas menores que 5-10 μm de diâmetro; estas partículas contêm um a dois bacilos (núcleos de Wells) e podem permanecer em suspensão no ar por longos períodos. Devido ao seu pequeno tamanho, após inalação pela via aérea superior tais partículas são facilmente transportadas pela via aérea inferior e árvore brônquica, podendo alcançar os alvéolos e iniciar então o processo patológico. (14,21) Estima-se que a infecção ocorra em cerca de 30% dos indivíduos saudáveis expostos ao MTB. (14)

Além de fatores relacionados ao MTB em si, como a virulência de acordo com a cepa, também são importantes para a transmissão e infecção fatores relacionados ao paciente-fonte e o ambiente de exposição. A infectividade, por exemplo, é maior em pacientes que apresentam escarro positivo para BAAR (chamados de bacilíferos), quando em comparação com aqueles com baciloscopia de escarro negativa. Nesses casos, mesmo que o teste rápido molecular para TB (TRM-TB) ou cultura sejam positivos, o risco de infecção é menor. Estima-se que um paciente bacilífero infecte entre 10 a 15 pessoas por ano e o grau da infectividade aumenta de acordo com o aumento da positividade do escarro. (15,16,21)

Como os pacientes com baciloscopia positiva geralmente apresentam-se com a forma pulmonar cavitária, o achado radiológico de cavitação pulmonar também é associado a maior taxa de transmissão e infecção. Por outro lado, sabe-se que crianças com TB pulmonar em geral tem baciloscopia negativa e que pacientes-fonte

imunossupressos por HIV não costumam apresentar a forma cavitária da doença, tendo ambos, por tanto, menor infectividade. Pacientes-fonte com cultura de escarro negativa ou que não apresentem a forma pulmonar e/ou laringea também não apresentam infectividade. (14,15,21)

Para a transmissão e infecção, o ambiente também tem importante papel. Sabe-se que o MTB apresenta sensibilidade à luz solar e que a circulação de ar leva a dispersão de partículas potencialmente infectantes. Portanto, a exposição do contactante ao paciente-fonte em ambientes pequenos, escuros e mal ventilados está associada a maior risco de transmissão. Além disso, períodos prolongados de contato com o paciente-fonte também estão associados a mais risco de transmissão. (14,15,21) Neste contexto, sabe-se que contatos próximos de pacientes com TB, especialmente casos bacilíferos, tem maior risco de infecção; em países de baixa e média renda, por exemplo, a prevalência de infecção por MTB entre contactantes domiciliares descrita é de 51,5%. (22)

Após o contato com uma exposição-fonte, o desenvolvimento da doença ou não é dependente de características do microrganismo, do hospedeiro e da relação entre estes. (15) Em até 90% dos hospedeiros imunocompetentes infectados, ocorre ou a eliminação do MTB ou a contenção do microrganismo em um estado latente e sem evidência de doença ou transmissibilidade, a chamada ILTB. (23–26)

Ao ser inalado, o MTB atinge os alvéolos e é fagocitado por macrófagos alveolares, os quais iniciarão uma cascata de resposta do sistema imune inato que pode culminar com a eliminação do microrganismo. Em outros casos, no entanto, há escape do MTB ao sistema imune inato, com replicação intracelular e disseminação hematogênica e para linfonodos regionais. Após algumas semanas, ocorre a ativação de células dendríticas e produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral α , com posterior recrutamento de monócitos e linfócitos para os sítios infectados, dando início à resposta imune celular e adaptativa, que envolve a presença de linfócitos T CD4+ e interferon-gama, entre outros. (20,23) Em pessoas com a imunidade celular preservada, coleções de células T, células dendríticas e macrófagos ativados levam a formação de granulomas, os quais permitirão a contenção da proliferação e disseminação do MTB, o que, em um primeiro momento, evita a progressão para TB doença, apesar da permanência de um pequeno número de bacilos viáveis no interior do granuloma. (15,20,23)

Estima-se que, entre os infectados, cerca de 10% evoluam com TB, sendo que 5% não conseguem conter a proliferação dos bacilos e desenvolvem a doença logo após a primo-infecção (TB primária). A TB primária ocorre mais comumente em crianças e em pacientes com doenças imunossupressoras, caracterizando-se como doença potencialmente grave, mas com baixo poder de transmissibilidade. (14)

Outros 5% dos infectados, apesar de inicialmente conterem a disseminação do MTB, desenvolverão a doença ativa ao longo da vida (TB pós-primária ou TB secundária). (14,26) O risco de adoecimento depende de fatores endógenos, sendo que a integridade do sistema imune é considerada um fator fundamental para evitar a reativação do bacilo. (14) Entre os fatores de risco para a progressão do estágio latente (ILTB) para doença ativa estão a infecção por HIV, diabetes mellitus não controlada, transplante, uso de drogas imunossupressoras (como corticosteroides, quimioterápicos ou antifator de necrose tumoral), tabagismo e outras comorbidades pulmonares. (14,15,23) Extremos de idade, como indivíduos com menos de dois ou mais de 60 anos de idade, também apresentam maior risco para o desenvolvimento da doença. A evolução para TB ativa ocorre mais frequentemente nos primeiros dois anos após a exposição, porém pode ocorrer em qualquer estágio de vida. Além disso, a doença também acontecer após uma nova exposição. (14)

2.1.4 Diagnóstico de Tuberculose

2.1.4.1 Sinais e sintomas

A TB pode acometer diferentes órgãos e sistemas e, portanto, frequentemente apresenta-se através de sinais e sintomas constitucionais e sistêmicos, como febre, perda ponderal, anorexia, adinamia e sudorese noturna, os quais geralmente apresentam curso insidioso e lenta progressão. (27) No entanto, manifestações clínicas mais específicas podem ocorrer na dependência dos locais acometidos (como TB pulmonar, TB pleural, TB ganglionar, TB meningoencefálica, TB pericárdica, TB óssea, TB intestinal ou TB genitourinária). (14–16) A natureza e intensidade dos sintomas também é dependente da idade, *status* imunológico do indivíduo acometido, momento de desenvolvimento da doença (se TB primária ou pós-primária) e associação de outras comorbidades. (27)

Como a forma pulmonar é a mais frequente, correspondendo a até 85% dos casos de TB, os sintomas respiratórios são importantes para a suspeição clínica e podem incluir tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise. (16,27)

Dispneia costuma ocorrer em casos mais avançados, traduzindo extenso acometimento do parênquima pulmonar, o que pode se traduzir em insuficiência respiratória aguda. A hemoptise pode ser de pequena a grande monta e inclusive fatal, sendo uma consequência de desenvolvimento de bronquiectasias pela TB, ruptura de aneurisma de Rasmussen, coinfeção bacteriana ou fúngica ou erosão de broncolitíase. Dor torácica, geralmente pleurítica, pode traduzir inflamação da pleura subjacente ao parênquima pulmonar ou o acometimento pleural por TB. (20,27)

A tosse representa a queixa mais comum em pacientes com TB pulmonar, presente em 75% dos casos. (15) Inicialmente seca, pode progredir para produtiva com expectoração mucoide ou purulenta e, menos frequentemente, com hemoptise associada. (14–16) Devido a sua alta frequência em pacientes com TB pulmonar ativa, há recomendação de ser realizada investigação para TB em indivíduos que apresentem queixa de tosse persistente, a depender do tempo do sintoma e do contexto clínico e epidemiológico. (14,28)

Na população geral, recomenda-se que as instituições de saúde realizem busca ativa e investigação de TB em pacientes com queixa de tosse por três semanas ou mais (os chamados “sintomáticos respiratórios”). Também é recomendada investigação de TB naqueles pacientes que procuram espontaneamente atendimento em serviços de saúde e/ou naqueles que com diagnóstico de diabetes mellitus que apresentarem queixa de tosse com duração maior que duas semanas. Já em PVHIV, população privada de liberdade, população em situação de rua, moradores de albergues ou instituições de longa permanência, indígenas, profissionais de saúde, imigrantes e refugiados em situação de vulnerabilidade e/ou contactantes de pacientes com TB, deve-se investigar TB independente do tempo de duração da tosse. (14,16,28)

O objetivo desta estratégia é um diagnóstico mais precoce com vistas a início do tratamento e controle da cadeia de transmissão, especialmente considerando que a TB apresenta caráter geralmente insidioso e sintomas inespecíficos, o que geralmente leva a um atraso no diagnóstico. (14,15,27,28)

O exame físico costuma ser inespecífico e, na maioria das vezes, normal. Pode haver presença de crepitações, sibilância, sons brônquicos ou

broncovesiculares e redução de murmúrio vesicular, a depender do grau de acometimento e das alterações parenquimatosas e pleurais presentes. Pode-se também observar sinais de emagrecimento, palidez cutânea, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia e outras alterações específicas de acordo com o sítio de doença. (15,27)

2.1.4.2 *Diagnóstico Radiológico*

A avaliação de pacientes com TB pulmonar confirmada ou suspeita através de exames de imagem é fundamental pois auxilia tanto a esclarecer o diagnóstico, a forma de apresentação da doença e sua extensão, quanto a acompanhar a evolução com o tratamento e potenciais complicações. (16,29)

A radiografia (RX) de tórax, apesar de apresentar baixa especificidade diagnóstica, é o exame inicialmente indicado para essa avaliação pela maior disponibilidade e facilidade de execução, além da utilização de baixa dose de radiação e baixo custo necessário para sua realização. (14,16)

A tomografia computadorizada (TC) de tórax, por outro lado, é um exame de maior custo e não disponível em todas as realidades do sistema de saúde. No entanto, é um exame mais sensível e específico do que o RX de tórax para o diagnóstico de TB. Pode detectar alterações iniciais, não perceptíveis ao RX de tórax, e por isso deve ser realizada em pacientes que apresentam quadro clínico e epidemiologia suspeita para TB e cujo RX de tórax e exame de escarro não forem suficientes para o diagnóstico. Além disso, a TC de tórax também tem importante papel para avaliação de diagnósticos diferenciais de TB, alterações endobrônquicas e mediastinais, complicações e sequelas decorrentes da doença. (14–16,29)

As alterações radiológicas são comumente categorizadas de acordo com a apresentação da doença pulmonar, ou seja, se TB primária ou TB pós-primária. (15,16,30)

A primeira manifestação radiológica da TB primária é a presença de um nódulo ou consolidação, que geralmente ocorre nos lobos superiores em adultos, e que reflete o início do processo inflamatório granulomatoso devido a presença do BK no parênquima pulmonar. Essa alteração é denominada foco primário ou nódulo de Ghon. A progressão do processo infeccioso e da reação imune do hospedeiro pode levar a formação de necrose caseosa, disseminação broncogênica e para cadeias

ganglionares, o que pode se traduzir radiograficamente como cavitações, consolidações, nódulos, massas, opacidades reticulo-nodulares e linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais. A associação de linfonodomegalias hilares e nódulo de Ghon ao exame de imagem é denominada Complexo de Ranke. (14,16,30)

A TB pós-primária também se manifesta através de nódulos pulmonares, geralmente coalescentes, massas, consolidações e cavitações; essas podem ser únicas ou múltiplas e, durante a fase ativa, costumam ter paredes espessas. A TB pós-primária também costuma ter predileção pelas porções superiores dos pulmões, nesse caso tanto lobos superiores, especialmente segmentos posteriores e apicais, quanto pelos segmentos superiores dos inferiores. (14,16,29,30)

Além disso, também pode haver a apresentação miliar, que ocorre tanto na TB primária quanto na pós-primária, e se caracteriza por doença grave, mais frequente em imunocomprometidos severos, e cujo aspecto radiológico é de opacidades reticulo-micronodulares difusas, com distribuição randômica, secundárias à disseminação hematogênica do MTB. (14)

O Quadro 1 sumariza as principais alterações radiológicas que suportam o diagnóstico de TB. Além disso, o RX e TC de tórax também pode mostrar envolvimento pleural, sugestivo de TB pleural. (16,29)

Quadro 1 – Alterações radiológicas mais frequentes na Tuberculose Pulmonar

| Tuberculose primária |
|---|
| Linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais; Redução volumétrica (atelectasias parciais); Opacidades parenquimatosas segmentares, lobares ou de todo pulmão; Cavidades associadas a nódulos do espaço aéreo (disseminação broncogênica). |
| Tuberculose pós-primária |
| Envolvimento bilateral, comprometendo mais de um segmento ou lobo pulmonar; Multiplicidade de lesões; Tênues opacidades nodulares agrupadas, de difícil visualização, localizadas com mais frequência nas regiões apicais, intercleido-hilares e axilares; Opacidades parenquimatosas heterogêneas; Opacidade lobar associada a linhas que convergem para o hilo (convergência hilar) Nódulo(s) medindo de 1-3 cm de diâmetro com limites bem definidos; Cavidade(s) de tamanho variado com espessura de paredes acima de 3 mm, associada(s) ou não a opacidades parenquimatosas e nódulos satélites; Distorção arquitetural consequente a áreas de fibrose e fibroatelectasias predominando nos lobos superiores. |
| Tuberculose miliar |

Micronódulos entre 2 e 3 mm de diâmetro difusamente distribuídos de forma randômica.

Fonte: Adaptado de Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. J Bras Pneumol. 2021;47(2):e20210054. (16)

2.1.4.3 *Diagnóstico microbiológico*

Apesar da TB poder ser diagnosticada clinicamente, ou seja, baseando-se apenas na apresentação clínica e radiológica, e o tratamento empírico poder ser iniciado nesses casos, tal conduta deve ser considerada exceção e aceita preferencialmente apenas em casos em que não podem ser coletadas amostras biológicas. Em todos os outros casos, esforços devem ser realizados para a confirmação bacteriológica, que, além de permitir um diagnóstico correto, também tem papel em identificar a espécie e a suscetibilidade ao tratamento. (27,31)

2.1.4.3.1 Baciloscopia

O termo baciloscopia refere-se à pesquisa direta de BAAR à microscopia de diferentes materiais e secreções do organismo, a depender do sítio de infecção e da apresentação clínica de TB (como por exemplo, aspirado de punção por agulha de linfonodo ou líquido de derrame pleural). (15,16)

Apesar do desenvolvimento de novos métodos para detecção de MTB, como os TRM-TB, a baciloscopia do escarro segue um exame importante para o diagnóstico e acompanhamento de TB pulmonar ou laríngea, permitindo a identificação do MTB de uma forma rápida, de baixo custo e altamente disponível. (1,16) A detecção de BAAR no escarro identifica os pacientes transmissores de TB, chamados de bacilíferos, que são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. (14,16) Além disso, a baciloscopia auxilia no acompanhamento da resposta a terapia instituída. Para sua realização, recomenda-se a coleta de duas a três amostras de mais de 3mL de escarro, sendo pelo menos uma destas na primeira hora da manhã. (14–16,32)

A sensibilidade da baciloscopia no escarro é dependente do grau de extensão da doença parenquimatosa e também apresenta relação com a imunidade do paciente. Casos com lesões cavitárias e extensas apresentam sensibilidade de até

80% na pesquisa direta de BAAR no escarro espontâneo, a qual se reduz para 40-60% naqueles com lesões pulmonares mínimas. Pacientes com coinfeção por HIV também podem apresentar de forma mais frequente baciloscopia negativa, com sensibilidade do método em torno de 20-60%. (15,16,33)

Para aumentar a capacidade de detecção do bacilo, pode-se realizar microscopia de fluorescência ao invés de luz convencional (aumento de 10%), centrifugação e/ou sedimentação do escarro ou indução de escarro com solução salina hipertônica, a qual também pode ser utilizada nos pacientes que não conseguem expectorar ou produzir escarro. (32,34,35)

A baciloscopia também pode ser realizada em lavado broncoalveolar e aspirado brônquico, coletados através de broncoscopia flexível, o que é indicado especialmente para casos que mantêm suspeita de TB apesar de BAAR negativo no escarro ou da impossibilidade de coleta de escarro, para avaliação de hemoptise e também para investigação de potenciais diagnósticos diferenciais. (16,35–37)

2.1.4.3.2 Cultura

A cultura é o padrão-ouro para o diagnóstico da TB e apresenta sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 98% no diagnóstico da forma pulmonar, aumentando a detecção de MTB em 20-40% nos casos com baciloscopia do escarro negativa. Além de possibilitar o diagnóstico e identificação da espécie de micobactéria, permitindo a diferenciação com as micobactérias não-TB, a cultura também permite avaliação da sensibilidade da mesma ao tratamento, possibilitando a detecção de cepas resistentes. (1,14–16)

Os meios sólidos, como o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh, são os mais comumente utilizados, especialmente por serem de baixo custo e com baixo índice de contaminação. No entanto, também são os meios que apresentam crescimento mais lento, levando de duas a oito semanas para a detecção. Já os meios líquidos, como o Mycobacteria Growth Indicator Tube, apresentam resultados mais rápidos, entre 5 a 42 dias, porém com maiores custos. (14–16)

O Ministério da Saúde brasileiro recomenda a realização de cultura para micobactérias com teste de sensibilidade a antimicrobianos em uma das amostras de escarro em todos os casos suspeitos de TB sendo avaliados em locais sem acesso ao TRM-TB. Já nos locais onde há acesso ao TRM-TB disponível, deve-se realizar

cultura de escarro e teste de sensibilidade em todos os casos em que o diagnóstico de TB tenha sido realizado através do TRM-TB ou em casos suspeitos para TB, mas com TRM-TB negativo. (14,16)

2.1.4.3.3 Testes moleculares

O TRM-TB, Xpert MTB/RIF ou GeneXpert®, é um teste de amplificação de ácidos nucleicos que possibilita a detecção de DNA de MTB e triagem de cepas resistentes à R através da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real. (14–16,38) O TRM-TB pode ser realizado diretamente em amostras de escarro espontâneo, induzido, lavado broncoalveolar ou lavado gástrico para diagnóstico de TB pulmonar ou laríngea, assim como em amostras de líquido, gânglios linfáticos e outros tecidos para diagnóstico de formas extrapulmonares. O processo de detecção é automatizado, com disponibilidade do resultado em até duas horas, sendo necessária apenas uma amostra de escarro para sua realização. (14,16)

O TRM-TB é recomendado pela OMS como primeiro teste diagnóstico para todos novos casos de adultos ou crianças com suspeita de TB. (38) A sensibilidade em amostras de escarro de adulto é de cerca de 90%, superior à da baciloscopia. Apresenta também alta sensibilidade (95%) para detecção de resistência a R. (14,16) No entanto, a sensibilidade ainda é inferior em comparação com a cultura nos casos de TB com baciloscopia negativa, em pacientes portadores de HIV e em crianças. (34)

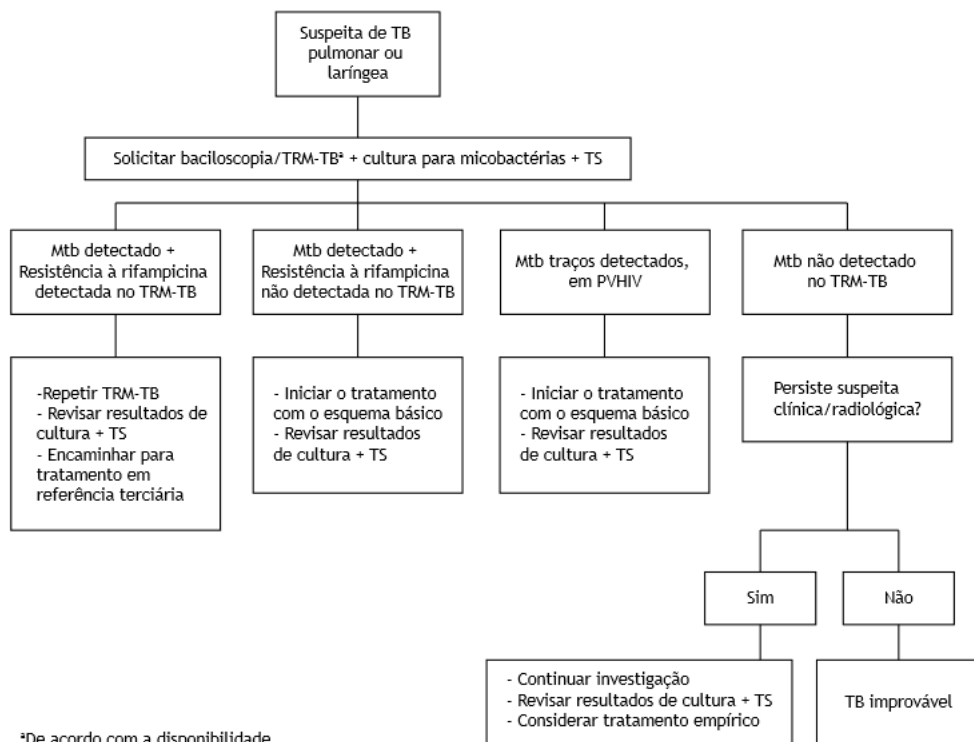
O TRM-TB pode detectar bacilos mortos ou inviáveis, por esse motivo não deve ser o primeiro teste a ser utilizado para diagnóstico nos casos de retratamento, seja por reingresso após abandono ou recidiva. Seu papel nesses casos é apenas de triagem de resistência a R, portanto deve ser interpretado em conjunto com a baciloscopia de escarro e cultura de micobactérias. Da mesma forma, o TRM-TB também pode ser uma forma de triagem a R naqueles pacientes em que se suspeita de falência ao esquema padrão. (14)

Outros métodos de testes moleculares também estão disponíveis e aprovados para o diagnóstico de TB, como o Xpert MTB/RIF Ultra (possui maior sensibilidade para detecção de TB, especialmente em amostras paucibacilares, em comparação com Xpert MTB/RIF convencional), o *line probe assay* (permite identificação do MTB e avaliação de resistência tanto a R quanto a H, fluoroquinolonas e drogas injetáveis),

o AccuProbe *Mycobacterium tuberculosis* Complex culture identification test (Gen-Probe) e o INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2. (14,16,34)

A Figura 1 sumariza o algoritmo diagnóstico para os casos novos de tuberculose pulmonar e laringea em adultos.

Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para os casos novos de tuberculose pulmonar e laringea em adultos.



TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e PVHIV: pessoas vivendo com HIV. Fonte: Adaptado de Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. J Bras Pneumol. 2021;47(2):e20210054.(16)

2.1.4.4 Diagnóstico histopatológico

A análise histopatológico também é uma ferramenta importante para o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar, sendo realizada a partir de amostras de tecido potencialmente afetados pelo MTB. (14,16)

O achado histopatológico clássico de TB é a presença de granuloma com necrose caseosa, o qual é altamente sugestivo da doença em locais com carga

elevada de TB. O granuloma é composto por histiócitos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos e pode ser encontrado em até 80% dos casos. Como o granuloma reflete a interação entre o microrganismo e o sistema imune do hospedeiro, pacientes imunossupressos podem apresentar granulomas sem necrose de caseificação, sendo necessária correlação com a apresentação clínica e epidemiologia nesses casos, visto que essa apresentação também pode estar presente em outras doenças granulomatosas infecciosas e não infecciosas. (14,16)

Em associação, também pode ser realizada baciloscopia da amostra de tecido pulmonar. Em pacientes não imunossupressos, a baciloscopia geralmente é negativa, sendo frequentemente positiva naqueles com imunossupressão avançada. (16)

Apesar de ter papel no diagnóstico de TB, a avaliação histopatológica não é suficiente para identificação da espécie e sua suscetibilidade aos antimicrobianos. Por esse motivo, recomenda-se que, sempre que possível, um ou dois fragmentos obtidos por biópsia sejam armazenados em água destilada ou soro fisiológico 0,9% e encaminhados para realização de cultura e TRM-TB. (14,16)

2.1.5 Tratamento de Tuberculose

Estudos realizados antes do desenvolvimento de drogas para o tratamento de TB mostram que a mortalidade pela doença é alta, com uma taxa de óbito em torno de 50%, sendo que aproximadamente 70% dos pacientes com escarro positivo morrem dentro de 10 anos do diagnóstico de TB pulmonar. (1,39) Com o tratamento recomendado, no entanto, até 85% dos pacientes apresentam critérios de cura. (1)

O tratamento da TB, incluindo as formas resistentes a drogas, deve ser realizado com a combinação de pelo menos quatro drogas, a fim de evitar o surgimento de cepas resistentes. Além disso, o tratamento deve ser prolongado para garantir a cura e prevenir recaídas. A escolha do regime de drogas deve levar em consideração suas propriedades bactericidas e esterilizantes, além de sua segurança e capacidade de prevenir a resistência a drogas. (40)

Os medicamentos anti-TB apresentam diferentes mecanismos farmacológicos entre si, podendo agir bloqueando a síntese de algum metabólito essencial ou interferindo no sistema enzimático do bacilo, o que faz com que alguns medicamentos tenham atividade bactericida, outros atividade esterilizante e outros previnam desenvolvimento de resistência, por exemplo. Como um bacilo sensível a

uma medicação pode ser resistente a outra, o esquema terapêutico com diferentes drogas visa evitar a seleção de bacilos resistentes e alcançar a cura efetiva da doença, combinando diferentes mecanismos de atividade entre si. (14,40)

O tratamento padrão recomendado para casos novos ou retratamento de TB pulmonar e extrapulmonar e suscetíveis atualmente envolve uma combinação de quatro drogas (R, H, Z, E), por um período de dois meses (fase intensiva), seguido por quatro meses de R e H (fase de manutenção), totalizando seis meses de tratamento. Casos de TB meningoencefálica e osteoarticular também devem receber o tratamento padrão, porém devem completar 10 meses da fase de manutenção, totalizando 12 meses de tratamento. (14,41)

A OMS, em sua diretriz mais recente sobre o tratamento de TB, (41) também inclui como opção ao tratamento esquema de 4 meses de Rifapentina, H, Z e moxifloxacino em pacientes com 12 anos de idade ou mais e diagnóstico de TB droga-suscetível. Para crianças e adolescentes entre 3 meses e 16 anos de idade que não apresentem doença severa ou suspeita de resistência, há a opção de realizar o tratamento por 4 meses, no esquema R, H, Z e ocasionalmente E, seguidos de 2 meses de R e H. (1,41) Além disso, esquemas especiais com outros fármacos podem ser necessários mesmo para o tratamento de TB droga-suscetível a depender da população (como, por exemplo, em nefropatas ou hepatopatas). (14)

Já nos casos de TB com resistência a medicações do esquema padrão (TB-RR, TB-RH, TB-MDR, TB-pré-XDR ou TB-XDR), o tratamento é mais complexo, representando um dos maiores desafios para o controle de TB no mundo atual. Nesses casos, geralmente são necessários esquemas prolongados, com medicações de segunda linha, em alguns casos endovenosas, com maior potencial de toxicidade e efeitos colaterais e pior prognóstico, com menores taxas de sucesso. (14,15,42) A taxa de sucesso ao tratamento é abaixo de 20%, enquanto a taxa de falha e de óbitos combinada é de 49%. (40,42,43)

2.1.6 Sequelas de Tuberculose

Apesar da mortalidade por TB sem tratamento ser considerada alta, em torno de 50%,(1,39) sabe-se que, desde o advento de medicamentos anti-TB, a maioria (até 85%) dos pacientes suscetíveis tratados apresenta critérios de cura ao final do tratamento. (1) No entanto, em muitos casos, apesar de haver critério bacteriológico

de cura, os pacientes com história de TB pulmonar permanecem com sequelas que podem ocasionar sintomas respiratórios crônicos, perda de função pulmonar, redução da capacidade de exercício e comprometimento de qualidade de vida. (43) O final do tratamento de TB pode, portanto, marcar o início de uma doença respiratória crônica. (44) O diagnóstico tardio, o aumento do número de tratamentos, a doença extensa, a TB-MDR e a TB não tratada geralmente também estão associados ao comprometimento crônico da função pulmonar. (4) O Quadro 2 sumariza as sequelas de TB mais frequentemente descritas.

Quadro 2 – Sequelas de Tuberculose.

| Complicações | Tipo de sequela |
|--------------------------|---|
| Complicações estruturais | Bronquiectasias |
| | Estenose traqueobrônquica |
| | Broncolitíase |
| | Cavidade residual |
| | Fibrose pulmonar |
| | Arterite ou trombose pulmonar/brônquica |
| | Tuberculoma |
| | DPOC |
| | Aneurisma de Rasmussen |
| | Fístula broncopleurálica |
| | Pneumotórax |
| | Fibrose pleural |
| | Sequelas extrapulmonares |
| Complicações infecciosas | Exacerbações de DPOC |
| | Colonização e infecção por <i>Aspergillus fumigatus</i> ou micobactérias não-TB |
| | Pneumonia |
| | Empiema |
| | TB recorrente |
| Morbidade psicossocial | Ansiedade e/ou depressão |
| | Isolamento social |
| | Custos “catastróficos” |
| | Prejuízo socioeconômico persistente |

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; TB: tuberculose. Fonte: Adaptado de Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: the need to look beyond treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):761-762. (4)

Apesar da existência de evidências de prejuízo associado à presença de SPTB, sua prevalência ainda é incerta na literatura, variando de 18% a 87% conforme a população estudada e os testes de função pulmonar realizados. (11) Da mesma forma, também não é claro o tipo de dano, a gravidade das SPTB e o prognóstico dos

pacientes acometidos. Por este motivo, a *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares) publicou recentemente um documento central sobre a importância da avaliação clínica das SPTB o mais rápido possível após o término do tratamento da TB. De acordo com o documento, uma das principais prioridades de pesquisa é descrever a frequência e gravidade das SPTB em diferentes populações. (12)

O dano pulmonar após TB pode ocorrer à nível de vias aéreas, parênquima e/ou pleura. Pode, portanto, ser responsável por bronquiectasias, estenoses traqueobrônquicas, cavitações crônicas, únicas ou múltiplas, cicatrizes fibróticas e áreas de extensa destruição parenquimatosa, além de fibrose pleural que pode levar a restrição ventilatória. (44) São considerados sinais sugestivos de SPTB ao exame de imagem a presença de bandas, nódulos calcificados, cavidades de paredes finas, bronquiectasias de tração e espessamento pleural. (1,30) Sabe-se que o grau de acometimento pulmonar após o término do tratamento de TB se relaciona inversamente com a função pulmonar e que maior grau de alteração radiológica também está associado a maior incapacidade residual. (45,46) Além disso, a presença dessas alterações pode levar a colonização e/ou infecção por micobactérias não tuberculosas e *Aspergillus fumigatus*, o que também pode contribuir com piora clínica e desenvolvimento de sintomas. (4)

Diversos estudos já demonstraram que a história de TB pulmonar é relacionada a declínio da função pulmonar e anormalidades dos testes de função pulmonar. (43,44,47) No entanto, da mesma forma que existe uma grande variabilidade do envolvimento e do grau de acometimento pulmonar na TB, o comprometimento da função pulmonar após o tratamento também é variável. Testes de função pulmonar realizados após o tratamento podem ter desde resultado normal até disfunção grave. (48,49) O tipo de defeito ventilatório também é heterogêneo. (48,50) Apesar de vários estudos mostrarem uma maior frequência de distúrbio ventilatório obstrutivo, também há descrição de distúrbio ventilatório restritivo. (43,44,51–53) As respostas imunes do hospedeiro são, provavelmente, um componente fundamental desse dano pulmonar variável, mas os fatores específicos associados ao dano permanecem desconhecidos. O padrão ventilatório obstrutivo relaciona-se com inflamação excessiva e, mais frequentemente, estreitamento das vias aéreas, cavitação pulmonar e bronquiectasias. Por outro lado, o padrão ventilatório restritivo relaciona-se com fibrose excessiva e apresenta-se

radiologicamente em forma de bandas fibróticas, distorção broncovascular e espessamento pleural. (11)

Vários estudos demonstram que história de TB tratada é fator de risco para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), independente de história de tabagismo associada. (50,51,54,55) Em um estudo de base populacional com 14.050 pacientes de 128 países, a TB prévia associou-se a um risco 2,5 vezes maior de DPOC. (51) Além disso, em uma meta-análise, demonstrou-se que pacientes que receberam tratamento para TB têm aproximadamente 3 vezes mais chance de apresentar DPOC. (50)

Independente do padrão de alteração ventilatória, sabe-se que pacientes com SPTB frequentemente apresentam sintomas respiratórios persistentes, limitação da capacidade de exercício e redução da qualidade de vida. (44) Um estudo com 200 pacientes demonstrou que, ao término de 6 meses de tratamento, 57% apresentam sintomas respiratórios persistentes, a despeito de terem apresentado critérios de cura. (46) Um estudo mexicano demonstrou que em pacientes curados por TB, anormalidades funcionais foram frequentes e que aqueles com distúrbio ventilatório obstrutivo apresentavam importante comprometimento da qualidade de vida, com um teste de avaliação da DPOC (CAT - *COPD assessment test*) de $15,1 \pm 10,4$ (valores ≥ 10 representam um significativo impacto em qualidade de vida). (54) Já em um estudo brasileiro com pacientes com TB-MDR, entre todos os pacientes que apresentavam lesões residuais após o tratamento de TB, 78% apresentavam redução da qualidade de vida. (56)

A reabilitação pulmonar (RP) tem papel bem definido em outras doenças respiratórias, principalmente DPOC, nas quais tem impacto positivo em percepção de dispneia, tolerância ao exercício e qualidade de vida. (57) Mais recentemente, estudos também tem demonstrado benefício de RP em pacientes com SPTB, entre eles melhora de sintomas e dispneia, capacidade de exercício e para atividades de vida diária e em qualidade de vida, inclusive com impacto semelhante ao observado em pacientes com DPOC com graus similares de incapacidade. (43,58)

Nesse contexto, a *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares) recomenda que todos os pacientes com TB, ao completarem o tratamento, sejam avaliados para presença de SPTB o mais rápido possível, sendo considerados essenciais a realização de exame físico, revisão de história e sintomas, RX de tórax, testes de

função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos e aplicação de questionários de qualidade de vida. (12) Além disso, também é recomendado que pacientes que tenham sinais clínicos e radiológicos de SPTB sejam avaliados para RP, que deve incluir realização de exercícios aeróbicos e de força, treinamento de musculatura inspiratória e técnicas de *clearance* de via aérea, além de acompanhamento nutricional e psicológico conforme necessário. (12)

Apesar dos avanços no conhecimento sobre SPTB, ainda são necessários outros estudos para esclarecer a epidemiologia, a forma de avaliação e acompanhamento e o manejo de pacientes com SPTB, a fim de auxiliar na definição das medidas mais custo-efetivas para prevenir, detectar e tratar adequadamente esses pacientes. (12)

3 JUSTIFICATIVA

A TB é uma das doenças infectocontagiosas mais prevalentes em nosso meio. Apesar dos avanços em termos diagnósticos e terapêuticos, o conhecimento ainda é escasso no que diz respeito ao acompanhamento após o término do tratamento de TB. Sabe-se que pacientes com TB pulmonar, mesmo apresentando critérios bacteriológicos de cura, podem desenvolver sequelas pulmonares a longo prazo, com impacto na função pulmonar e na qualidade de vida. No entanto, ainda são necessários estudos para compreender o declínio da função pulmonar ao longo do tempo nesses pacientes, a epidemiologia das SPTB e a melhor forma de avaliação, acompanhamento e manejo desses pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a função pulmonar em uma coorte de pacientes com história de TB no Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o declínio da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com história de TB;
- Avaliar a presença de sintomas, alterações radiológicas e alterações em parâmetros funcionais pulmonares ao término do tratamento de TB;
- Comparar a função pulmonar e seu declínio ao longo tempo com outras coortes semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO; c2022 [citado 5 de fevereiro de 2023]. Global tuberculosis report 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240061729>
2. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaquobi F, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2101786. <https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021>
3. TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort [published online ahead of print, 2021 Nov 11]. *Eur Respir J*. 2021;2102538. <https://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>
4. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: the need to look beyond treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):761-762. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0488>
5. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, Centis R, Saderi L, D'Ambrosio L, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1802184. <https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>
6. Muñoz-Torrico M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscolet L, Salazar-Lezama MA, Villarreal-Velarde H, et al. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(7):700-705. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0809>
7. Vashakidze SA, Kempker JA, Jakobia NA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KA, Goginashvili LM, et al. Pulmonary function and respiratory health after successful treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2019;82:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.039>
8. Chin AT, Rylance J, Makumbirofa S, Meffert S, Vu T, Clayton J, et al. Chronic lung disease in adult recurrent tuberculosis survivors in Zimbabwe: a cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(2):203-211. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0313>
9. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):820-828. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0067>
10. Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, Zurba LJ, Mbebele PM, Allwood BW, et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):846-853. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0278>
11. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2017>

12. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10):797-813. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
13. Loddenkemper R, Murray JF, Gradmann C, Hopewell PC, Kato-Maeda M. History of tuberculosis. Em: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, organizadores. *Tuberculosis*. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018. p. 8–27.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [citado em 5 fev 2023]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2019. [Adobe Acrobat document, 364p.]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
15. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de janeiro de 2017;64(2):e1–33.
16. Rossato Silva¹ D, Fouad Rabahi² M, Couto Sant'Anna³ C, Rodrigues da Silva-Junior^{4,5} JL, Capone⁶ D, Bombarda⁷ S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *J Bras Pneumol.* 30 de abril de 2021;e20210054.
17. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2022. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Núcleo Especial. Março 2022. Disponível em: www.saude.gov.br.
18. Informe Epidemiológico - Rio Grande do Sul - Tuberculose 2021. Disponível em: www.cevs.rs.gov.br
19. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Boletim Epidemiológico - Tuberculose. Março 2022. Disponível em: <http://www2.portoalegre.rs.gov.br/cgvs/>
20. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th. ed. USA: McGraw-Hill Medical; 2008.p.29-30.
21. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 6):S629–35.
22. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;41(1):140–56.
23. Barreira-Silva P, Torrado E, Nebenzahl-Guimaraes H, Kallenius G, Correia-Neves M. Aetiopathogenesis, immunology and microbiology of tuberculosis. Em: Migliori

- GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, organizadores. Tuberculosis. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018
24. Emery JC, Richards AS, Dale KD, McQuaid CF, White RG, Denholm JT, et al. Self-clearance of Mycobacterium tuberculosis infection: implications for lifetime risk and population at-risk of tuberculosis disease. *Proc Biol Sci.* 2021;288(1943):20201635.
 25. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Is Mycobacterium tuberculosis infection life long? *The BMJ.* 2019;367:l5770.
 26. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet Lond Engl.* 2011;378(9785):57–72.
 27. Zellweger JP, Sousa P, Heyckendorf J. Clinical diagnosis of tuberculosis. Em: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, organizadores. Tuberculosis. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018.
 28. Field SK, Escalante P, Fisher DA, Ireland B, Irwin RS. Cough Due to TB and Other Chronic Infections. *Chest.* 2018;153(2):467–97.
 29. Chesov D, Botnaru V. Imaging for diagnosis and management of tuberculosis. Em: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, organizadores. Tuberculosis. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018.
 30. Bombarda S, Figueiredo CM, Funari MBDG, Soares Júnior J, Seiscento M, Terra Filho M. Imagem em tuberculose pulmonar. *J Pneumol.* 2001;27(6):329–40.
 31. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [citado 5 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241505345>
 32. Sotgiu G, Migliori GB. Pulmonary Tuberculosis. In: Palange P, Rohde G, editors. *ERS Handbook of Respiratory Medicine.* 3rd ed. Lausanne: ERS; 2019.
 33. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017;86(2):76–82.
 34. Tagliani E, Nikolayevskyy V, Tortoli E, Cirillo DM. Laboratory diagnosis of tuberculosis. Em: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, organizadores. Tuberculosis. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018
 35. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2002;57(12):1010–4.
 36. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2238–40.

37. Jacomelli M, Silva PRAA, Rodrigues AJ, Demarzo SE, Seicento M, Figueiredo VR. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):167–73.
38. Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children: Policy Update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 5 de fevereiro de 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258608/>
39. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PloS One*. 2011;6(4):e17601.
40. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. Em: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, organizadores. *Tuberculosis*. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. [citado 5 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240048126>
42. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update [Internet]. [citado 5 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501583>
43. Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol*. 2016;42:374–85.
44. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol*. 2019;45:e20180324.
45. Báez-Saldaña R, López-Arteaga Y, Bizarrón-Muro A, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, et al. A Novel Scoring System to Measure Radiographic Abnormalities and Related Spirometric Values in Cured Pulmonary Tuberculosis. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e78926.
46. Ralph AP, Kenangalem E, Waramori G, Pontororing GJ, Sandjaja null, Tjitra E, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PloS One*. 2013;8(11):e80302.
47. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817–24.
48. Plit ML, Anderson R, Rensburg CV, Page-Shipp L, Blott JA, Fresen JL, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-

- inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1998;12(2):351–6.
49. Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, Waramori G, Tjitra E, Kenangalem E, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1500–6.
 50. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015;32:138–46.
 51. Amaral AFS, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1104–12.
 52. 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*. 1° 2014;4(7):e005361.
 53. Jung JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, Choi BW, Park IW. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0141230.
 54. de la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):808–10.
 55. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180–5.
 56. Godoy MDP, Mello FCQ, Lopes AJ, Costa W, Guimarães FS, Pacheco AGF, et al. The functional assessment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Care*. 2012;57(11):1949–54.
 57. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
 58. Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The Effect of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Post-tuberculosis Lung Disorder. *CHEST*. 2003;123(6):1988–95.

America. Eur Respir J. 2007;30(6):1180-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>

33. de Grass D, Manie S, Amosun SL. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):866-872. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i4.14>

34. Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest.* 2003;123(6):1988-1995. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1988>

35. Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Munoz-Torrico M, Chakaya JM, Tiberi S, et al. The need for pulmonary rehabilitation following tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):720-722. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0030>

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a TB tem um grande impacto na mecânica respiratória, nas trocas gasosas e na tolerância ao exercício e que esse impacto está presente em diferentes populações. Mesmo com critérios bacteriológico de cura, o declínio de função pulmonar, sequelas radiológicas e sintomas persistentes são frequentes em pacientes com história de TB. Esses achados reforçam a importância de realizar acompanhamento após o término do tratamento em pacientes com TB pulmonar, a fim de identificar precocemente a possibilidade de SPTB e identificar potenciais candidatos para reabilitação pulmonar, estratégia eficaz nesses pacientes.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TB é uma das doenças infectocontagiosas mais prevalentes em todo mundo e, apesar de esforços globais para o seu controle, ainda apresenta taxas de incidência e mortalidades altos. O Brasil é um dos países prioritários para estratégias de controle de TB de acordo com a OMS, devido a alta carga de TB e coinfeção TB-HIV no país.

Entre as estratégias para controle da TB, destaca-se o diagnóstico e tratamento precoce, a fim de reduzir a cadeia de transmissão e potenciais sequelas associadas a doença. No entanto, a despeito da cura bacteriológica, uma porção considerável de pacientes com história de TB terão prejuízos a longo prazo, que

podem incluir declínio progressivo da função pulmonar, sequelas radiológicas, limitação de atividades, sintomas respiratórios persistentes e piora da qualidade de vida.

Apesar de diversos estudos demonstrarem a alta frequência de SPTB, a conscientização desse problema ainda é baixa para o grau de impacto que as SPTB podem ter em populações com alta carga de TB. A informação disponível na literatura também ainda é insuficiente para estabelecer a exata epidemiologia e a melhor forma de manejo e prevenção da SPTB. Estudos prospectivos adicionais ainda são necessários, como por exemplo para determinar o impacto da reabilitação pulmonar na evolução clínica de pacientes com SPTB, permitindo estratégias a nível populacional para o adequado tratamento desses pacientes.

ANEXO – Carta de Aprovação no Cômite de Ética e Pesquisa



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2018/0682

Pesquisadores:

DENISE ROSSATO SILVA

Título: Programa de Reabilitação Pulmonar para Pacientes com Sequela de Tuberculose.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).



Aprovado digitalmente por:
PATRICIA ABREU PROLLA
 Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
 02/01/2019 12:50:03
https://sistemas.ufrgs.br/assinatura/validacao.do?token=84644437