

Ana Maria do Nascimento Costa

Perfil clínico e funcional de portadores de sequela de tuberculose pulmonar atendidos em
ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife-PE

Recife/PE

2016

Ana Maria do Nascimento Costa



Perfil clínico e funcional de portadores de sequela de tuberculose pulmonar atendidos em
ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife–PE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina
Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e parasitárias

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Vera Magalhães da Silveira

RECIFE/PE

2016

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

C837p Costa, Ana Maria do Nascimento.
Perfil clínico e funcional de portadores de seqüela de tuberculose pulmonar atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife-PE / Ana Maria do Nascimento Costa. – 2016.
89 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose pulmonar. 3. SUS. 4. Espirometria. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-053)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)¹

ANA MARIA DO NASCIMENTO COSTA

**PERFIL CLÍNICO E FUNCIONAL DE PORTADORES DE SEQUELA DE TUBERCULOSE PULMONAR
ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA TERCIÁRIA EM PNEUMOLOGIA DE RECIFE–
PE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Medicina Tropical.

Aprovada em: 25/08/2016.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Amélia Vieira Maciel (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Pesquisadora Dra. Liana Gonçalves de Macedo (Examinadora Externa)
Hospital Otávio de Freitas

Pesquisador Dr. Fernando José Pinho Queiroga Júnior (Examinador Externo)
Hospital Universitário Oswaldo Cruz

¹ Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. CEP.: 50670-901, Cidade Universitária, Recife-PE - Brasil. Fone/Fax: (081) 2126.8527. Sítio: <http://www.ufpe.br/ppgmedtrop>



UFPE UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Valdênia Maria Oliveira de Souza

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Maria Amélia Vieira Maciel

DOCENTES PERMANENTES

Ana Catarina de Souza Lopes

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André Brayner dos Santos

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Marli Tenório Cordeiro

Rejane Pereira Neves

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães da Silveira

Vlândia Maria Assis Costa

DOCENTES COLABORADORES

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Virgínia Maria Barros de Lorena

Agradecimento:

A minha família e amigos.

A minha orientadora, prof^ª. Vera Magalhães, pela força, paciência e ensinamento que tanto me ajudaram na elaboração desse trabalho.

A equipe do ambulatório de pneumologia do Hospital Otávio de Freitas que tanto me ajudou na busca dos prontuários (Ana Cristina, Larissa, Bel, Meure e demais, obrigada!).

Aos pacientes do ambulatório de seqüela de tuberculose pulmonar do Hospital Otávio de Freitas, minha gratidão.

Aos professores e funcionários do programa de Pós Graduação em Medicina Tropical.

A todos que, de forma direta ou indireta, me fizeram ser o que sou hoje e me ajudaram a alcançar meus objetivos.

Resumo:

A seqüela pulmonar de tuberculose (TB) caracteriza-se por alterações anatômicas das estruturas brônquicas, vasculares ou do parênquima pulmonar que se seguem à cura microbiológica da infecção, favorecendo o aparecimento de sintomas respiratórios persistentes, infecções pulmonares de repetição, comprometimento da função pulmonar, *cor pulmonale* e insuficiência respiratória crônica, com conseqüente prejuízo na qualidade de vida e, em alguns casos, invalidez permanente. Entretanto, a despeito do impacto causado pela seqüela da TB, o número de doentes é desconhecido, não há *guidelines* que auxiliem na identificação, acompanhamento e tratamento de seus portadores, os custos governamentais com a doença não têm sido avaliados e um número limitado de profissionais tem experiência para abordar estes pacientes. Contribuem para o quadro os poucos estudos existentes sobre o assunto. Diante da escassez de dados acerca da seqüela pulmonar de TB, inclusive no Brasil, objetivamos descrever os perfis clínico, abrangendo sintomas respiratórios, e funcional, com espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6m) dos pacientes com seqüela pulmonar de TB atendidos em um ambulatório de referência terciária em pneumologia, do Sistema Único de Saúde (SUS), de Recife, Pernambuco, no período de junho de 2010 a dezembro de 2014, permitindo melhor conhecimento de parte da população de seus portadores e a extensão de suas limitações. É um estudo observacional descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, com análise dos prontuários de indivíduos maiores de 18 anos, com antecedente de tuberculose pulmonar curada e alteração em tomografia computadorizada de tórax compatível com a seqüela pulmonar da doença. Foram incluídos 109 pacientes, com discreto predomínio de indivíduos do sexo masculino (51,4%) e idade média de 53,52 anos, dos quais 96,4% eram sintomáticos respiratórios (tosse, dispnéia, hemoptise, expectoração e dor torácica foram citados). A espirometria estava alterada em 91,7% dos casos, com o distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) prevalecendo (54,1%) e as classificações acentuada (37,6%) e moderada (33%) mais freqüentes que a leve (7,3%). Embora prevaleçam indivíduos sintomáticos e com espirometria alterada, a distância média percorrida no TC6m foi de 426,12 metros com dessaturação em 14,7% dos testes. A alta prevalência de sintomas respiratórios e de comprometimento de espirometria, apesar dos resultados não poderem ser extrapolados para a população geral, sugere a necessidade de maior atenção aos indivíduos no pós tratamento da TB pulmonar .

Palavras – chave: Tuberculose. Tuberculose pulmonar. SUS. Espirometria.

Abstract:

Pulmonary tuberculosis (TB) sequelae is characterized by bronchial, vascular and parenchymal changes in lung anatomy even after a microbiological cure of the infection. This could lead to various complications, including persistent respiratory symptoms, pulmonary impairment, recurrent pulmonary infections, *cor pulmonale* and chronic respiratory failure with a negative impact on quality of life and, in some cases, permanent disability of affected patients. Despite the impact of TB sequelae, the number of patients is unknown, there are no treatment guidelines, governmental costs have not been assessed and a limited number of professionals have experience in dealing with such patients. Contribute to this the few reports on the clinical and pulmonary dysfunction of these individuals. This study aims to describe the clinical profile, including respiratory symptoms, and pulmonary function, with spirometry and six minutes walking test (6MWT), in patients with pulmonary TB sequelae treated at a tertiary referral clinic in pulmonology, in Recife, Pernambuco, from June 2010 to December 2014. This case series is a retrospective and descriptive study in which the medical records of older than 18 years old, with a past history of healed pulmonary tuberculosis and a thoracic computerized tomography compatible with the sequel of the disease, were collected. It was included 109 patients, 51.4% were male and the mean age was 53.52 years. Cough, dyspnea, hemoptysis, sputum and chest pain were cited and only 3.7% had oxygen saturation below 90%. Spirometry was abnormal in 91.7% cases and obstructive disease was the most prevalent (54.1%). Severe (37.6%) and moderate (33%) spirometry was more frequent than mild (7.3%). Despite the small number of asymptomatic individuals and normal spirometry, the mean distance covered in the 6MWT was 426.12 meters with desaturation in 14.7% of tests. The prevalence of respiratory symptoms and lung function impairment is high in this study and, although the results could not be extrapolated to the general population, greater attention to individuals in the post treatment of pulmonary TB is needed.

Key words: Tuberculosis. Pulmonary tuberculosis. Unified Health System. Spirometry.

Lista de tabelas:

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com sequela pulmonar de tuberculose atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife- Pernambuco no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.....	52
Tabela 2. Sintomas e SpO2 em ar ambiente em pacientes com sequela de tuberculose atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife- Pernambuco no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.....	53
Tabela 3. - Teste de caminhada e espirometria em pacientes com sequela de tuberculose atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife- Pernambuco no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.....	54
Tabela 4. - Avaliação do resultado e gravidade da espirometria, dessaturação no teste de caminhada e distância percorrida segundo a carga tabágica.....	55

Lista de abreviaturas:

BAAR: bacilo álcool ácido resistente

BK: bacilo de Koch

CT : carga tabágica

CVF: capacidade vital forçada

DM : diabetes mellitus

DOTS: Directly Observed Therapy Shortcourse

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo

DVC: distúrbio ventilatório combinado

DVR: distúrbio ventilatório restritivo

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IMC: índice de massa corpórea

LBA: lavado broncoalveolar

m: metros

ml: mililitros

OMS: Organização Mundial de Saúde

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

SUS: Sistema Único de Saúde

TB: tuberculose

TC6m: teste de caminhada de seis minutos

VEF1: volume expirado forçado no primeiro segundo

VEF1 %: percentual esperado do volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1.Introdução.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Introdução	16
2.2 Classificação	17
2.3 Fatores de risco.....	19
2.4 Epidemiologia.....	20
2.5 Fisiopatologia.....	21
2.6 Quadro clínico e exames complementares.....	21
2.7 Evolução e tratamento	24
2.8 Considerações finais.....	25
3. OBJETIVOS	26
3.1 Geral.....	27
3.2 Específicos.....	27
4. METODOLOGIA	28
4.1 Desenho do estudo.....	29
4.2 Local do estudo.....	29
4.3 População do estudo.....	29
4.3.1 <i>Critérios de elegibilidade</i>	29
4.3.1.1 <i>Critérios de inclusão</i>	29
4.3.1.2 <i>Critérios de exclusão</i>	29
4.4 Definição e categorização das variáveis.....	30
4.5 Métodos de coleta.....	34
4.6 Análise dos dados.....	34
4.7 Limitações metodológicas.....	34
4.8 Considerações éticas.....	35
5. RESULTADOS	36
Artigo: “Sequela de tuberculose pulmonar em pacientes atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia: aspectos clínicos e funcionais”	
6. CONCLUSÃO	38

REFERÊNCIAS.....	40
APÊNDICES.....	45
APÊNDICE A - Artigo em português.....	46
APÊNDICE B – Artigo em inglês.....	60
APÊNDICE C - Ficha de coleta de dados.....	73
ANEXOS.....	75
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética.....	76
ANEXO B - Escala de Dispneia do MRC.....	78
ANEXO C - Instrução aos autores.....	79

INTRODUÇÃO

1.0.Introdução:

Apesar da tuberculose (TB) pulmonar ainda ser doença freqüente no mundo, sobretudo nos países pobres e em desenvolvimento, onde estariam 80% dos infectados, (CONDE et al.,2011), o seu pós tratamento é negligenciado.

É relevante a atenção ao período após a cura microbiológica em razão de alguns indivíduos, incluindo aqueles que seguem a terapêutica correta, poderem ter a recomposição pulmonar comprometida, com conseqüente desenvolvimento de alterações anatômicas permanentes das estruturas brônquicas, vasculares ou de parênquima, caracterizando a sequela pulmonar da TB, por vezes com repercussões clínicas, funcionais pulmonares e na qualidade de vida (DI NASO et al., 2011;KIM et al.,2001).

Entretanto, a despeito do impacto causado pela sequela pulmonar da TB, o número de doentes é desconhecido, os custos governamentais com a doença não têm sido avaliados e um número limitado de profissionais tem experiência para abordar esses pacientes (DI NASO et al., 2011; RAMOS et al.,2006). Contribuem para o quadro os poucos estudos existentes sobre o tema.

Sabe-se que sintomas respiratórios crônicos podem acompanhar os seus portadores, entre eles: tosse, expectoração, hemoptise, dor torácica, chiado, halitose e dispnéia, com conseqüente desconforto para o paciente, diminuição da sua qualidade de vida e limitação de atividades (BOGOSSIAN et al., 1998; ROSS et al.,2010;SINGLA et al., 2009). Além disso, a presença de sintomas respiratórios crônicos poderia ser um marcador da severidade da sequela (NIHUES et al,2015; HNIZDO et al,2000).

O comprometimento funcional pulmonar, avaliado pela espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6m), é outro aspecto descrito nos indivíduos com sequela pulmonar da TB (DiNaso et al.,2011; Nihues et al.,2015,Ramos et al.,2006).

Na espirometria os achados são heterogêneos, com distúrbios ventilatórios obstrutivo (DVO), combinado (DVC) e restritivo (DVR) alternando-se entre os mais comuns. A gravidade destes achados igualmente é variável (EHRlich et al.,2011;PASIPANODYA et al.,2007; RHEE et al.,2004;VALLIÈRE et al.,2011). Mesmo no Brasil não há uniformidade, Ramos et al. (2006) apontaram o DVC como mais freqüente, enquanto Di Naso et al. (2011) encontraram o DVO nos pacientes com passado de apenas um tratamento para tuberculose, mesmo resultado de Nihues et al (2015), e DVC naqueles com passado de TB droga resistente.

Apesar da importância do TC6m na avaliação do comprometimento pulmonar (Morales – Blanhir et al.,2011), poucos dados referentes ao desempenho de pacientes com sequela pulmonar de TB estão disponíveis. Em um estudo nacional, dos poucos que aborda o teste, Di Naso et al. (2011) encontrou distância média percorrida superior a estudos na Índia (SIVARANJINI et al,2010; SINGLA et al,2009), Japão (ANDO et al,2003) e Chile (JIMENEZ et al.2006), sugerindo possível diferença na distância média percorrida entre brasileiros e indivíduos de outros países.

Portanto, diante da escassez e heterogeneidade de dados acerca da sequela pulmonar de TB, inclusive no Brasil, este estudo descreverá as características funcionais pulmonares e sintomas respiratórios dos pacientes com sequela pulmonar de TB atendidos em um ambulatório de referência terciária em pneumologia do Sistema Único de Saúde (SUS), em Recife, Pernambuco.

REVISÃO DA LITERATURA

2.0 Revisão da literatura:

2.1. Introdução:

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*. As vias aéreas são a principal porta de entrada para o bacilo, aeróbio estrito, que infecta principalmente os pulmões onde encontra condições favoráveis para sua multiplicação, no entanto outros órgãos podem ser infectados (CONDE et al.,2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 100 milhões de pessoas são infectadas pelo bacilo, com prevalência de quase dois milhões de doentes no mundo. Dentre os infectados, 20% estariam em países desenvolvidos e 80% nos países em desenvolvimento (CONDE et al.,2011). O Brasil faz parte do grupo dos 22 países de alta carga priorizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ocupando a 16ª posição em número absoluto de casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2015). A doença tem tratamento conhecido, com eficácia de até 95%, porém em alguns indivíduos vários tipos de seqüela podem resultar da TB pulmonar, primária ou pós primária, após a cura, mesmo naqueles submetidos ao tratamento completo.

Define-se a seqüela pulmonar de tuberculose como as alterações anatômicas das estruturas brônquicas, vasculares ou de parênquima que se seguem à cura microbiológica de um episódio de tuberculose pulmonar primária ou pós primária, acompanhadas ou não de sintomas respiratórios persistentes (tais como tosse, expectoração, hemoptise, dispnéia), alterações na função pulmonar, infecções respiratórias de repetição, *cor pulmonale* e/ou insuficiência respiratória crônica, com conseqüente prejuízo na qualidade de vida e, em alguns casos, invalidez permanente dos indivíduos acometidos. (DI NASO et al., 2011;KIM et al.,2001)

2.2. Classificação:

As alterações anatômicas geradas pela seqüela de tuberculose de interesse para este estudo são assim classificadas:

A. Alterações parenquimatosas:

A.1. cavidade residual de paredes finas:

A cavidade pulmonar pode ser vista na doença ativa ou na inativa. Geralmente localizada em lobos pulmonares superiores, depois da cura desaparece ou permanece como um espaço residual cístico preenchido de ar. Por vezes está associada a outras complicações: hemoptise, infecção secundária por germes piogênicos, formação de bola fúngica ou ruptura de suas paredes com formação de pneumotórax (KIM et al., 2001)

A.2. pulmão destruído por tuberculose:

A destruição completa ou de maior parte de um pulmão resulta da combinação de envolvimento parenquimatoso e de vias aéreas. Os pacientes apresentam resposta fibrótica acentuada com conseqüente atelectasia dos lobos pulmonares, diminuição do volume pulmonar do lado afetado, aumento do pulmão contra-lateral (por hiperinsuflação compensatória), retração do hilo e desvio do mediastino para o lado acometido. Os achados radiológicos mais comuns incluem ainda bandas parenquimatosas, nódulos fibróticos, cavidades, bronquiectasias de tração e espessamento pleural.

Uma vez destruído o pulmão pode ser difícil definir atividade da doença apenas pelos achados radiológicos (KIM et al., 2001).

A.3. bola fúngica:

A bola fúngica consiste em uma massa de micélios de fungo, células inflamatórias, fibrina, muco e restos de tecido que se desenvolve em cavidade pulmonar pré-existente. Apesar de outros fungos poderem causá-la, o *Aspergillus spp.*, principalmente o *Aspergillus fumigatus*, é o agente mais envolvido. Estima-se que 25-55% dos pacientes com bola fúngica têm história de cavidade pulmonar crônica por TB. Ausência de sintomas é freqüente e hemoptise é a manifestação clínica mais comum (KIM et al., 2001; SOUBANI et al., 2002).

B. Alterações de vias aéreas:

B.1 bronquiectasia:

A definição de bronquiectasia refere-se a dilatação e distorção irreversível dos brônquios (BOGOSSIAN et al.,1998). Na seqüela de TB pode ser resultado da broncoestenose cicatricial, destruição e fibrose do parênquima pulmonar com dilatação brônquica secundária (bronquiectasia de tração) ou compressão do brônquio por linfonodo aumentado (com patogenia semelhante à obstrução intraluminal). Geralmente ocorre em segmentos apicais e posteriores de lobos superiores e pode causar hemoptise, infecção pulmonar de repetição, tosse e expectoração crônicas (DEVI, 2013; KIM et al., 2001).

B.2 broncolitíase:

Complicação incomum, definida como a presença de material ossificado ou calcificado dentro da árvore brônquica causada pela erosão e extrusão de linfonodo calcificado adjacente para dentro do lúmen brônquico, gerando tosse, hemoptise, sintomas de obstrução brônquica, infecção pulmonar de repetição ou litoptise (DEVI, 2013; KIM et al., 2001)

B.3 estenose traqueobrônquica:

A estenose traqueal ou de brônquios pode ser secundária à compressão extrínseca por linfonodo aumentado ou à tuberculose endobrônquica, forma incomum da infecção que ocorre em 2-4% dos pacientes e pode resultar em broncoestenose residual (CONDE,2011; KIM et al., 2001)

C. Alterações vasculares:

De importância pela sua principal manifestação clínica, a hemoptise, que pode trazer risco de vida, se maciça. Na TB, artérias pulmonares e veias podem apresentar vasculite e trombose, nas bronquiectasias associadas a TB as artérias brônquicas podem estar alargadas e, mais raramente, pode haver desenvolvimento dos aneurismas de Rasmussen nas cavidades pulmonares (DEVI, 2013; KIM et al., 2001).

As alterações descritas, em sua maioria, são bem caracterizadas em exames radiológicos de tórax, seja a radiografia ou, sobretudo, a tomografia.

2.3. Fatores de risco:

O desenvolvimento e a gravidade da seqüela parecem estar relacionados com o tempo para instituição do tratamento da TB pulmonar. Quanto mais tardio o diagnóstico da tuberculose, logo do início do tratamento, piores os danos pulmonares e mais freqüentes as co-morbidades (PASIPANODYA et al.,2007;BOGOSSIAN et al.,1998;RAMOS et al.,2006).

Longos períodos para o diagnóstico e início de tratamento ainda são comuns em alguns países que convivem com a tuberculose. Em estudo no Peru, Chavez (1998) encontrou 60,27 dias como tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Naqueles com diagnóstico da doença após 60 dias havia mais chance de maiores gravidade de sua apresentação, carga bacilar, comprometimento radiológico e sintomas mais exuberantes. O tempo de duração de sintomas da TB pulmonar e seu impacto também foram avaliados por Al Hajjaj (2000) que comparou grupos com sintoma por quatro semanas, quatro a oito semanas e mais de oito semanas antes de iniciar o tratamento específico e encontrou no primeiro grupo maior chance de melhor desfecho radiológico.

No Brasil, sete semanas seria o tempo médio entre o primeiro atendimento e o início do tratamento da tuberculose e 10-12 semanas o tempo entre o início de sintomas e o início do tratamento (DI NASO et al., 2011). Estudo com população da região metropolitana de Recife confirma a tendência nacional de retardo no diagnóstico da tuberculose, 27,1% dos participantes receberam diagnóstico após 30 dias de doença e 58,3%, após 60 dias (CRUZ et al,2008).

Além do retardo no início de tratamento, pacientes com tuberculose droga resistente ou com múltiplos tratamentos igualmente teriam perfil de risco para desenvolvimento da seqüela pulmonar (PASIPANODYA et al.,2007; SINGLA et al., 2009). São outros fatores de riscos implicados: pouca aderência ao tratamento, idade avançada, etilismo crônico e menor escolaridade (AL-HAJJAJ, 2000; NIHUES et al, 2015).

2.4 Epidemiologia:

O número de pacientes portadores da seqüela pulmonar de tuberculose é desconhecido. Os poucos estudos existentes sobre o tema, na maioria, abordam amostras pequenas (DI NASO et al.,2011;RAMOS et al.,2006), porém estudos com populações maiores, ainda que de perfil selecionado, auxiliam o entendimento da dimensão do problema.

Hnizdo et al. (2000) evidenciou que entre 2599 mineradores com passado de TB pulmonar, 18% dos pacientes com um episódio prévio da doença tinham alteração na espirometria, 27% dos com dois episódios tinham alteração e entre os com três episódios, 35%.

Pasipanodya et al. (2007) após comparar dois grupos de pacientes, um com tuberculose latente e outro em tratamento para tuberculose há pelo menos 20 semanas concluiu, após ajustes, que o grupo em tratamento para tuberculose tinha 5,4 vezes mais chances de ter espirometria alterada.

Considerando como indicador da seqüela os sintomas respiratórios, Singla et al. (2009) evidenciaram que 29% dos participantes de seu estudo mantinham queixas respiratórias 14 a 18 anos após completarem o tratamento da tuberculose. No mesmo estudo 86% dos indivíduos apresentavam alterações em exames de imagem torácica e 65% em prova de função pulmonar também após o tratamento da tuberculose.

Estudo com 96 pacientes da região metropolitana do Recife demonstrou que 89,6% dos indivíduos tinham lesões residuais pulmonares em radiografia de tórax e 66,7%, alterações em espirometria ao final do tratamento da tuberculose pulmonar (CRUZ et al.,2008).

2.5 Fisiopatologia:

A fisiopatologia da seqüela de TB é especulativa, provavelmente heterogêneo dado o espectro variado das alterações anatômicas incluindo fibrose do parênquima, bronquiectasia e distorção broncovascular (EHRLICH et al, 2011; HZNIDO et al,2000). Essas alterações, por sua vez, parecem relacionadas ao mecanismo de defesa celular, responsável não só pela formação do granuloma, importante para confinar e controlar a infecção pela tuberculose, mas também pela destruição tissular pulmonar (AL-HAJJAJ, 2000; BAEZ-SALDANHA et al,2013; Dheda et al., 2005)

Nos pacientes com obstrução ao fluxo aéreo na prova de função pulmonar supõe-se que estas alterações anatômicas acarretariam aumento da resistência das vias aéreas e afetariam a complacência pulmonar, com maior tendência a colapso de vias aéreas e conseqüente aprisionamento aéreo. (CHAKRABARTI et al, 2007; KIM et al, 2001). Naqueles com alterações restritivas à espirometria, alterações em parênquima e pleura prevaleceriam (BAEZ-SALDANHA et al,2013).

2.6 Quadro clínico e exames complementares:

O quadro clínico é variado, alguns pacientes são assintomáticos enquanto outros desenvolvem sintomas respiratórios persistentes, como tosse, expectoração, hemoptise, dispnéia, dor torácica, halitose; infecções respiratórias de repetição, *cor pulmonale* e/ou insuficiência respiratória crônica.

Não há diretrizes de acompanhamento para os portadores da seqüela pulmonar de TB (RHEE et al, 2013), contudo a avaliação dos pacientes com história prévia de tuberculose nos estudos tem englobado o conjunto ou parte dos seguintes aspectos: verificação de sintomas respiratórios, exame físico com avaliação de saturação periférica de oxigênio (SpO₂), exames de imagem torácico, radiografia ou tomografia, exames de função pulmonar, sobretudo espirometria e, em alguns, teste de caminhada de seis minutos (TC6m).

Dentre os sintomas mais citados, há semelhança entre os artigos: tosse, expectoração, hemoptise, dor torácica, chiado, halitose e dispnéia (BOGOSSIAN et al., 1998; ROSS et al.,2010;SINGLA et al., 2009). Interessantemente nem todos os estudos que relatam a

dispnéia como sintoma presente classifica a sua intensidade com alguma das escalas de dispnéia disponíveis.

A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em ar ambiente pode ser avaliada no momento do exame físico de rotina do paciente, com oxímetro de pulso. Ryuet al. (2011) avaliaram retrospectivamente características clínicas de 169 pacientes com destruição pulmonar por tuberculose e, destes, 12% requeriam oxigenoterapia domiciliar por insuficiência respiratória crônica, enquanto Baez-Saldana (2013) encontrou SpO₂ < 90% em 17% do seu grupo.

A espirometria e o TC6m têm se prestado como exames auxiliares para determinar capacidade pulmonar e tolerância ao exercício físico em outras doenças crônicas pulmonares e estão sendo utilizados como ferramenta de avaliação também na sequela pulmonar de TB.

A função pulmonar anormal, medida pela espirometria, é achado descrito por diversos autores. A gravidade desta anormalidade é associada à maior extensão do comprometimento pulmonar nos exames de imagem de tórax, radiografia ou tomografia (BÁEZ- SALDANA et al, 2013; BYRNE et al, 2015; HNIZDO et al. 2000; RAMOS et al. 2006; EHRlich et al., 2011; LEE et al, 2011); números prévios de episódios de tuberculose (BYRNE et al, 2015; LEE et al, 2011), presença de outras co - morbididades respiratórias (BYRNE et al, 2015) e a produção de escarro ao final do tratamento da TB infecção, a sua produção se relacionaria inversamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) (RAMOS et al. 2006, HNIZDO et al. 2000; NIHUES et al, 2015).

Os achados na espirometria são diversos e não há consenso sobre a alteração mais comum, além do exame normal, distúrbios ventilatórios restritivo (DVR), obstrutivo (DVO) e combinado (DVC) são descritos. Pasipanodya et al. (2007) e Vallière et al. (2004) mostram o DVR como o mais comum em seus grupos estudados. Singla et et al. (2009), em estudo com 51 pacientes, encontrou espirometria alterada em 96% deles e o DVC foi o predominante, seguido pelo DVR. Singh (2015), por sua vez, tem o DVO como o mais comum.

No Brasil, diferentes achados também se repetem, Ramos et al (2006) obtiveram o DVC como o mais comum, seguido do DVO. Nihues et al(2015), Di Naso et al (2011), por outro lado, têm o DVO como principal alteração. Em Recife, o DVR, seguido do DVC, foi o mais encontrado (CRUZ et al., 2008).

Convém ressaltar que as citações na literatura têm algumas limitações, sobretudo pela avaliação de grupos selecionados, ausência de grupo controle e não avaliação da interferência do tabagismo e outras exposições ambientais nas alterações encontradas.

É interessante observar que, como alguns indivíduos desenvolvem DVO e sintomas respiratórios crônicos, características dos portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), na pós infecção pulmonar por tuberculose, questiona-se se há ligação entre as duas entidades (ALWOOD et al, 2013;BYRNE et al, 2015; KIM et al, 2015;MENEZES et al, 2007;LEE et al, 2011;LEE CH et al,2012), porém se a seqüela é parte do espectro da DPOC, um fenótipo distinto ou uma doença não relacionada ainda não está claro e há dúvidas se a tuberculose deve ser adicionada a lista de fatores de risco para DPOC (ALWOOD et al, 2013).

A distância percorrida no TC6m representa o grau de limitação funcional de pacientes com doenças pulmonares crônicas de diferentes etiologias e em muitas dessas doenças pode ser considerada um preditor de mortalidade melhor que o VEF1 e o estado nutricional (MORALES – BLANHIR et al.,2011). Mesmo com poucos estudos que avaliem o teste de caminhada em portadores de seqüela pulmonar de TB parece ser achado comum uma distancia percorrida menor nos portadores dessa enfermidade. Sivaranjini et al (2010) compararam a distância percorrida entre dois grupos, um saudável e outro com a seqüela pulmonar de tuberculose, encontrou diferença significativa na distância média percorrida entre eles, com os segundo grupo caminhando uma distancia média menor.

A despeito dos poucos estudos, nota-se uma tendência de brasileiros percorrerem maior distância média no TC6m do que indivíduos de outros países. Di Naso et al. (2011) encontrou distância percorrida média de 484,21 metros (m) em grupo com passado de tratamento único para TB; superior a estudos na Índia (265,06m) (SIVARANJINI et al,2010), Japão (342m) (ANDO et al,2003) e Chile (342,9m) (JIMENEZ et al.2006); e 334,75m em grupo com passado de TB droga resistente, distância superior a estudos na Índia (217m para homens e 187m para mulheres) com grupo também com passado de TB pulmonar droga resistente (Singla et al.,2009), o que pode sugerir possível diferença na distância média percorrida entre brasileiros e indivíduos de outras nacionalidades.

Além da distancia percorrida, o teste de caminha permite avaliar a presença de dessaturação de oxigênio, definido como decréscimo acentuado da saturação periférica de oxigênio (SpO2) após esforço físico, dado importante na avaliação da gravidade de doenças

respiratórias. Ando et al. (2003) demonstraram em seu estudo que 2,9% dos participantes apresentaram queda na saturação de oxigênio durante o teste.

Os exames radiológicos do tórax, radiografia ou, principalmente, tomografia computadorizada, permitem identificar as alterações anatômicas da sequela pulmonar de TB descritas anteriormente, contudo, saliente-se que exames radiológicos não fazem parte da recomendação do Ministério da Saúde para acompanhar resposta ao tratamento da tuberculose.

2.7 Evolução e tratamento:

O curso natural da sequela pulmonar de TB não é claro (RYU et al.,2011).

Considerando-se apenas alterações de espirometria como marcador de evolução, Hnizdo et al. (2000) sugerem maior perda da função pulmonar nos primeiros seis meses após a infecção pela tuberculose, com sua estabilização em 13-18 meses. Entretanto, Pasipanodya et al.(2007) relatam não ser clara a evolução da espirometria na sequela pulmonar da TB.

Os fatores relacionados ao prognóstico seriam estado nutricional, desempenho na prova de função pulmonar e presença de hipoxemia e/ou hipercapnia, semelhantemente a outras doenças pulmonares crônicas (Ryu et al.,2011).

Não há diretrizes de tratamento para os portadores de sequela pulmonar de TB (RHEE et al, 2013) e na prática clínica a opção é individualizar a terapêutica de acordo com cada caso, ressaltando que existe tendência a tratar esses indivíduos de forma semelhante aos portadores de bronquiectasia e DPOC (RYU et al.,2011) e em determinadas situações (hemoptise e/ou infecções pulmonares repetidas) a indicação de ressecção pulmonar pode ser considerada (CONDE,2011).

2.8. Considerações finais:

Conhecer o perfil clínico e funcional dos indivíduos acometidos pela seqüela pulmonar de TB é necessário para traçar melhor um plano de avaliação inicial, acompanhamento e tratamento visto que não há protocolos estabelecidos para essa população. Mesmo os programas de controle da tuberculose focam na identificação da doença e seu tratamento completo para interromper o ciclo infeccioso, mas a seqüela é negligenciada (EHRlich ET AL.,2011).

Identificar a seqüela pulmonar de tuberculose pode servir também de alerta para o sistema de saúde, pois há indícios de que o seu desenvolvimento está relacionado à incapacidade de identificar e tratar a infecção pulmonar pela *M. tuberculosis* de forma precoce e adequada.

Objetivos

3.0 Objetivos:

3.1 Gerais

Descrever o perfil clínico e de testes de função pulmonar dos pacientes com sequela pulmonar de tuberculose, atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia no Hospital Otávio de Freitas (HOF), em Recife – PE, no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.

3.2 Específicos

- 1) Descrever os sintomas respiratórios de pacientes com sequela pulmonar de tuberculose atendidos no HOF
- 2) Descrever as alterações encontradas na espirometria, suas classificações e gravidades
- 3) Verificar a distância percorrida e se há presença de dessaturação no teste de caminhada de seis minutos.
- 4) Estratificar a amostra de acordo com a carga tabágica

Metodologia

4.0 Metodologia:

4.1 Desenho do estudo:

Estudo observacional descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, com análise dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de sequela pulmonar de tuberculose no período de junho de 2010 a dezembro de 2014, do Hospital Otávio de Freitas, em Recife.

4.2 Local do estudo:

O Hospital Otávio de Freitas, em Recife, Pernambuco. Referência terciária em pneumologia no Estado e que tem ambulatório específico de sequela pulmonar de TB.

4.3 População do estudo:

Os pacientes maiores de 18 anos portadores de sequela pulmonar de TB atendidos no ambulatório específico desta doença no Hospital Otávio de Freitas durante período do estudo.

4.3.1 Critérios de elegibilidade:

4.3.1.1 Critérios de inclusão:

- indivíduos maiores de 18 anos de idade.
- antecedente de tuberculose pulmonar.
- alterações radiológicas, em tomografia de tórax, compatíveis com sequela pulmonar de tuberculose.

4.3.1.2 Critérios de exclusão:

- tuberculose pulmonar ativa (confirmado pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) e/ou cultura para bacilo de Koch (BK) no escarro ou lavado broncoalveolar (LBA) por broncoscopia positivos)
- gestação
- condições pulmonares, neurológicas, ortopédicas ou cardíacas que possam interferir nos resultados dos exames, tais como: insuficiência cardíaca, cirurgias pulmonares prévias, asma, doenças intersticiais pulmonares, DPOC, sequelas motoras de acidente vascular cerebral etc.

- ausência de relato de resultados de exames, espirometria e teste de caminhada no prontuário, pela presença de condições clínicas impedindo a realização dos exames ou outro motivo.

4.4 Definição e categorização das variáveis:

Definição de termo:

Sequela pulmonar de TB: pacientes com passado de TB pulmonar curada e imagens tomográficas compatíveis com sua sequela, conforme descrito pela literatura.

Variáveis:

a) sexo: referente ao sexo biológico

- masculino
- feminino

b) idade: anos de vida completos desde o nascimento até o dia da consulta. Categorizada em seis grupos:

- 18-29 anos
- 30-39 anos
- 40-49 anos
- 50-59 anos
- 60-70 anos
- >70 anos

c) Índice de massa corpórea (IMC): determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, em que a massa está em quilogramas e a altura em metros.

Categorizada em seis grupos:

- < 18,5: baixo peso
- 18,5 a <25: saudável
- 25 a <30: sobrepeso
- 30 a <35: obesidade grau I
- 35 a < 40: obesidade grau II
- \geq 40: obesidade grau III

d) presença de co-morbidades: presença de outros agravos à saúde tradicionalmente associadas ao maior risco de adoecimento por TB. O item “não se aplica” refere-se a pacientes que não tem os agravos ou não tem a informação no prontuário.

- HIV
- Diabetes Mellitus (DM)
- Etilismo
- Não se aplica

e) tabagismo: considera fumante o indivíduo que fumou no mínimo cem cigarros na vida e atualmente fuma diariamente ou ocasionalmente (alguns dias). Ex tabagista, o indivíduo que fumou no mínimo cem cigarros na vida e atualmente não fuma. Definições de acordo com a “Diretriz para cessação do tabagismo” (2008) da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

- Não
- Ex tabagista
- Tabagista

f) carga tabágica (CT): definido pelo número de maços de cigarro fumado por dia multiplicado pelo número de anos em que o paciente fumou. O item “não se aplica” refere-se ao paciente que não fumou ou se a informação de CT não está disponível no prontuário

- Não se aplica
- CT < 20 m/ano
- CT \geq 20m/ano

g) número de adoecimentos prévios por TB pulmonar: número de vezes que apresentou adoecimento por tuberculose pulmonar. O “não se aplica” refere-se a pacientes que não tem a informação no prontuário ou a informação não é precisa.

- 1 episódio
- 2 episódios
- 3 episódios
- > 3 episódios
- Não se aplica

h) tratamento prévio para TB: se realizou tratamento para TB de acordo com manual do Ministério da Saúde.

- Sim, completo
- Sim, incompleto
- Não
- Não informado

i) tosse: definida como expiração brusca e barulhenta, involuntária ou voluntária, de ar contido nos pulmões

- Sim
- Não
- Não informado

j) expectoração: definida como expulsão, com tosse, das secreções provenientes das vias respiratórias

- Sim
- Não
- Não informado

l) hemoptise: definida como expectoração de sangue, podendo variar de raias de sangue vivo no escarro até a eliminação de grandes volumes de sangue

- Sim
- Não
- Não informado

m) dor torácica: dor torácica pleurítica definida como dor de início abrupto, referida como uma “pontada”, intensificada pela inspiração profunda ou pela tosse e aliviada pela pausa respiratória.

- Sim
- Não
- Não informado

n) dispnéia: Dispnéia classificada de acordo com escala do *Medical Research Council* (MRC)

- falta de ar ao realizar exercício intenso
- falta de ar quando apressa o passo ou sobe escadas ou ladeira
- precisa parar algumas vezes quando anda no próprio passo em terreno plano, ou anda mais devagar que outras pessoas da mesma idade.
- precisa parar muitas vezes devido a falta de ar quando anda perto de 100 metros ou

poucos minutos de caminhada no plano

- sente tanta falta de ar que não sai de casa ou precisa de ajuda para trocar de roupa.
- não informado

o) saturação periférica em ar ambiente (SpO₂): saturação periférica em ar ambiente medida por oxímetro de pulso

- SpO₂ ≥ 90%
- SpO₂ < 90%
- Não informado

p) distância percorrida no TC6m: A distância que o paciente é capaz de percorrer em um período de seis minutos, em metros. O item “não se aplica”, refere-se a ausência do exame no prontuário. Categorizado em seis grupos:

- < 100m
- 100 e <200m
- 200 e < 300m
- 300 e < 400m
- ≥ 400m
- Não se aplica

q) dessaturação no TC6m: Considerado sem dessaturação o indivíduo cuja diferença entre SpO₂ final e SpO₂ inicial foi igual ou menor que 4%; foi considerado com dessaturação o indivíduo cuja mesma diferença foi maior que 4%

- Sim
- Não
- Não informado

r) resultado na espirometria : Classifica os achados espirométricos, de acordo com a “Diretriz de função pulmonar” (2002) da SBPT. O item “não se aplica”, refere-se à ausência do exame no prontuário

- Normal
- DVO
- DVR
- DVC
- Distúrbio ventilatório indeterminado
- Não se aplica

s) gravidade da alteração da espirometria: Classifica a gravidade da alteração encontrada, de acordo com a “Diretriz de função pulmonar” (2002) da SBPT. O item “não se aplica”, refere-se à ausência do exame no prontuário, exame normal ou com distúrbio indeterminado.

- Leve
- Moderada
- Grave
- Não se aplica

4.5 Métodos de coleta:

Foram identificados os prontuários dos pacientes com sequela pulmonar de TB no período do estudo (2010-2014) e os dados coletados foram preenchidos em uma ficha de coleta de dados (Apêndice A) individual elaborada pela pesquisadora.

4.6 Análise dos dados:

Os dados coletados e individualizados em ficha padrão, posteriormente foram repassados para planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foram o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 21.

Os dados foram analisados através das medidas estatísticas: média e desvio padrão. Para as variáveis categóricas, foram analisados inferencialmente através do teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher, quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada, e o teste de Kruskal-Wallis na comparação entre categorias em relação a variável numérica. A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

4.7 Limitações metodológicas:

- Por se tratar de série de casos não se propõe a extrapolar os seus resultados para a população geral.

- As questões referentes a episódio(s) prévio(s) de TB e seu tratamento completo dependeu quase exclusivamente da história referida, posto que para a maior parte dos indivíduos estudados o acompanhamento da infecção se deu em posto de saúde de atendimento primário e não no hospital do estudo.

- A exposição a fatores de risco para outras doenças pulmonares, como exposição à fumaça de fogão de lenha ou carvão, tabagismo passivo, pelos participantes do estudo não foi caracterizada, podendo ser fator de interferência nos resultados dos exames.

- Por se tratar de ambulatório de referência terciária, os pacientes formam um grupo selecionado, com sintomas e complicações de doença, talvez, mais exuberantes e avançados, não representando a totalidade dos pacientes com sequela de tuberculose.

4.8 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Otávio de Freitas (CAAE: 52822716.8.0000.5200).

Resultados

5.0 Resultados:

Os resultados da pesquisa encontram-se apresentados em forma de artigo, o qual está disposto no apêndice A.

Conclusões

6. Conclusões:

- a) Noventa e seis por cento (96,33%) dos pacientes do estudo apresentavam sintomas respiratórios crônicos. Os sintomas estão de acordo com os relatados na literatura.
- b) Na espirometria, a alteração mais comum foi o distúrbio ventilatório obstrutivo, seguido do combinado, com predomínio das gravidades acentuadas e moderada.
- c) A distância percorrida no TC6m no grupo foi de 426,12 metros, acima do encontrado em outros países, com 14,7% dos submetidos a este teste apresentando dessaturação.

Referências

Referências:

1. ANDO M. ET AL “The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post tuberculosis lung disorder” **Chest**; 123 (6); 1988-1995; 2003
2. AL-HAJJAJ, M. S., I. A. JOHARJY. "Predictors of radiological sequelae of pulmonary tuberculosis." **Acta Radiologica** 41.6 (2000): 533-537.
3. ALLWOOD, BRIAN W., LANDON MYER, AND ERIC D. BATEMAN. "A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults." **Respiration** 86.1 (2013): 76-85.
4. BÁEZ-SALDAÑA, RENATA, ET AL. "A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis." **PloS one** 8.11 (2013): e78926.
5. BYRNE, ANTHONY L., ET AL. "Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review." **International Journal of Infectious Diseases** 32 (2015): 138-146.
6. BOGOSSIAN M. ET AL “Bronquiectasia: estudo de 314 casos TB x não TB” **J Bras Pneumol.** ; 24(1); 1998
7. BRASIL - Ministério da Saúde -Secretaria de Vigilância em saúde. “Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose”. **Boletim epidemiológico** vol.46; n° 9; 2015
8. CHAKRABARTI B. ET AL “Tuberculosis and its incidence, special nature and relationship with chronic obstructive pulmonary disease”; **International Journal Obstrut Pulmonary Disease** ; 2(3); 263-272 ; 2007

9. CHÁVEZ T. "Demora em el diagnostico y su correlato clinico, radiológico y bacteriológico em TBC pumonar" **Anales de La facultade de medicina** ; 59 (3); 167-177; 1998
10. CONDE M.; FITTERMAN J.; ANDRADE LIMA M. "**Tuberculose**" ; Rio de Janeiro; Ed. Guanabara Koogan ;2011
11. CRUZ, RITA DE CÁSSIA SANTA, ET AL. "Tuberculose pulmonar: associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração da função pulmonar." **Rev. Assoc. Med. Bras.**(1992) 54.5 (2008): 406-410.
12. DHEDA, KEERTAN, ET AL. "Lung remodeling in pulmonary tuberculosis." **Journal of Infectious Diseases** 192.7 (2005): 1201-1210.
13. DEVI, HJ GAYATHRI. "Complications of Pulmonary Tuberculosis." **Bangalore: Ramaiah Medical College** (2013).
14. DI NASO F.C. ET AL "Avaliação funcional em pacientes com sequela pulmonar de tuebrculose" **Revista Portuguesa de Pneumologia** ; 17(5); 216-221; 2011
15. EHRLICH R.I. ET AL "Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South Africans studies" **Int. J. Tuberc. Lung Dis.** 15(7) 886-891; 2011
16. HNIZD E. ET AL "Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment" **Thorax**, 55, 32-38, 2000
17. JIMÉNEZ, PATRICIO, ET AL. "Limitación crónica al flujo aéreo en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar: Caracterización y Comparación con EPOC." **Revista chilena de enfermedades respiratorias** 22.2 (2006): 98-104.
18. JORDAN, TONI S., ELSPETH M. SPENCER, AND PETER DAVIES. "Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction." **Respirology** 15.4 (2010): 623-628.

19. KIM, H.Y. ET AL “Thoracic Sequelae and complications of tuberculosis”. **Radiographics**. 21;839-860; 2001
20. KIM, SJ ET AL “Effect of airflow limitation on acute exacerbation in patients with destroyed lungs by tuberculosis”. **J Korean Med Sci**. Jun;30(6):737-742
21. LEE, CHIH-HSIN, ET AL. "Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease." **PloS one** 7.5 (2012): e37978.
22. LEE, SEI WON, ET AL. "The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis." **Journal of Korean Med Sci** 26.2 (2011): 268-273.
23. MENEZES, ANA MARIA B., ET AL. "Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America." **European Respiratory Journal** 30.6 (2007): 1180-1185.
24. MORALES – BLANHIR J.E. ET AL “Teste de caminhada de seis minutos:uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar” **J Bras Pneumol**. 37(1) 110-117; 2011
25. NIHUES, SIMONE DE SOUSA ELIAS, ET AL. "Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients." **Brazilian Journal of Infectious Diseases** 19.5 (2015): 492-497.
26. PASIPANODYA J.G. ET AL “Pulmonary impairment after tuberculosis” **Chest** 131(6) ; 1817-1824; 2007
27. RAMOS L.M.M. ET AL “Perfil funcional de pacientes portadores de sequela de tuberculose de um hospital universitário” **Jornal Bras Pneumol**. 32(1); 43-47 ; 2006

28. RHEE C.K. ET AL “Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung” **Int.J.Tuberc. Lung Dis.** 17(1) 67-75;2013
29. ROSS J. ET AL “Excess lung function decline um gold miners following pulmonary tuberculosis” **Thorax**, 65; 1010-1015; 2010
30. RYU Y.J. ET AL “Clinical outcomes and prognostic factors in patients with tuberculous destroyed lung” **Int J Tuberc Lung Dis** 15(2); 246—250; 2011
31. SINGH, BHOLA, AND OMKAR CHAUDHARY. "Trends of pulmonary impairment in persons with treated pulmonary tuberculosis." **Int J Med Res Prof** 1.1 (2015): 8-11.
32. SINGLA N. ET AL “ Post treatment sequelae of multidrug resistant tuberculosis patients” **Indian Journal of Tuberculosis** ; 56; 206-212 ; 2009
33. SIVARANJINI S. ET AL “Six minutes walk test in people with tuberculosis sequelae”**Cardiopulmonary Physical Therapy Journal** ; 21(3); 5-10; 2010
34. SOUBANI A.O. ET AL “The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis” **Chest**; 121(6) ;1988-1999;2002
35. VALLIÈRE S. ; BARKER R.D. “ Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis” **Int. J. Tuberc. Lung Dis.** 8(6) 767-771;2004

Apêndices

Apêndice A – Artigo em português

O artigo será submetido para publicação no “The Brazilian Journal of Infection Disease”

“Sequela de tuberculose pulmonar em pacientes atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia: aspectos clínicos e funcionais”

Ana Maria Costa¹, Vera Magalhães²

¹Médica pneumologista, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) Recife (PE), Brasil.

² Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp

Endereço para correspondência/ mailing address:

Ana Maria Costa

Hospital Otávio de Freitas

Rua Aprígio Guimarães,s/n.

Recife-PE

E.mail: anamarpe@gmail.com

RESUMO:

Objetivo: Descrever os perfis clínico e funcional, com espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6m), dos portadores de seqüela pulmonar de tuberculose (TB) atendidos em ambulatório de pneumologia em hospital de referência terciária do Sistema Único de Saúde (SUS), de Recife, Pernambuco. **Métodos:** estudo observacional descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, realizado no período de 2010-2014. **Resultados:** 109 indivíduos foram incluídos dos quais 51,4% eram do sexo masculino. A idade média foi 53,52 anos e sintomas respiratórios crônicos estavam presente em 96,2% da população. Apenas 8,3% dos pacientes apresentavam espirometria normal e entre os exames alterados predominou o distúrbio ventilatório obstrutivo (54,1%) com as classificações acentuada (37,6%) e moderada (33%) mais frequentes que a leve (7,3%). Apesar do pequeno número de indivíduos assintomáticos e com espirometria normal, a distância média percorrida no teste de caminhada de seis minutos foi de 426,12 metros com dessaturação em 14,7% dos testes. **Conclusões:** Os dados sugerem que, apesar da cura bacteriológica, a população estudada evoluiu com alta prevalência de sintomas respiratórios e comprometimento na função pulmonar, indicando a necessidade de maior atenção ao pós tratamento da TB pulmonar.

Descritores: Tuberculose pulmonar. Espirometria. Tuberculose.

INTRODUÇÃO:

Define-se a seqüela pulmonar de tuberculose (TB) como a presença de alterações anatômicas das estruturas brônquicas, vasculares ou de parênquima pulmonar que se seguem à cura microbiológica de um episódio de tuberculose pulmonar primária ou pós primária. Tais alterações podem vir acompanhadas de sintomas respiratórios persistentes (tosse, expectoração, hemoptise, dispnéia), infecções respiratórias de repetição, *cor pulmonale* e/ou insuficiência respiratória crônica, com conseqüente alteração na função pulmonar, prejuízo na qualidade de vida e, em alguns casos, invalidez permanente dos indivíduos acometidos^(1,2).

O desenvolvimento e a gravidade da seqüela pulmonar de TB parecem estar relacionados com o tempo para instituição do tratamento da TB pulmonar. Quanto mais tardio o diagnóstico da infecção, conseqüentemente do início do tratamento, piores os danos pulmonares e mais freqüentes as co-morbidades^(3,4,5). No Brasil, sete semanas seria o tempo médio entre o primeiro atendimento e o início do tratamento da tuberculose e 10-12 semanas o tempo entre o início de sintomas e o início do tratamento⁽¹⁾.

São outros fatores de riscos implicados no desenvolvimento da seqüela: tuberculose droga resistente ou múltiplos tratamentos para a doença^(3,6), pouca aderência ao tratamento, idade avançada, etilismo crônico e menor escolaridade^(7,8).

Apesar da tuberculose pulmonar ainda ser infecção freqüente no mundo, sobretudo em países em desenvolvimento como o Brasil, os dados acerca da sua seqüela são escassos. São desconhecidos o número de portadores, qual a melhor forma de avaliar e acompanhá-los e a evolução da doença. Os poucos estudos existentes sobre o tema, na grande maioria, abordam populações pequenas e/ou selecionadas^(1,5) e não há *guidelines* de acompanhamento e tratamento⁽⁹⁾. Mesmo os programas de controle da tuberculose focam na identificação da doença em atividade e seu tratamento completo para interromper o ciclo infeccioso, porém a seqüela é negligenciada⁽¹⁰⁾.

Portanto, conhecer o perfil dos indivíduos acometidos pela seqüela pulmonar de TB é necessário para auxiliar o desenvolvimento de plano de avaliação inicial, acompanhamento e tratamento, visto que não há protocolos estabelecidos para essa população ainda. O presente estudo tem como objetivo descrever os perfis clínico e funcional, com espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6m), dos pacientes com seqüela pulmonar de TB.

MÉTODOS

Estudo observacional descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, com análise dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de seqüela pulmonar de tuberculose no período de junho de 2010 a dezembro de 2014, em hospital de referência terciária em pneumologia do Sistema Único de Saúde - SUS, em Recife- Pernambuco.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, com antecedente de TB pulmonar curada e tomografia de tórax com alterações compatíveis com sua seqüela e excluídos os com tuberculose pulmonar ativa (confirmada por baciloscopia no escarro ou lavado broncoalveolar (LBA) e/ou cultura para bacilo de Koch (BK) no escarro ou LBA); os com exacerbação infecciosa da doença pulmonar no momento da realização dos exames complementares ou avaliação médica; gestantes e portadores de condições pulmonares, cardíacas, neurológicas ou ortopédicas que pudessem interferir nos resultados ou realização dos exames, tais como diagnóstico prévio de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, silicose, insuficiência cardíaca, seqüela de acidente vascular cerebral etc.

As seguintes variáveis foram consideradas: sexo; idade; índice de massa corpórea; presença de co-morbidades (diabetes mellitus, sorologia positiva para HIV e etilismo); número de episódios prévios de tuberculose pulmonar e seu tratamento; tabagismo e carga tabágica; sintomas respiratórios, para aqueles com dispnéia, classificamos a queixa de acordo com escala de dispnéia do *Medical Research Council* (MRC); medida da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) com oxímetro de pulso; resultado e gravidade da espirometria e no teste de caminhada de seis minutos, a distância percorrida e se houve dessaturação.

As espirometrias foram realizadas por técnicas treinadas, em laboratório de função pulmonar do próprio serviço hospitalar onde ocorreram os atendimentos, em espirômetro MicroLab® da Cardinal Health. A realização dos exames e seus laudos, feitos por médicos pneumologistas, obedeceram às recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia na sua Diretriz de Função Pulmonar (2002).

Os TC6m foram realizados por equipe de fisioterapia respiratória, também do serviço hospitalar, em corredor plano, de acordo com recomendações da American Thoracic Society (ATS). Para esse estudo, considerou-se as informações sobre a distância percorrida e se houve dessaturação de oxigênio ao fim do teste.

Os dados coletados e individualizados em ficha padrão, posteriormente foram repassados para planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foram o SPSS (StatisticalPackage for the Social Sciences) na versão 21.

Os dados foram ainda analisados através de média e desvio padrão. Para as variáveis categóricas, foram analisados inferencialmente através do teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher, quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada, e o teste de Kruskal-Wallis na comparação entre categorias em relação a variável numérica. A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital do estudo (CAAE: 52822716.8.0000.5200)

Resultado:

Durante o período de junho de 2010 a dezembro de 2014, 154 pacientes foram atendidos no ambulatório de seqüela pulmonar de TB. Destes, 45 foram excluídos por: TB em atividade (01); cardiopatias descompensadas ou avançadas (07); doença pulmonar prévia ao episódio de TB (6); informações incompletas por perda de prontuário (1); bilobectomia prévia por trauma torácico (1); pneumectomia com fístula de coto brônquico (1) e 28 prontuários não tinham informações sobre exames de função pulmonar (espirometria e TC6m).

Foram incluídos, portanto, 109 indivíduos, dos quais 51,4% do sexo masculino. A idade média do grupo é de 53,52 anos, 73,4% tinham passado de episódio único de TB e o tratamento completo do(s) episódio(s) prévio(s) foi feito em 69,7% dos casos (tabela 1). Um dos pacientes referia passado de tratamento com esquema 1R, os demais relatavam esquema habitual.

Dentre as co-morbidades associadas tradicionalmente à tuberculose, 5,5% dos pacientes eram diabéticos e nenhum referia sorologia para HIV positiva (tabela 1).

Os sintomas respiratórios referidos eram tosse, dispnéia, hemoptise, expectoração e dor torácica. Nenhum paciente referia dispnéia classificada como 4 ou 5 segundo escala de dispnéia MRC. Saturação periférica de oxigênio acima de 90% em ar ambiente foi detectada em 88,1% dos casos (tabela 2).

Na espirometria nove pacientes tinham resultado normal e o distúrbio ventilatório obstrutivo (54,1%) foi o mais comum, seguido pelo combinado (12,8%). As gravidades acentuada e moderada foram as mais encontradas. No teste de caminhada de seis minutos, a média percorrida foi de 426,12 metros (tabela 3).

Sabendo-se que o tabagismo pode ser fator predisponente para doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC), levando a repercussões clínicas e funcionais facilmente confundidas com as da sequela de tuberculose, a amostra foi estratificada em não tabagista, tabagistas com carga tabágica menor que 20 maços/ano e tabagistas com carga tabágica maior que 20 maços/ano. Desta forma avaliamos se o tabagismo poderia interferir no resultado dos exames. Considerando a margem de erro fixada (5%), não foram registradas associações significativas ($p > 0,05$) entre a carga tabágica com nenhuma das variáveis contidas na tabela 4.

Tabela 1 –Distribuição dos pacientes com sequela pulmonar de tuberculose atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife- Pernambuco no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.

Variável	N	%
Faixa etária (anos)		
25 a 39	18	16,5
40 a 59	56	51,4
≥60	35	32,1
Sexo		
Masculino	56	51,4
Feminino	53	48,6
Etilismo		
	22	20,2
Tabagismo		
Nunca fumou	55	50,5
Ex tabagista	45	41,3
Tabagista em atividade	09	8,3
Carga tabágica		
< 20maços/ano	18	16,5
≥20 maços/ano	36	33
Nuca fumou	55	50,5
IMC		
Baixo peso	17	15,6
Normal	42	38,5
Sobrepeso	14	12,8
Obesidade	02	1,8
Não informado	34	31,2
DM		
	05	5,5
Sorologia + HIV		
	0	0
Número de adoecimentos prévios por tuberculose pulmonar		
01 episódio	80	73,4
02 episódios	23	21,1
03 ou mais episódios	06	5,5
Tratamento para TB		
Sim, completo	76	69,7
Incompleto/abandono	07	6,4
Não tratado	03	2,8
Não informado	23	21,1

Tabela 2 – Sintomas respiratórios e SpO2 em ar ambiente em pacientes com sequela de tuberculose atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife- Pernambuco no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.

Variável	N	%
Sintomas		
Tosse	79	72,5
Dispneia	78	71,6
Hemoptise	58	53,2
Expectoração	55	50,5
Dor torácica	15	13,8
Classificação da dispneia		
MRC 1	13	11,9
MRC 2	35	32,1
MRC 3	30	27,5
Sem dispneia	27	24,8
Não informado	04	3,7
SpO2		
≥90%	96	88,1
<90%	04	3,7
Não informado	09	8,3

Tabela 3 – Teste de caminhada e espirometria em pacientes com seqüela de tuberculose atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia de Recife- Pernambuco no período de junho de 2010 a dezembro de 2014.

Variável	N	%
Distância percorrido no TC6m (metros)		
<100	01	0,9
100 a 199	03	2,8
200 a 299	08	7,3
300 a 399	08	7,3
≥400	60	55
Não realizou o teste	29	26,6
Média percorrida no TC6m ±DP	426,12±107,9m	
Dessaturação no TC6m		
Sim	16	14,7
Resultado na espirometria		
Normal	09	8,3
DVO	59	54,1
DVC	14	12,8
DVI	13	11,9
DVR	12	11,0
Não fez o exame	02	1,8
Gravidade na espirometria		
Leve	08	7,3
Moderado	36	33,0
Acentuado	41	37,6

Tabela 4 – Avaliação do resultado e gravidade da espirometria, dessaturação no teste de caminhada e distância percorrida segundo a carga tabágica

Variável	Carga tabágica (maços/ano)						Grupo Total		Valor de p
	Nunca fumou		< 20		≥ 20				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
• Resultado da espirometria									
Normal	6	10,9	1	5,9	2	5,7	9	8,4	p ⁽¹⁾ = 0,125
DVO	24	43,6	12	70,6	23	65,7	59	55,1	
DVR	9	16,4	-	-	3	8,6	12	11,2	
DVC	8	14,5	4	23,5	2	5,7	14	13,1	
DVI	8	14,5	-	-	5	14,3	13	12,1	
TOTAL	55	100,0	17	100,0	35	100,0	107	100,0	
• Gravidade alteração espirometria									
Sem alteração	6	12,8	1	5,9	2	6,7	9	9,6	p ⁽¹⁾ = 0,789
Leve	3	6,4	3	17,6	2	6,7	8	8,5	
Moderada	18	38,3	5	29,4	13	43,3	36	38,3	
Acentuada	20	42,6	8	47,1	13	43,3	41	43,6	
TOTAL	41	100,0	16	100,0	28	100,0	85	100,0	
• Dessaturação teste de caminhada									
Sim	8	18,6	3	23,1	5	20,8	16	20,0	p ⁽¹⁾ = 0,931
Não	35	81,4	10	76,9	19	79,2	64	80,0	
TOTAL	43	100,0	13	100,0	24	100,0	80	100,0	
• Distância percorrida: Média ± DP									
	438,95 ± 111,62		406,31 ± 117,38		413,84 ± 94,39		426,12 ± 107,29		p ⁽³⁾ = 0,379
• Distância percorrida									
Menor que 400m	10	23,3	3	23,1	7	29,2	20	25,0	p ⁽²⁾ = 0,853
Maior ou igual a 400m	33	76,7	10	76,9	17	70,8	60	75,0	
TOTAL	43	100,0	13	100,0	24	100,0	80	100,0	

(1): Através do teste Exato de Fisher. (2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson. (3): Através do teste Kruskal Wallis.

Discussão:

A idade média dos pacientes avaliados neste estudo está acima da observada em outros estudos nacionais, que têm variações da média entre 38 e 42 anos^(1,5,8). Não foi objetivo desse estudo determinar o intervalo decorrido entre o fim do tratamento da TB pulmonar e a chegada do serviço de saúde de referência, portanto o tempo que os indivíduos convivem com a seqüela, e se o achado de maior idade média na nossa população reflete alguma característica epidemiológica própria ou apenas a dificuldade para encontrar um serviço especializado em pneumologia.

Com relação às co-morbididades tradicionalmente relacionadas a maior chance de infecção por tuberculose, destaca-se a ausência de sorologia positiva para infecção pelo HIV nos indivíduos da amostra, tal fato pode ser justificado pelo serviço não ser referência no tratamento desta doença e pela não realização da sorologia em todos os pacientes, exceto nos com suspeita clínica; nos demais a presença ou não do diagnóstico era referida pelo próprio indivíduo. Apesar destas questões, outros estudos em áreas de incidência alta/moderada de tuberculose têm achado semelhante ou de pequeno número de participantes soropositivos^(6,11,12). Mesmo nos que relatam entre seus participantes os portadores de sorologia positiva para infecção por HIV não há maior perda de função pulmonar nestes^(10,13), há a possibilidade, inclusive, de não desenvolverem seqüelas pulmonares tão graves quanto os imunocompetentes por apresentarem pior resposta inflamatória⁽¹⁴⁾.

Os sintomas respiratórios encontrados na nossa população são semelhantes ao da literatura^(4,6,8,15) e a sua pesquisa não deve ser subestimada durante avaliação dos pacientes. Além de trazer limitações e influenciar na qualidade de vida, a presença de sintomas respiratórios crônicos estaria relacionada a severidade da seqüela⁽⁸⁾ e especificamente o volume de escarro ao final do tratamento da TB pulmonar se relacionaria inversamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), por sua vez o VEF1 se relacionaria com o grau de comprometimento pulmonar nos exames de imagem^(5,8,13).

A distância percorrida no TC6m no grupo estudado foi de 426,12 metros, acima do evidenciado em estudos na Índia⁽⁶⁾ e no Chile⁽¹⁶⁾. Ressalte-se que valores de referência para o TC6m variam de forma entre diferentes populações⁽¹⁷⁾, portanto, a distância percorrida pela população brasileira não pode ser comparada com a de seus pares de estudos internacionais ou a valores de referência de outros países. Contudo, o teste não deve ser negligenciado, pois é

barato, eficiente em quantificar a tolerância ao exercício, tem grande aplicabilidade e pode servir para avaliação individual de resposta ao tratamento ⁽¹⁸⁾.

A alteração espirométrica mais comum deste estudo foi o distúrbio ventilatório obstrutivo, seguido do combinado e as gravidades acentuada e moderada foram mais frequentes. Não há consenso na literatura sobre qual o distúrbio ventilatório mais comum, os restritivo^(3,19),obstrutivo^(1,8,20) e combinado^(5,6) já foram citados e estariam relacionados ao tipo de comprometimento pulmonar, nos pacientes com obstrução ao fluxo aéreo supõe-se predominar alterações anatômicas que acarretariam maior tendência a colapso de vias aéreas e conseqüente aprisionamento aéreo⁽²¹⁾ e naqueles com alterações restritivas, alterações em parênquima e pleura prevaleceriam⁽¹¹⁾. Já a gravidade da espirometria é associada à maior extensão do comprometimento pulmonar nos exames de imagem de tórax, radiografia ou tomografia^(11,13,22,23); número prévios de episódios de tuberculose ^(22,23), presença de outras comorbidades respiratórias⁽²²⁾ e a produção de escarro ao final do tratamento da TB ^(5,13,8). A associação entre a gravidade da espirometria e as variáveis citadas não foi objeto deste estudo.

Convém ressaltar que o número de tabagistas com carga tabágica acima de 20 anos/maços, portanto com maior risco de DPOC associada e conseqüente chance de interferência na avaliação de sintomas e resultados de exames de função pulmonar, corresponde a 33% da amostra, contudo não foram registradas associações significativas entre a carga tabágica com pior desempenho na espirometria e teste de caminhada.

Conclusão:

Pelas características próprias de um serviço de referência terciário, os resultados deste estudo não representam a totalidade dos pacientes com sequela de tuberculose e mais pesquisas são necessárias para melhor caracterização desta população. Contudo o comprometimento clínico e funcional destes indivíduos foi significativo e não pode ser subestimado, indicando a necessidade de maior atenção ao pós tratamento da TB pulmonar.

Referências:

1. Di Naso, F. C., et al. "Avaliação funcional em pacientes com sequela pulmonar de tuberculose." *Revista Portuguesa de Pneumologia* 17.5 (2011): 216-221.
2. Kim, Hyae Young, et al. "Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis 1." *Radiographics* 21.4 (2001): 839-858.
3. Pasipanodya, Jotam G., et al. "Pulmonary impairment after tuberculosis." *CHEST Journal* 131.6 (2007): 1817-1824.
4. Bogossian, Miguel, et al. "Bronquiectasias: estudo de 314 casos tuberculose x não-tuberculose." *J Pneumol* 24.1 (1998): 11-6.
5. Ramos, Lucia Maria Macedo, et al. "Perfil funcional de pacientes portadores de sequela de tuberculose de um hospital universitário." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 32.1 (2006): 43-47.
6. Single N, Singla R, Fernandes S et al. "Post treatment sequelae of multi-drug resistant tuberculosis patients." *Indian J Tuberc* (2009) 56(4): 206-12
7. Al-Hajjaj, M. S., and I. A. Joharjy. "Predictors of radiological sequelae of pulmonary tuberculosis." *Acta Radiologica* 41.6 (2000): 533-537.
8. Nihues, Simone de Sousa Elias, et al. "Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients." *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 19.5 (2015): 492-497.
9. Rhee, C. K., et al. "Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 17.1 (2013): 67-75.
10. Ehrlich, R. I., et al. "Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies [Review article]." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 15.7 (2011): 886-891.
11. Báez-Saldaña, Renata, et al. "A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis." *PloS one* 8.11 (2013): e78926.
12. Lee, Chih-Hsin, et al. "Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease." *PloS one* 7.5 (2012): e37978.

13. Hnizdo, Eva, Tanusha Singh, and Gavin Churchyard. "Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment." *Thorax* 55.1 (2000): 32-38.
14. Musafiri, S., et al. "The Aftermath of Pulmonary Tuberculosis: Predictors of Severe Pulmonary Sequelae and Quality of Life of Patients Visiting a Tertiary Level of Care in Rwanda, East Africa." *Austin J Pulm Respir Med* 2.2 (2015): 1027.
15. Ross J. et al "Excess lung function decline um gold miners following pulmonary tuberculosis" *Thorax*, 65; 1010-1015; 2010
16. JIMÉNEZ, PATRICIO, et al. "Limitación crónica al flujo aéreo en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar: Caracterización y Comparación con EPOC." *Revista chilena de enfermedades respiratorias* 22.2 (2006): 98-104.
17. Casanova, C., et al. "The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries." *European Respiratory Journal* 37.1 (2011): 150-156.
18. Morales-Blanhir, Jaime Eduardo, et al. "Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 37.1 (2011): 110-117.
19. Vallière S. ; Barker R.D. "Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis" *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 8(6) 767-771;2004
20. Singh, Bhola, and Omkar Chaudhary. "Trends of pulmonary impairment in persons with treated pulmonary tuberculosis." *Int J Med Res Prof* 1.1 (2015): 8-11.
21. Chakrabarti B. et al "Tuberculosis and its incidence, special nature and relationship with chronic obstructive pulmonary disease"; *International Journal Obstrut Pulmonary Disease* ; 2(3); 263-272 ; 2007
22. Byrne, Anthony L., et al. "Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review." *International Journal of Infectious Diseases* 32 (2015): 138-146.
23. Lee, Sei Won, et al. "The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis." *Journal of Korean medical science* 26.2 (2011): 268-273.

Apêndice B – artigo em inglês:

“Pulmonary tuberculosis sequelae in a tertiary referral clinic in pulmonology: clinical and functional aspects”

Ana Maria Costa¹, Vera Magalhães²

¹ Pneumologist. Master’s degree candidate, Postgraduate Programme in Tropical Medicine, Health Sciences Centre of the State University of Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil

²PhD, Infectious and Parasitic Diseases, State University of São Paulo (UNIFESP)

Corresponding author:

Ana Maria Costa

Hospital Otávio de Freitas

Rua Aprígio Guimarães,s/n.

Recife-PE

E.mail: anamarpe@gmail.com

Abstract:

Objective: To describe data related to clinical and pulmonary function, with spirometry and six minutes walking test, characteristics in patients with pulmonary tuberculosis sequelae treated in pulmonology clinic in public tertiary referral hospital, in Recife Pernambuco.

Methods: This case series is a retrospective and descriptive study. Data were obtained from medical chart of each patient treated between 2010 and 2014.

Results: It was included 109 patients, 51.4% were male. The mean age was 53.52 years and chronic respiratory symptoms was present in 96,2% of individuals. Spirometry was normal in only 8,3% and obstructive disorder was the most prevalent (54,1%), severe (37,6%) and moderate (33%) spirometry was more frequent than mild (7,3%). Despite the small number of asymptomatic individuals and normal spirometry, the mean distance covered in the 6MWT was 426.12 meters with desaturation in 14.7% of tests.

Conclusion: The prevalence of respiratory symptoms and lung function impairment is high in this study and, although the results could not be extrapolated to the general population, greater attention is needed to individuals in the post treatment of pulmonary TB.

Key words: Pulmonary tuberculosis.Spirometry.Tuberculosis.

INTRODUCTION:

Pulmonary tuberculosis (TB) sequelae is characterized by bronchial, vascular and parenchymal changes in lung anatomy even after a microbiological cure of the infection. This could lead to various complications, including persistent respiratory symptoms, pulmonary impairment, recurrent pulmonary infections, *cor pulmonale* and chronic respiratory failure with a negative impact on quality of life and, in some cases, permanent disability of affected patients^(1,2).

The development and severity of sequelae is associated with time to initiation of treatment of pulmonary TB. Delays in the diagnosis, thus to treatment, could lead to pulmonary injury and co morbidity^(3,4,5). In Brazil, seven weeks is the mean time between the first medical care and the beginning of tuberculosis treatment and 10-12 weeks the time between beginning of symptoms and the initiation of treatment⁽¹⁾.

Other risk factors can be involved in developing the sequel: patients with drug resistance tuberculosis or multiple treatments for the disease^(3,6), poor adherence to treatment, advanced age (elderly patients), chronic alcohol abuse and low level of education^(7,8).

Despite pulmonary tuberculosis still a common infection worldwide, especially in developing countries like Brazil, data about its sequel are few. It is unknown how many living with the pulmonary sequelae or better way to evaluate them. The few studies about the theme have been of highly selected populations and/or small subjects^(1,5) and there are no guidelines about treatment or how to follow these patients⁽⁹⁾. Even the tuberculosis control programs focus on identifying the disease and complete its treatment to stop infectious cycle but the sequel is neglected⁽¹⁰⁾.

Thus, to know the affected population could help to trace an evaluation, monitoring and treatment plan. This study aims to describe data related to clinical and functional, with spirometry and six-minute walking test (6MWT), characteristics in patients with pulmonary tuberculosis sequelae treated in a pulmonology clinic, in public tertiary referral hospital, in Recife, Pernambuco.

METHODS:

This case series is a retrospective and descriptive study in which the medical records of patients treated from June, 2010 to December, 2014, in pulmonology clinic in public tertiary referral hospital, in Recife Pernambuco, were collected.

It was included individuals older than 18 years old, with a past history of healed pulmonary tuberculosis and a thoracic computerized tomography compatible with the sequel of the disease and were excluded those with clinical condition could modify exam results (as cardiac, neurologic or orthopedic), evidence of active tuberculosis (confirmed by positive sputum bacilloscopy and/or *Mycobacterium tuberculosis* culture) or others pulmonary infection, pre-existing respiratory disease (as asthma, CPOD) and pregnant.

The following variables were considered: sex; age; body mass index; co morbidities (diabetes mellitus, HIV infection and alcohol abuse), number of previous pulmonary tuberculosis and its treatment; smoking history; respiratory symptoms, to those with dyspnea, the MRC dyspnea scale was used to identify level of perceived breathlessness; it was used the revised 5-grade version; oxygen pulse saturation measured by pulse oximetry, at rest, result and severity of spirometry and the six-minute walking test and if there was oxygen desaturation during the test.

Spirometry, including pre and post bronchodilation phases, was performed in the hospital pulmonary function laboratory, with a MicroLab spirometer. All tests were administered by specifically trained personnel and spirometry data were classified by pneumologist in accordance to the Guidelines for Pulmonary Function Test of the Brazilian Society of Pneumology and Tisiology.

The six-minute walking tests (6MWT) were performed also in the hospital by trained personnel, in a plain corridor, according to recommendations of the American Thoracic Society (ATS). For this work, we considered the information on the average distance covered in the 6MWT and presence of oxygen desaturation at the end of the test.

The program used for statistical calculations was the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21. Fisher's exact test and chi square test were used to analyze associations.

The project was approved by the Otávio de Freitas Hospital's ethical Committee (CAAE: 52822716.8.0000.5200).

Results:

During the period June 2010 to December 2014, 154 patients were treated in the pulmonary TB sequelae outpatient but 45 individuals were excluded because: active TB (01); decompensated or advanced heart disease (07); previous lung disease to the episode of TB (6); bilobectomy after thoracic trauma (1); pneumonectomy with bronchial fistula (1) and 29 records had incomplete information (no spirometry and 6MWT or else).

It was included 109 patients, 51.4% were male. The mean age was 53.52 years, 73,4% of the subjects reported a single pulmonary TB episode and full treatment of the infection in 69,7% of cases. Most of them refer treatment for TB with an usual regimen, except for one that refers 1R treatment regimen (Table 1).

Among the traditionally associated comorbidities tuberculosis, it is remarkable the small number of diabetic patients (5.5%), in addition, no HIV patient was reported (Table 1).

Only four patients were asymptomatic and the symptoms reported, in order of appearance, were cough, dyspnea, hemoptysis, sputum and chest pain. MRC dyspnea grade 2 and 3 were reported most often, in 32,1% and 27,5% cases, respectively, none reported MRC grade 4 and 5, and 88,1% demonstrated oxygen pulse saturation level above 90% (Table 2).

Spirometry was normal for nine patients and to those who had pulmonary disorders, obstructive disorder was the most prevalent (54,1%) followed by mixed disorder (12,8%). Severe (37,6%) and moderate (33%) spirometry was more frequent than mild (7,3%). Despite the small number of asymptomatic individuals and normal spirometry, the average distance covered in the 6MWT was 426.12 meters with desaturation in 14.7% of tests.

It should be emphasized that the number of individuals with more than 20 pack years of smoking, thus with increased COPD risk, it is 33%, however it was not observed significant associations between smoking history and with variables contained in Table 4.

Table 1 – Distribution of patients with pulmonary tuberculosis sequelae treated at tertiary referral clinic in pulmonology Recife- Pernambuco from June 2010 to December 2014.

	N	%
Age, years		
25 – 39	18	16,5
40 – 59	56	51,4
≥60	35	32,1
Sex		
Male	56	51,4
Female	53	48,6
Alcohol abuse		
	22	20,2
Smoking status		
Never	55	50,5
Former	45	41,3
Current	09	8,3
Pack/year		
< 20 pack/year	18	16,5
≥20 pack/year	36	33
Never smoked	55	50,5
BMI		
Underweight	17	15,6
Normal	42	38,5
Overweight	14	12,8
Obesity	02	1,8
Not informed	34	31,2
DM		
	05	5,5
HIV infection		
	0	0
Number of previous pulmonary tuberculosis		
01 episode	80	73,4
02 episodes	23	21,1
More than 3 episodes	06	5,5
TB treatment		
Yes	76	69,7
Incomplete	07	6,4
No	03	2,8
Not informed	23	21,1

Table 2 – Symptoms and SpO2 at rest in patients with tuberculosis sequelae treated at tertiary referral clinic in pulmonology Recife- Pernambuco from June, 2010 to December, 2014.

	N	%
Sintomas		
Cough	79	72,5
Dyspnea	78	71,6
Hemoptysis	58	53,2
Sputum	55	50,5
Chest pain	15	13,8
MRC Dyspnea scale		
MRC 1	13	11,9
MRC 2	35	32,1
MRC 3	30	27,5
No dyspnea	27	24,8
Not informed	04	3,7
SpO2		
≥90%	96	88,1
<90%	04	3,7
Not informed	09	8,3

Table 3 – six minutes walking test and spirometry in patients with tuberculosis sequelae treated at tertiary referral clinic in pulmonology Recife- Pernambuco from June 2010 to December 2014..

	N	%
Distance covered in the 6MWT		
(meter)		
<100	01	0,9
100 – 199	03	2,8
200 – 299	08	7,3
300 – 399	08	7,3
≥400	60	55
not performed	29	26,6
mean distance covered in the 6MWT ±SD	426,12±107,9m	
6MWT desaturation		
Yes	16	14,7
Pattern of spirometry		
Normal	09	8,3
Obstructive	59	54,1
Mixed	14	12,8
Indefinite	13	11,9
Restrictive	12	11,0
Not performed	02	1,8
Severity of spirometry		
Mild	08	7,3
Moderate	36	33,0
Severe	41	37,6

Table 4 – Spirometry and 6 minutes walking test according to smoking history

	Never smoked		Pack/year				Total		P value
			< 20		≥ 20				
	n	%	N	%	n	%	n	%	
• Pattern of spirometry									
Normal	6	10,9	1	5,9	2	5,7	9	8,4	p ⁽¹⁾ = 0,125
Obstructive	24	43,6	12	70,6	23	65,7	59	55,1	
Restrictive	9	16,4	-	-	3	8,6	12	11,2	
Mixed	8	14,5	4	23,5	2	5,7	14	13,1	
indefinite	8	14,5	-	-	5	14,3	13	12,1	
TOTAL	55	100,0	17	100,0	35	100,0	107	100,0	
• Severity of spirometry									
Normal/ not applicable	6	12,8	1	5,9	2	6,7	9	9,6	p ⁽¹⁾ = 0,789
Mild	3	6,4	3	17,6	2	6,7	8	8,5	
moderate	18	38,3	5	29,4	13	43,3	36	38,3	
Severe	20	42,6	8	47,1	13	43,3	41	43,6	
TOTAL	41	100,0	16	100,0	28	100,0	85	100,0	
• 6MWT desaturation									
Yes	8	18,6	3	23,1	5	20,8	16	20,0	p ⁽¹⁾ = 0,931
No	35	81,4	10	76,9	19	79,2	64	80,0	
TOTAL	43	100,0	13	100,0	24	100,0	80	100,0	
• mean distance covered in the 6MWT ±SD									
	438,95 ± 111,62		406,31 ± 117,38		413,84 ± 94,39		426,12 ± 107,29		p ⁽³⁾ = 0,379
• Distance covered									
< 400m	10	23,3	3	23,1	7	29,2	20	25,0	p ⁽²⁾ = 0,853
≥400m	33	76,7	10	76,9	17	70,8	60	75,0	
TOTAL	43	100,0	13	100,0	24	100,0	80	100,0	

(1): Fisher's test. (2): Pearson chi-square tests (3): Kruskal Wallis's test.

Discussion:

The mean age of this study is above other Brazilian studies, which have variations between 38 and 42 years old ^(1,5,8), an exception is a study in São Paulo with a population of patients with bronchiectasis due to TB sequelae, in these individuals the mean age was 50 years old⁽⁴⁾. It was not objective of this study to determine the interval between the end of the pulmonary TB treatment and the arrival on a referral health service, so it is not possible to specify how long the individuals have the sequelae, thus, if the mean age in this study reflects some local epidemiological characteristic or the difficulty access to a specializing health service.

In relation to co-morbidities related to a higher chance of TB infection, it draws attention to lack of patients with HIV infection, this fact can be explained because the service is not a reference in the treatment of this disease and HIV test was not performed in all patients, except in clinically suspected, in others the presence of the diagnosis was reported by the individual himself. Despite these issues, other studies in areas of high / moderate incidence of tuberculosis have similar findings or small number of HIV-positive participants ^(6,11,12). Even in those studies with people affected by HIV infection there is no greater pulmonary impairment in these individuals ^(10,13). There is the possibility they do not develop pulmonary sequelae as serious as the immunocompetent due to a worse inflammatory response ⁽¹⁴⁾.

The symptoms described are similar to the literature ^(4,6,8,15) and its evaluation should not be neglected during patient evaluation. Besides limiting and influence the quality of life, the presence of chronic respiratory symptoms would be related to the severity of sequelae ⁽⁸⁾ and specifically the quantity of sputum at the end TB pulmonary treatment was inversely associate with forced expiratory volume in first second (VEF1) ^(5,8,13).

The mean distance covered on the 6MWT in the study group was 426.12 meters, longer distance than in studies in India ⁽⁶⁾ and Chile ⁽¹⁶⁾ and slightly lower than study Brazil ⁽¹⁾. It is emphasized that reference values for the 6MWT vary among different populations ⁽¹⁷⁾, thus, the distance walked by the Brazilian population could not be compared to that of other countries. However, the test should not be forgotten since it is a cheap and efficient way to quantify exercise tolerance and might be used for individual evaluation of treatment response ⁽¹⁸⁾.

The most prevalent spirometric disorder in this study was obstructive disorder followed by mixed. It is not clear which respiratory disorder is most prevalent in post tuberculosis sequelae, restrictive^(3,19), obstructive^(1,8,20) and mixed^(5,6) disorders have been cited and would be linked to the type of lung damage, in patients with airflow obstruction is supposed to predominate anatomical changes that would lead to airway collapse and consequent air trapping⁽²¹⁾ and those with restrictive disorder, changes in lung parenchyma and pleura might prevail⁽¹¹⁾. The severity on spirometry is associated with the extent of lung damage on radiographs or computerized tomography^(11,13,22,23); previous episodes of tuberculosis^(22,23), the presence of other respiratory co-morbidities⁽²²⁾ and sputum production at the end of TB treatment^(5,13,8). It was not subject of this study to evaluate the association between the severity of spirometry and the above mentioned variables.

It should be emphasized that the number of individuals with more than 20 pack years of smoking, thus with increased COPD risk, it is 33%, however it was not observed significant associations between smoking history and a worse performance in spirometry and six minutes walking test.

Conclusion:

Due to the characteristics of a tertiary care center, the results of this study do not represent all patients with pulmonary tuberculosis sequelae and more research is needed to better characterize this population. However the clinical and functional impairment of these individuals was significant high and indicates the need for better attention to post treatment of pulmonary TB. For some patients the bacteriological cure of tuberculosis is only the beginning, not the end of the disease.

References:

1. Di Naso, F. C., et al. "Avaliação funcional em pacientes com sequela pulmonar de tuberculose." *Revista Portuguesa de Pneumologia* 17.5 (2011): 216-221.
2. Kim, Hyae Young, et al. "Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis 1." *Radiographics* 21.4 (2001): 839-858.
3. Pasipanodya, Jotam G., et al. "Pulmonary impairment after tuberculosis." *CHEST Journal* 131.6 (2007): 1817-1824.
4. Bogossian, Miguel, et al. "Bronquiectasias: estudo de 314 casos tuberculose x não-tuberculose." *J Pneumol* 24.1 (1998): 11-6.
5. Ramos, Lucia Maria Macedo, et al. "Perfil funcional de pacientes portadores de sequela de tuberculose de um hospital universitário." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 32.1 (2006): 43-47.
6. Single N, Singla R, Fernandes S et al. "Post treatment sequelae of multi-drug resistant tuberculosis patients." *Indian J Tuberc* (2009) 56(4): 206-12
7. Al-Hajjaj, M. S., and I. A. Joharjy. "Predictors of radiological sequelae of pulmonary tuberculosis." *Acta Radiologica* 41.6 (2000): 533-537.
8. Nihues, Simone de Sousa Elias, et al. "Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients." *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 19.5 (2015): 492-497.
9. Rhee, C. K., et al. "Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 17.1 (2013): 67-75.
10. Ehrlich, R. I., et al. "Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies [Review article]." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 15.7 (2011): 886-891.
11. Báez-Saldaña, Renata, et al. "A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis." *PloS one* 8.11 (2013): e78926.
12. Lee, Chih-Hsin, et al. "Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease." *PloS one* 7.5 (2012): e37978.

13. Hnizdo, Eva, Tanusha Singh, and Gavin Churchyard. "Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment." *Thorax* 55.1 (2000): 32-38.
14. Musafiri, S., et al. "The Aftermath of Pulmonary Tuberculosis: Predictors of Severe Pulmonary Sequelae and Quality of Life of Patients Visiting a Tertiary Level of Care in Rwanda, East Africa." *Austin J Pulm Respir Med* 2.2 (2015): 1027.
15. Ross J. et al "Excess lung function decline um gold miners following pulmonary tuberculosis" *Thorax*, 65; 1010-1015; 2010
16. JIMÉNEZ, PATRICIO, et al. "Limitación crónica al flujo aéreo en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar: Caracterización y Comparación con EPOC." *Revista chilena de enfermedades respiratorias* 22.2 (2006): 98-104.
17. Casanova, C., et al. "The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries." *European Respiratory Journal* 37.1 (2011): 150-156.
18. Morales-Blanhir, Jaime Eduardo, et al. "Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 37.1 (2011): 110-117.
19. Vallière S. ; Barker R.D. "Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis" *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 8(6) 767-771;2004
20. Singh, Bhola, and Omkar Chaudhary. "Trends of pulmonary impairment in persons with treated pulmonary tuberculosis." *Int J Med Res Prof* 1.1 (2015): 8-11.
21. Chakrabarti B. et al "Tuberculosis and its incidence, special nature and relationship with chronic obstructive pulmonary disease"; *International Journal Obstrut Pulmonary Disease* ; 2(3); 263-272 ; 2007
22. Byrne, Anthony L., et al. "Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review." *International Journal of Infectious Diseases* 32 (2015): 138-146.
23. Lee, Sei Won, et al. "The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis." *Journal of Korean medical science* 26.2 (2011): 268-273.

Apêndice C- ficha de coleta:

Número da ficha: _____ Prontuário do paciente: _____

Nome: _____

Procedência: _____

Profissão: _____

Sexo		1. Masculino 2. Feminino
Idade		Em anos
IMC – Índice de massa corpórea		
Presença de co-morbidades		1. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) 2. Diabetes Mellitus (DM) 3. Etilismo 4. Não se aplica
Tabagismo		1. Não 3. Tabagista 2. Ex tabagista
Carga tabágica (CT)		1. Não se aplica 3. CT \geq 20m/ano 2. CT < 20 m/ano
Número de adoecimentos prévios por TB pulmonar		1. 1 episódio 4. Mais de 3 episódios 2. 2 episódios 5. Não se aplica 3. 3 episódios
Tratamento prévio para TB		1. Sim completo 3. Não 2. Sim incompleto 4. Não informado
Tosse		1. Sim 3. Não informado 2. Não
Expectoração		1. Sim 3. Não informado 2. Não
Hemoptise		1. Sim 3. Não informado 2. Não
Dor torácica		1. Sim 3. Não informado 2. Não
Dispnéia		1. Falta de ar ao realizar exercício intenso 2. Falta de ar quando apressa o passo ou sobe escadas ou ladeira 3. Precisa parar algumas vezes quando anda no próprio passo em terreno plano, ou anda mais devagar que outras pessoas da mesma idade. 4. Precisa parar muitas vezes devido a falta de ar quando

		<p>anda perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.</p> <p>5. Sente tanta falta de ar que não sai de casa ou precisa de ajuda para trocar de roupa.</p> <p>6. Não informado</p> <p>7. Sem dispnéia</p>
Saturação periférica em ar ambiente (SpO ₂)		<p>1. SpO₂ ≥ 90% 3. Não informado</p> <p>2. SpO₂ < 90%</p>
Distância percorrida no teste de caminhada		<p>1. < 100m 4. 300 e <400m</p> <p>2. 100 e <200m 5. > 400m</p> <p>3. 200 e < 300m 6. Não se aplica</p>
Dessaturação no teste de caminhada		<p>1. Sim 3. Não informado</p> <p>2. Não</p>
Resultado na espirometria		<p>1. Normal</p> <p>2. Distúrbio Ventilatório (DV) obstrutivo</p> <p>3. DV restritivo</p> <p>4. DV combinado</p> <p>5. DV indeterminado</p> <p>6. Não se aplica</p>
Gravidade da alteração da espirometria		<p>1. Leve</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Não se aplica</p>

Anexos

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SEQUELA PULMONAR RELACIONADA À TUBERCULOSE EM PACIENTES ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA TERCIÁRIA EM PNEUMOLOGIA

Pesquisador: ana maria do nascimento costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52822716.8.0000.5200

Instituição Proponente: Hospital Otávio de Freitas/ SES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.397.899

Apresentação do Projeto:

SEQUELA PULMONAR RELACIONADA À TUBERCULOSE EM PACIENTES ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA TERCIÁRIA EM PNEUMOLOGIA.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o perfil clínico e funcional dos pacientes com seqüela pulmonar de tuberculose, atendidos em ambulatório de referência terciária em pneumologia no Hospital Otávio de Freitas (HOF), em Recife – PE, no período de junho de 2010 a dezembro de 2014, a partir da análise de prontuários

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de um estudo em prontuários o risco serão mínimos, der exposição de dados e constrangimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Diante da escassez e heterogeneidade de dados acerca da seqüela pulmonar de TB, inclusive no Brasil, este estudo descreverá as características clínicas e funcionais dos pacientes com seqüela pulmonar de TB atendidos em um ambulatório de referência terciária em pneumologia em Recife,

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N

Bairro: Tejupió

CEP: 50.920-640

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3182-8578

Fax: (81)3182-8632

E-mail: cephof@yahoo.com.br

HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 1.397.899

objetivando um melhor conhecimento do perfil desta população para ajudar a traçar estratégias de avaliação e acompanhamento após o tratamento, pois para alguns pacientes a cura bacteriológica da tuberculose é apenas o começo, e não o fim da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encontram-se dentro dos critérios aceitos por este comitê.

Recomendações:

Que a pesquisa em tela seja desenvolvida de acordo com o que prediz a mesma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 655851.pdf	28/01/2016 21:51:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	resumosequela.docx	28/01/2016 21:50:27	ana maria do nascimento costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaanuencia.pdf	28/01/2016 21:48:34	ana maria do nascimento costa	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/01/2016 21:47:23	ana maria do nascimento costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 29 de Janeiro de 2016

Dr. José Alexandre de Andrade Ferreira
 Coordenador do Comitê de Ética - HOF
 Assinado por:
José Alexandre de Andrade Ferreira
 (Coordenador)

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N

Bairro: Tejupió

CEP: 50.920-640

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3182-8578

Fax: (81)3182-8632

E-mail: cephof@yahoo.com.br

ANEXO B – Escala de classificação de dispnéia do *Medical Research Council* (MRC):

Classificação	Características
Grau 1	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
Grau 2	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando sobe morro.
Grau 3	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido a falta de ar ou quando caminha no plano, no próprio passo, tem que parar para respirar.
Grau 4	Após andar alguns metros ou alguns minutos no plano, tem que parar para respirar.
Grau 5	Falta de ar impede que saia de sua casa ou surge falta de ar quando troca de roupa.

ANEXO C – Orientação aos autores

GUIDE FOR AUTHORS

Introduction

The BJID is an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI), published by monthly since 1996, from February to December and published by Elsevier Editora Ltda. Produced by the Editor-in-Chief, Dr. Carlos Brites, an editorial board and highly competent associate editors, the production staff and advertising board, the articles and communications published in the BJID aim to be relevant in the broadest sense to all aspects of microbiology, infectious diseases and immune response to infectious agents.

The BJID is one of the most influential publications in its field in Brazil and Latin America with a high impact factor, since its inception it has garnered a growing share of the publishing market.

In addition to six regular issues per year, the BJID published special supplements, conference and seminar, annals and reprints of individual articles, as well as advertising courses, competitions and seminars in all fields of medicine.

Scope and policy

The aim of the Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) is to be relevant in the broadest sense to all aspects of Infectious Diseases and its fields. The manuscripts submitted to BJID should develop new concepts or experimental approaches; they have to describe new principles or improvement of an existing method and their results; they have to bring new data about a subject which will be important to physicians; so they could not be a single presentation of known data.

Types of article

Manuscripts may be submitted within designated categories of communication, including:

- Original basic or clinical investigation (original papers);
- Brief reports of new methods or observations (brief communications);
- State-of-the-art presentations or reviews (review or mini review papers);
- Case presentation and discussion (case reports);
- Clinical infectious diseases images;
- Letters to the editor concerning previous publications;
- Editor's corner, containing ideas, hypotheses and comments (Editorial).

Original articles

It is the most important section of the Journal. Original articles present new data about researches, issues and matters in the field of infectious diseases. These articles should conform strictly to the rules of publication, containing the following sections: abstract, objective or hypothesis, experimental design and methods used (statistical data), essential features of any interventions, main outcome measures, main results of the study, discussion and conclusion. An Original Paper should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- The text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, References);
- No more than 50 references;
- Number of authors should not exceed 10;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be an original paper.

Brief communications

A brief communication is focused in a single subject, which should be concise and a new point of view presentation of the subject. The scope of this section is intended to be wide and methods, results and discussion should be in the same text. A brief communication should contain:

- An abstract of no more than 200 words;
- No more than 4 keywords;
- Text should not exceed 12 double-spaced typed pages of 23 lines each;
- A maximum of 2 figures or tables (or one of each);
- No more than 20 references;
- The text should not be divided into separate sections;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a brief communication;

- Number of authors should not exceed 5.

Review article

This section is for an updated presentation on a specific topic. This section should contain critical analysis and a new point of view of a relevant area and not a chronological description of the literature. This section aims to raise discussion among readers about controversial issues and the development of concepts in Infectious Diseases. A review article has to bring the new point of view of the focus of the subject. A minireview is focused on a restricted part of a subject. A minireview and review article should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- No more than 80 references;
- The text may be divided into sections with appropriate titles and subtitles;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a review or mini review article.

Case reports

Reports of clinical cases must contain a brief introduction about the nature of the case diagnosis, whose focus is the importance of the subject. The case has to be described with data and reports of examinations, treatment and prognosis of the case, discussion about the importance of the findings and presentation of the case in relation to literature. A case report should have a special interest to the clinical research community or it has to be a rare case; or to present a new diagnostic method; or new or modified treatment. A case report article should contain:

- An abstract of no more than 150 words;
- No more than 4 keywords;
- No more than 20 references;
- The text may be divided into sections: brief introduction with a review of literature, case reports, and conclusion;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a case report article.

Clinical infectious diseases images

For submission to Clinical Infectious Diseases Images, which is not intended as a vehicle for case reports, all text should contain:

- A minimum of references (no more than 4);
- No abstract;
- The text should be uniform and contain no more than 300 words;
- Number of authors should not exceed 5.

Letters to the editor

Letters may be written in response to previous content published in The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) or on any topic of general interest or concern. In the first case, the letter must emphasize the main message of the author of the article, focusing the contribution of that scientific article in the medical practice, drawing attention to the reference and impact it had on the community. The Letter to the Editor should contain:

- Title and the text with no more than 23 line pages;
- No more than 5 references;
- Number of authors should not exceed 5.

Contact details for submission

To submit an article to the journal: <http://ees.elsevier.com/bjid> If you have problems with sending or reviewing manuscripts, please contact us by email (ayuda-ees@elsevier.com) or by phone (+34 932 406 176) Monday through Friday, from 9:30 to 18:00 (GMT +1).

Page charges

This journal has no page charges.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder.

Changes to authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Clinical trials registry

Clinical trials must be registered according to WHO recommendation at <http://www.who.int/ictrp/en>. The definition of clinical trial include preliminary trials (phase I): any study with prospective recruiting of subjects to undergo any health-related intervention (drugs, surgical procedures, equipment, behavioral therapies, food regimen, changes in health care) to evaluate the effects on clinical outcomes (any biomedical or health-related parameter, including pharmacokinetics measurements and adverse reactions).

The Journal has the right not to publish trials not complying with these and other legal and ethical standards determined by international guidelines.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright see <http://www.elsevier.com/copyright>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

Retained author rights

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights; for details you are referred to: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Role of the Funding Source

Authors: please indicate any financial support in the cover letter.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Language

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the *Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals*, <http://www.elsevier.com/patient-consent-policy>. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/bjid>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Additional information

Additional information

All papers must be submitted in English. Instructions for submission can be found on <http://www.bjid.org.br/instructions>.

PREPARATION

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means that both the reviewer and author name(s) are not allowed to be revealed to one another for a manuscript under review. The identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. For more information please refer to <http://www.elsevier.com/reviewers/peer-review>. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names and affiliations, and a complete address for the corresponding author including telephone and e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any Acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

- This section should be subdivided by short underscore headings referring to methods used;
- This section cannot contain figures or tables;
- The material and methods used must be carefully described to allow the study repetition and to determine if the results were possible and correct;
- Papers with statistical testing should state the name of the test, the name for each analysis, the comparisons of interest, a justification of that test, the alpha level for all tests, whether the tests were over two-tailed, and the actual p-value for each test;
- Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include then for each data set, a clearly labeled measure of centre (such as the mean or median), and a clearly labeled measure of variability (such as the standard deviation or range).

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

The discussion presents the results comparing and evaluating them to literature and the existing knowledge. References to other studies should appear in the Discussion to compare the data obtained in the methods and results of the paper.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Keywords

Immediately after the abstract, provide the keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Please consider the manuscript formats to verify the number of keywords.

Abbreviations

- Do not abbreviate institutions;
- Abbreviations must follow the format of the National Library of Medicine (USA) as in Index Medicus.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many wordprocessors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:

<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or on the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services

Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

- The data presented in this section have to be oriented by universal units;
- Tables should be clear enough to the readers do not need the text to understand them;
- Tables should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Tables should present a short one-line title in bold;
- Tables have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the table;
- More information about the table should be below the symbols and abbreviations;
- If the table is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

References

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Please quote all the authors in works with until six authors; after six authors, quote the first three followed by the expression et al. Reference Manager or Endnote programs are strongly recommended for use adopting the "Vancouver" style.

Examples for reference citation are presented below. Authors should consult NLM's Citing Medicine for additional information on the reference formats.

Article

Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Child hood asthma and increased airway responsiveness a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:98-104.
Chang ML, Yang CW, Chen JC, et al. Disproportional exaggerated arpartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5553-6.

Book chapter

Taylor DM, Personnet J. Epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin J eds. *Infections of the gastrointestinal tract.* New York: Raven Press, 1994.

Book

Polak JM, Van Noordan S. *An introduction to immunochemistry: current techniques and problems.* Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.

Abstract

Blatt SP, Butzin CA, Lucey DR, Melcher GP, Hendrix CR. Anergy status and CD4 CD29 memory T-cells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam). Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

Video data

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 50 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
- If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

AFTER ACCEPTANCE

Use of the Digital Object Identifier

The Digital Object Identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

<http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059>

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail (the PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use). For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets>).

AUTHOR INQUIRIES

You can track your submitted article at http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89/p/8045/. You can track your accepted article at <http://www.elsevier.com/trackarticle>. You are also welcome to contact Customer Support via <http://support.elsevier.com>.