



**PROGRAMA**  
DE CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO

Centro Universitário Augusto Motta

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

TATIANA VIEIRA DE CASTRO E SILVA

**COMPROMETIMENTO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA  
PULMONAR PÓS-TUBERCULOSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL  
COMPARANDO PESSOAS SOBREVIVENTES DE TUBERCULOSE  
MULTIRRESISTENTE E SUSCETÍVEIS AOS MEDICAMENTOS.**

RIO DE JANEIRO

2025



**CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**COMPROMETIMENTO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA  
PULMONAR PÓS-TUBERCULOSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL  
COMPARANDO PESSOAS SOBREVIVENTES DE TUBERCULOSE  
MULTIRRESISTENTE E SUSCETÍVEIS AOS MEDICAMENTOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta, como partes do requisito parcial para obtenção do título de **Mestre** em Ciências da Reabilitação.

Linha de pesquisa: **Avaliação Funcional em Reabilitação.**

Orientador: Luís Felipe da F. Reis

TATIANA VIEIRA DE CASTRO E SILVA

FICHA CATALOGRÁFICA  
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e  
Informação – SBI – UNISUAM

615.82 Silva, Tatiana Vieira de Castro e

S586c Comprometimento funcional e qualidade de vida na doença pulmonar pós-tuberculose: um estudo transversal comparando pessoas sobreviventes de tuberculose multirresistente e suscetíveis aos medicamentos. / Tatiana Vieira de Castro e Silva – Rio de Janeiro, 2025

116p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Centro  
Universitário Augusto Motta, 2025.

1. Doença pulmonar. 2. Tuberculose multirresistente a múltiplos medicamentos. 3. Capacidade funcional. 4. Qualidade de vida. 5. Força muscular. I. Título.

CDD 22.ed.


Rio de Janeiro

2025

TATIANA VIEIRA DE CASTRO E SILVA

**COMPROMETIMENTO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA  
PULMONAR PÓS-TUBERCULOSE: UM ESTUDO TRANSVERSAL  
COMPARANDO PESSOAS SOBREVIVENTES DE TUBERCULOSE  
MULTIRRESISTENTE E SUSCETÍVEIS AOS MEDICAMENTOS.**


Examinada em: 16/12/2025

Documento assinado digitalmente  
 LUIS FELIPE DA FONSECA REIS  
Data: 10/02/2026 17:06:09-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof. Dr Luis Felipe da Fonseca Reis (Orientador) Centro**


**Universitário Augusto Motta - UNISUAM**

Documento assinado digitalmente  
 AGNALDO JOSE LOPES  
Data: 10/02/2026 15:52:29-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof. Dr Agnaldo José Lopes**

**Centro Universitário Augusto Motta - UNISUAM**

Documento assinado digitalmente  
 BRUNO CURTY BERGAMINI  
Data: 10/02/2026 16:53:40-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof. Dr. Bruno Curty Bergamini Hospital**

**Universitário de Juiz de Fora- EBSERH**

Rio de Janeiro

2025

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação, com todo o meu amor e gratidão, à minha família, pelo apoio incondicional, pelas palavras de incentivo nos momentos mais difíceis e por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu mesma duvidava.

Aos meus pais, por serem minha base, meu alicerce e exemplo de força e perseverança. Sem vocês, nada disso seria possível.

A vocês, minha eterna gratidão.

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio, a orientação e o incentivo de pessoas especiais, às quais registro aqui minha sincera gratidão.

Ao meu orientador, Professor Luis Felipe, agradeço profundamente pela orientação atenta, pelas contribuições valiosas, pela paciência e pela confiança no meu trabalho. Sua dedicação e seu comprometimento foram fundamentais para que este projeto se concretizasse. Aprendi muito ao longo desse processo, não apenas sobre o tema estudado, mas também sobre o rigor e a seriedade na pesquisa acadêmica.

Ao meu querido marido, por sua paciência, compreensão e companheirismo durante toda essa jornada. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos de cansaço, de dúvida e também nas pequenas vitórias do caminho. Seu amor e apoio foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Aos meus amigos, sem citar nomes, agradeço sinceramente por todo o incentivo ao longo desta caminhada. Cada palavra de apoio e cada gesto de amizade tornaram esta trajetória mais leve e enriquecedora.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta conquista, o meu muito obrigada.

## Resumo

**Introdução:** A doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT) representa uma causa significativa de morbidade respiratória crônica em todo o mundo. No entanto, o impacto comparativo da tuberculose multirresistente (TB-MDR), em relação à forma sensível aos medicamentos, sobre os desfechos funcionais a longo prazo permanece insuficientemente explorado na literatura. **Objetivo:** Avaliar e comparar as limitações funcionais, a força muscular respiratória, o desempenho físico e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) entre sobreviventes de TB-MDR e tuberculose típica. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal com 58 adultos que concluíram o tratamento para tuberculose nos últimos dois anos, recrutados em clínicas da família e unidades básicas de saúde no Rio de Janeiro, Brasil. Os participantes foram submetidos à espirometria, avaliação da força muscular respiratória (pressão inspiratória máxima e S-Index), teste de força de preensão manual, teste de sentar e levantar em 1 minuto e avaliação da qualidade de vida através do questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde – Versão abreviada (WHOQOL-BREF). Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE UERJ, sob o parecer CAAE:60580022.1.0000.5235, em 25/08/2023. **Resultados:** Dos 58 participantes, 21 (36,2%) eram sobreviventes de TB-MDR e 37 (63,8%) eram sobreviventes de tuberculose típica. Os sobreviventes de TB-MDR apresentaram desfechos significativamente piores em todos os domínios: função pulmonar ( $VEF_1$ :  $1,75 \pm 0,34$  L vs.  $2,44 \pm 0,71$  L, diferença com CI de 95%:  $-0,91$  a  $-0,47$  L,  $p < 0,001$ ), força muscular respiratória (  $PI_{máx}$ :  $51,86 \pm 5,09$  vs.  $63,70 \pm 9,21$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0,001$ ), desempenho físico (teste de sentar e levantar em 1 minuto:  $17,95 \pm 3,19$  vs.  $24,35 \pm 2,65$  repetições,  $p < 0,001$ ) e todos os domínios de qualidade de vida ( $p \leq 0,002$ ). Um modelo preditivo robusto ( $R^2 = 0,775$ ) identificou a força de preensão manual e o tipo de tuberculose como os principais preditores da capacidade funcional, com intervalos de confiança precisos que sustentam sua aplicabilidade clínica. **Conclusão:** Os sobreviventes de TB-MDR apresentam comprometimento funcional consideravelmente maior em comparação com sobreviventes de tuberculose sensíveis a medicamentos, com grandes efeitos nos domínios respiratório, físico e psicossocial. Esses achados ressaltam a necessidade de implementação de programas de reabilitação abrangentes, especificamente direcionados às demandas clínicas e funcionais dos indivíduos acometidos por TB-MDR.

**Palavras-chave:** Doença pulmonar pós-tuberculose; Tuberculose multirresistente; Capacidade funcional; Qualidade de vida; Força muscular respiratória.

## Abstract

**Introduction:** Post-tuberculosis lung disease (PTLD) represents a significant cause of chronic respiratory morbidity worldwide. The comparative impact of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) versus drug-susceptible tuberculosis on long-term functional outcomes remains underexplored. **Objective:** To assess and compare functional limitations, respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life (HRQoL) between survivors of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and typical tuberculosis. **Methods:** Cross-sectional study of 58 adults who completed tuberculosis treatment within the previous two years, recruited from family clinics and basic health units in Rio de Janeiro, Brazil. Participants underwent spirometry, respiratory muscle strength assessment (maximal inspiratory pressure and S-index), handgrip strength testing, 1-minute sit-to-stand test, and quality of life evaluation using world health organization quality of life questionnaire – Brief Version (WHOQOL-BREF). This research project was approved by the Research Ethics Committee of HUPE UERJ, under opinion CAAE:60580022.1.0000.5235, on 08/25/2023. **Results:** Of 58 participants, 21 (36.2%) were MDR-TB survivors and 37 (63.8%) were typical TB survivors. MDR-TB survivors showed significantly worse outcomes across all domains: lung function (FEV1:  $1.75 \pm 0.34$ L vs  $2.44 \pm 0.71$ L, 95% CI difference: -0.91 to -0.47L,  $p < 0.001$ ), respiratory muscle strength (MIP:  $51.86 \pm 5.09$  vs  $63.70 \pm 9.21$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0.001$ ), physical performance (1-min STST:  $17.95 \pm 3.19$  vs  $24.35 \pm 2.65$  repetitions,  $p < 0.001$ ), and all quality of life domains ( $p \leq 0.002$ ). A robust predictive model ( $R^2 = 0.775$ ) identified handgrip strength and TB type as the strongest predictors of functional capacity, with precise confidence intervals supporting clinical applicability. **Conclusion:** MDR-TB survivors exhibit substantially greater functional impairment compared to drug-susceptible TB survivors, with large effect sizes across respiratory, physical, and psychosocial domains. These findings highlight the need for comprehensive rehabilitation programs specifically tailored for MDR-TB survivors.

**Keywords:** Post-tuberculosis lung disease; Multidrug-resistant tuberculosis; Functional capacity; Quality of life; Respiratory muscle strength

## Lista de Ilustrações

- Figura 1** Manovacômetros analógico (Ventcare) e digital MVD300-U
- Figura 2** Bocal cilíndrico (A) e bucal tipo mergulhador (B)
- Figura 3** Relação entre a pressão dos músculos inspiratórios e as forças de recolhimento elástico do sistema respiratório em diferentes volumes pulmonares
- Figura 4** Equipamento de avaliação do índice de pressão inspiratória dinâmica digital K5 séries para avaliação do S-Index
- Figura 5** Avaliação do S – Index
- Figura 6** Avaliação do pico de fluxo inspiratório, S – Index e volume mobilizado na manobra
- Figura 7** Mensuração da potência e do trabalho respiratório
- Figura 8** Descrição do TSL – 1 min
- Figura 9** Representação gráfica da execução do teste de sentar e levantar em 1 minuto
- Figura 10** Diagrama de Fluxo CONSORT 2010

## Lista de quadros e tabelas

**Quadro 1** Equações de referência da P<sub>lmax</sub> validadas para população brasileira. Idade: anos; peso: kg.

**Quadro 2** Valores de referência da força de preensão palmar

**Tabela 1** Características demográficas e clínicas

**Tabela 2.** Função respiratória, força muscular e desempenho físico

**Tabela 3.** Domínios da qualidade de vida (WHOQOL-BREF)

**Tabela 4.** Modelo de regressão linear múltipla que prevê a capacidade funcional (TSL – 1 min)

## Lista de siglas e abreviaturas

AIDS Síndrome da imunodeficiência adquirida

ATS *American Thoracic Society*

AVD Atividade de vida diária

BAAR Bacilo Álcool- Ácido Resistente

BCG Bacilo de Calmette e Guérin

BK Bacilo de Koch

CF Capacidade funcional

CI Capacidade Inspiratória

CPT Capacidade pulmonar total

CRF Capacidade residual funcional

CRQ Questionário respiratório crônico

CVF Capacidade vital forçada

DPOC Doença pulmonar obstrutiva crônica

DDPT Doença pulmonar pós-tuberculose

ERS *European Respiratory Society*

FC Frequência cardíaca

FME Força muscular expiratória

FMI Força muscular inspiratória

FPM Força de preensão manual

FPP Força de preensão palmar

FR Frequência respiratória

HIV Vírus da imunodeficiência humana

IRC Insuficiência respiratória crônica

KGf Quilograma-força

MS Ministério da Saúde

OMS Organização Mundial de Saúde

PA Pressão arterial

PIBIC Programa institucional de bolsas de iniciação científica

PI<sub>max</sub> Pressão inspiratória máxima

PE<sub>max</sub> Pressão expiratória máxima

POPS Procedimentos operacionais padrão

ODS Objetivo de desenvolvimento sustentável

QVRS Qualidade de vida relacionada à saúde

QV Qualidade de vida

SATO<sub>2</sub> Saturação de oxigênio

SBPT Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

STBP Sequela de tuberculose pulmonar

S – Index Índice de pressão muscular dinâmico

TB Tuberculose

TB-MDR Tuberculose multirresistente

TB- MR Tuberculose resistente a medicamentos

TBP Tuberculose pulmonar

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido

TD Teste do degrau

TFP Teste de função pulmonar

TSL – 1 min Teste de sentar e levantar em um minuto

UNISUAM Centro Universitário Augusto Motta

VEF<sub>1</sub> Volume expirado forçado no primeiro segundo

VR Volume residual

WHOQOL *World Health Organization Quality of Life*

## Sumário

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>AGRADECIMENTOS</b>   | <b>5</b>         |
| <b>RESUMO</b>   | <b>6</b>         |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>7</b>         |
| <b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b>   | <b>8</b>         |
| <b>LISTA DE QUADROS E TABELAS</b>   | <b>9</b>         |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>                                     | <b>10</b>        |
| <br>  |                  |
| <b><u>PARTE I- PROJETO DE PESQUISA</u></b>                                | <b><u>15</u></b> |
| <b>CAPÍTULO 1 REVISAO DE LITERATURA</b>                                   | <b>16</b>        |
| <b>1.1 INTRODUÇÃO</b>   | <b>18</b>        |
| <b>1.2 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE PULMONAR</b>                          | <b>17</b>        |
| <b>1.3 O CONTEXTO BRASILEIRO</b>  | <b>18</b>        |
| <b>1.4 CARACTERÍSTICAS E ASPECTOS CLÍNICOS DA TUBERCULOSE PULMONAR</b>    | <b>18</b>        |
| <b>1.5 TUBERCULOSE RESISTENTE A MEDICAMENTOS</b>                          | <b>19</b>        |
| <b>1.6 DOENÇA PULMONAR PÓS-TUBERCULOSE: UM DESAFIO EMERGENTE</b>          | <b>20</b>        |
| <b>1.7 IMPACTO MULTIDIMENSIONAL ALÉM DA FUNÇÃO PULMONAR</b>               | <b>21</b>        |
| <b>1.8 QUALIDADE DE VIDA E CONSEQUÊNCIAS PSICOSSOCIAIS NA TUBERCULOSE</b> | <b>21</b>        |
| <b>1.9 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA</b>                               | <b>22</b>        |
| <b>1.9.1 ESPIROMETRIA</b>   | <b>22</b>        |
| <b>1.9.2 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR VENTILATÓRIA</b>                     | <b>23</b>        |
| <b>1.9.3 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INSPIRATÓRIA ESTÁTICA MÁXIMA</b>            | <b>24</b>        |
| <b>1.9.4 AVALIAÇÃO DINÂMICA DA FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA</b>            | <b>28</b>        |
| <b>1.10 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL</b>                             | <b>31</b>        |
| <b>1.10.1 TESTE DE SENTAR E LEVANTAR EM UM MINUTO</b>                     | <b>31</b>        |
| <b>1.11. AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA</b>                       | <b>33</b>        |
| <b>1.11.1 MEDIDA DE FORÇA DE PREENSÃO PALMAR</b>                          | <b>33</b>        |
| <b>1.12 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA</b>                                | <b>35</b>        |
| <b>1.12.1 QUESTIONÁRIO WHOQOL ABREVIADO</b>                               | <b>35</b>        |
| <b>1.13 JUSTIFICATIVAS</b>  | <b>36</b>        |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.13.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO                    | 37        |
| 1.13.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE | 37        |
| 1.13.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL                  | 37        |
| 1.14 OBJETIVOS  | 38        |
| 1.14.1 PRIMÁRIO   | 38        |
| 1.14.2 SECUNDÁRIOS  | 38        |
| 1.15 HIPÓTESES  | 39        |
| <br>  |           |
| <b>CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS</b>                             | <b>39</b> |
| 2.1 ASPECTOS ÉTICOS   | 39        |
| 2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO  | 39        |
| 2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO                                   | 40        |
| 2.3 PARTICIPANTES E RECRUTAMENTO                                      | 41        |
| 2.3.1 AMOSTRA   | 41        |
| 2.3.2 ESTRATÉGIA DE RECRUTAMENTO                                      | 41        |
| 2.3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO   | 42        |
| 2.3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO   | 42        |
| 2.4 CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÕES DA TUBERCULOSE                         | 43        |
| 2.5 PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO  | 43        |
| 2.6 ESPIROMETRIA  | 44        |
| 2.7 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA                          | 44        |
| 2.8 AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO FÍSICO                                    | 46        |
| 2.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA                                    | 47        |
| 2.10 COLETA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS                     | 48        |
| 2.11 VARIÁVEIS DE DESFECHO PRIMÁRIO                                   | 48        |
| 2.12 ANÁLISES DE DESFECHO SECUNDÁRIO                                  | 48        |
| 2.13 ANÁLISE DE DADOS   | 49        |
| 2.13.1 CALCULO DE TAMANHO AMOSTRAL                                    | 49        |
| 2.13.2 VARIÁVEIS DE CONTROLE  | 49        |
| 2.13.3 VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO   | 49        |
| 2.13.4 VARIÁVEIS DE CONFUSÃO  | 49        |
| 2.13.5 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA                                   | 49        |
| 2.13.6 DISPONIBILIDADE DE ACESSO DE DADOS                             | 50        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>CAPÍTULO 3 RESULTADOS</b>  | <b>51</b> |
| <b>CAPÍTULO 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                                    | <b>67</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>  | <b>69</b> |
| <b>APÊNDICE 1-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>              | <b>79</b> |
| <b>ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP</b>                                | <b>82</b> |
| <b>ANEXO 2 - WORLD HEALTH ORGANIZATION QUALITY OF LIFE (WHOQOL BREF).</b> | <b>86</b> |
| <b>ANEXO 3- SUBMISSÃO COMPLETA NA INDIAN JOURNAL OF TUBERCULOSIS</b>      | <b>88</b> |

## **PARTE I – PROJETO DE PESQUISA**

---

## Capítulo 1- Revisão de Literatura

---

### 1.1 Introdução

A Tuberculose (TB) é uma doença grave, um problema na saúde pública, responsável por inúmeras internações hospitalares. É uma enfermidade infectocontagiosa tendo como agente causador a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, mais conhecida como Bacilo de Koch (BK), transmitida pelo ar na inalação das gotículas infecciosas, pela fala tosse ou espirro, que se manifesta nos pulmões e podem acometer outros órgãos e sistemas em suas outras formas que são conhecidas como extrapulmonares, porém a tuberculose pulmonar (TBP) é uma das mais frequentes, que trazem adversidades na saúde pública no Brasil, sendo uma das principais causas de morte infecciosa no mundo (Ministério da Saúde *et al.*, 2023).

A TBP manifesta-se por sintomas respiratórios crônicos como a tosse e a dispneia que podem acarretar em sequelas prevalentes e persistentes, além da diminuição da capacidade ao exercício e da qualidade de vida (QV) (Silva *et al.*, 2023).

Existem diversos fatores de risco para a infecção TB tais como: má ventilação, tabagismo, idade jovem, sexo masculino, exposições em áreas contaminadas, pacientes imunossuprimidos com HIV e histórico familiar que aumentam a probabilidade de infecção e maior risco de dano pulmonar que resultam em desfechos adversos que se tornam riscos relevantes envolvidos na mortalidade da doença (Bansal *et al.*, 2023).

O tratamento medicamentoso da TBP é prolongado e dura em torno de seis meses compreendo uma fase intensiva e outra de manutenção. Ele requer o diagnóstico e manejo da doença precoce com a necessidade do indivíduo realizar o tratamento até o final da terapia medicamentosa para ser considerada “cura microbiológica” (Silva *et al.*, 2024). Em alguns casos, os pacientes podem apresentar resistência a pelo menos dois dos principais medicamentos utilizados no tratamento de primeira linha da TB: isoniazida e rifampicina. Nessa condição de resistência medicamentosa a TBP é definida como tuberculose multirresistente (TB-MDR), caracterizada pela infecção causada por cepas bacterianas resistentes a esses fármacos (Tiberi *et al.*, 2018; Ahuja *et al.*, 2012).

As definições das sequelas de tuberculose pulmonar (STBP) são consideradas como diversas complicações secundárias após a cura da TBP, como a insuficiência respiratória crônica (IRC), alteração da complacência pulmonar, *cor pulmonale* ou

inflamação pulmonar crônica, que geram agravamento nas trocas gasosas e hipertensão pulmonar, resultando em um declínio na capacidade funcional (Gosavi *et al.*, 2022).

A doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT) é caracterizada por alterações anatômicas resultantes do processo de cicatrização da tuberculose, que podem levar à persistência de sintomas e à necessidade de tratamento clínico. Entre as manifestações associadas estão infecções secundárias, como aspergilose, micobacteriose atípica e infecções bacterianas das vias aéreas, além de complicações respiratórias, incluindo fibrose pulmonar difusa, enfisema pulmonar compensatório, deformidades ou dilatações brônquicas, formação de bolhas e outros sinais e sintomas, os quais também podem estar relacionados a lesões em diferentes órgãos (Gossavi *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, têm sido encontradas evidências sobre as consequências da condição definida como DPPT, que vem sendo determinada como anormalidade respiratória crônica com ou sem sintomas atribuídos pela TBP afetando a saúde pulmonar e levando a incapacidades que geram impacto à longo prazo dos indivíduos convivendo com a doença (Silva *et al.*; 2024, Nightingale *et al.*, 2023).

## 1.2 Epidemiologia da tuberculose pulmonar

A TB é um grave problema de saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que a doença seja responsável por mais de 1 bilhão de mortes nos últimos 200 anos (OMS, 2019). A incidência mundial de TB foi de aproximadamente 10 milhões de novos casos, com a mortalidade chegando a 1,4 milhão de pessoas em todo o mundo (Fernandes *et al.*, 2023).

A TB constitui um desafio persistente e significativo para a saúde pública global, estando entre as 10 principais causas de mortalidade no mundo, além de ser a principal causa de óbito atribuída a um único agente infeccioso (Organização Mundial de Saúde, 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2021, houve 10,6 milhões de novos casos de TB e 1,6 milhão de óbitos em decorrência da doença. As medidas restritivas sanitárias na pandemia de COVID-19 agravaram consideravelmente os esforços de controle da TB, impactando negativamente as taxas de diagnóstico e tratamento (Allwood *et al.*, 2020). Embora os avanços significativos no tratamento tenham elevado as taxas de cura para mais de 85% nos casos de TB suscetível aos medicamentos, o surgimento de cepas resistentes, especialmente a tuberculose multirresistente (TB-MDR), representa desafios sem precedentes para o controle global da doença (Ravimohan *et al.*, 2018).

### 1.3 O contexto brasileiro

Segundo dados epidemiológicos recentes, a tuberculose permanece um importante problema de saúde pública no Brasil. Em 2023, foram notificados aproximadamente 80 mil casos novos da doença, evidenciando uma retomada das taxas de detecção após o período da pandemia de COVID-19. Dados preliminares de 2024 indicam um aumento adicional no número de casos notificados, reforçando a persistência da tuberculose como um relevante desafio para o sistema de saúde brasileiro (Ministério da Saúde; OMS, 2023).

O país enfrenta desafios significativos com a TB-MR, notificando aproximadamente 1.700 casos de TB-MR por ano. O estado do Rio de Janeiro configura-se como um exemplo representativo do cenário epidemiológico desafiador da TB em países de renda média, marcado por elevada densidade populacional e profundas desigualdades socioeconômicas, fatores que contribuem significativamente para a manutenção e disseminação da doença (Silva *et al.*, 2018). Embora a maioria dos pacientes com TB receba alta ao término do tratamento, observa-se a ausência de uma avaliação sistemática que permita identificar o comprometimento funcional residual ou as possíveis sequelas de longo prazo decorrentes da doença (Maciel *et al.*, 2010).

### 1.4 Características e aspectos clínicos da tuberculose pulmonar

Os sinais e sintomas da TBP dependem da quantidade de bactérias presentes no espaço pleural, que afetam o sistema respiratório inferior. Entre as manifestações mais comuns estão a febre, dor pleurítica, dispneia, fadiga, perda de peso, tosse crônica produtiva, hemoptise, mal-estar e sudorese noturna (Acharya *et al.* 2020). O diagnóstico da tuberculose baseia-se na avaliação clínica dos sintomas associada a exames complementares, incluindo a baciloscopia do escarro para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), a cultura para micobactérias, a radiografia de tórax e o teste cutâneo com tuberculina, que indica apenas a presença de infecção. (Acharya *et al.* 2020; Natarajan *et al.*, 2020).

Os fatores socioeconômicos como os de baixa renda e condições precárias de saúde facilitam a cadeia de transmissão da doença, pois tendem a reduzir o acesso aos serviços de saúde e gerar baixa imunidade, impactando negativamente até a descoberta do diagnóstico e início do tratamento da doença. Esse atraso no diagnóstico e tratamento resulta em maior sofrimento e piora do prognóstico ocasionando

agravamento das sequelas a longo prazo com maior risco de morte. Ressalta-se que uma das principais limitações de cura é o abandono do tratamento que facilita no desenvolvimento de bacilos resistentes e reincidência da doença, sendo necessária a manutenção até o término do tratamento (Santos *et al.*, 2021).

“O tratamento da tuberculose baseia-se na antibioticoterapia combinada, administrada por um período prolongado de aproximadamente seis meses. A prevenção da doença envolve o diagnóstico precoce, o isolamento e o tratamento dos casos infectantes, além da vacinação com BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), aplicada logo após o nascimento, indicada principalmente para prevenir as formas mais graves da tuberculose.” (Tiberi *et al.*, 2019; SBPT, 2009).

Pacientes mesmo após o tratamento que envolvem a administração de antibióticos e algumas medidas nutricionais podem apresentar deterioração da capacidade pulmonar, onde a reabilitação cardiopulmonar é indicada como forma de intervenção em pacientes com STBP que trazem efeitos positivos na capacidade funcional (CF) e QV relacionada à saúde (QVRS), na diminuição dos sintomas, na tolerância ao exercício e na redução da fadiga e dispneia (Betancourt *et al.*, 2015).

## 1.5 Tuberculose resistente a medicamentos

A tuberculose resistente a medicamentos (TB-MR) é definida como a forma da doença que apresenta resistência, pelo menos, aos dois medicamentos mais eficazes no tratamento: isoniazida e rifampicina, representando uma das maiores ameaças ao controle da TB (Tiberi *et al.*, 2018). Em 2021, aproximadamente 450.000 pessoas desenvolveram TB resistente à rifampicina, das quais 78% apresentaram TB-MR (Dean *et al.*, 2020).

O cenário terapêutico da tuberculose multirresistente (TB-MR) difere substancialmente daquele observado na tuberculose suscetível a medicamentos, uma vez que requer esquemas terapêuticos mais complexos. Embora historicamente o tratamento da TB-MR se estendesse por 18 a 24 meses (Ahuja *et al.*, 2012), atualmente a Organização Mundial da Saúde recomenda esquemas totalmente orais e mais curtos, com duração aproximada de 9 a 12 meses, para pacientes elegíveis (WHO, 2022; WHO, 2023). Esses regimes utilizam predominantemente fármacos de segunda linha, associados a maior risco de efeitos adversos (Lange *et al.*, 2019). Apesar dos avanços terapêuticos recentes, as taxas globais de sucesso do tratamento da TB-MR

permanecem inferiores às da tuberculose suscetível, situando-se em torno de 70–75%, em comparação a aproximadamente 85–90% na TB sensível (WHO, 2023).

## 1.6 Doença pulmonar pós-tuberculose: um desafio emergente

Após o tratamento TBP, é essencial o monitoramento clínico e funcional dos pacientes. Aproximadamente 50% desenvolvem doença pulmonar pós-tuberculose (DPPT), caracterizada por anormalidades respiratórias crônicas atribuíveis à TBP prévia, associadas a sequelas pulmonares funcionais e estruturais, maior risco de infecções pulmonares e probabilidade cerca de duas vezes maior de apresentar anormalidades espirométricas em comparação com a população geral (Silva *et al.*, 2023). Mesmo após o tratamento adequado da TB é evidenciado que não leva a recuperação total da função pulmonar, ou seja, deixando sequelas recorrentes que interferem diretamente no convívio dos pacientes com DPPT (Bansal *et al.*, 2023).

O crescente reconhecimento da morbidade persistente após o tratamento bem-sucedido da TB levou à conceituação da DPPT, atualmente reconhecida como uma entidade clínica distinta pela OMS (Jones *et al.*, 2017; Van *et al.*, 2018). A DPPT engloba um espectro de sequelas pulmonares e extrapulmonares que persistem após a cura microbiológica, incluindo obstrução crônica do fluxo aéreo, doença pulmonar restritiva, bronquiectasia e hipertensão pulmonar (Meghji *et al.*, 2016; Furin *et al.*, 2019). Revisões sistemáticas recentes indicam que entre 50% e 70% dos indivíduos sobreviventes da TB desenvolvem algum grau de comprometimento respiratório crônico, sendo o padrão obstrutivo mais prevalente (Miller *et al.*, 2005).

A fisiopatologia da DPPT é multifatorial, envolvendo a destruição direta do tecido por microbactérias, respostas inflamatórias durante a fase ativa da doença e potenciais toxicidades associadas ao tratamento (Pasipanodya *et al.*, 2007). A destruição extensa do parênquima pulmonar, a cavitação e a fibrose subsequente resultam em distorções arquitetônicas e prejuízo na troca gasosa (Ross *et al.*, 2010). Além disso, o comprometimento das vias aéreas pode ocasionar estenose brônquica, bronquiectasia e limitação crônica ao fluxo de ar, semelhante à observada na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Munro *et al.*, 2007).

Outros aspectos podem influenciar nos desfechos da DPPT, como exposições ambientais ao tabagismo, abusos de substâncias, exposições ocupacionais e as comorbidades cardiopulmonares que podem levar a piora destas sequelas (Allwood *et al.*, 2020).

Em média um terço dos pacientes que sobrevivem à TBP enfrenta complicações após o término do tratamento com algum tipo de seqüela que pode ser marcado com um início de uma doença respiratória crônica, no qual incluem comprometimentos respiratórios, alterações radiológicas, danos pulmonares, distúrbios espirométricos e infecções que trazem manifestações de sintomas persistentes respiratórios crônicos e constantes, como dispnéia, sibilância, hipoxemia e diminuição da tolerância ao exercício durante prática de atividades físicas associada ao declínio da QV, que contribuem para altas taxas de hospitalização e elevado índice de mortalidade e morbidade (Silva *et al.*, 2024; Tiberi *et al.*, 2019).

### **1.7 Impacto multidimensional além da função pulmonar**

A avaliação tradicional dos desfechos pós-tuberculose tem se concentrado principalmente nas alterações radiológicas e em parâmetros espirométricos básicos. No entanto, evidências recentes indicam que o impacto DPPT vai muito além das medidas convencionais da função pulmonar (Bohannon *et al.*; 2018; Cremers *et al.*, 2015). A fraqueza dos músculos respiratórios pode ser particularmente relevante em pacientes pós-TB, devido à doença prolongada, desnutrição e possíveis miopatias relacionadas ao uso de medicamentos (Tanimura *et al.*, 2014). A intolerância ao exercício e a redução da capacidade funcional representam aspectos significativos, porém pouco estudados, da morbidade pós-TB (Rochester *et al.*, 2015). O teste de sentar e levantar da cadeira em 1 minuto reflete a função integrada de múltiplos sistemas fisiológicos, incluindo os sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético (Leong *et al.*, 2015). A força de preensão manual tem emergido como um importante preditor do estado geral de saúde e mortalidade em diversas populações (Celis - Morales *et al.*, 2018).

### **1.8 Qualidade de vida e consequências psicossociais na tuberculose**

A tuberculose pulmonar (TBP) é uma doença de alta incidência e prevalência, capaz de deixar seqüelas temporárias ou permanentes. Essas seqüelas podem resultar do próprio processo da doença ou de efeitos adversos do tratamento, estando associadas a consequências funcionais, sociais, econômicas e psicológicas. Como resultado, há prejuízos no bem-estar geral, com impacto significativo na saúde física e mental, alterações pulmonares, redução da capacidade funcional (CF), limitações nas

atividades de vida diária (AVD) e comprometimento da QVRS. Tais efeitos podem persistir mesmo após a conclusão da terapia medicamentosa (Daniels et al., 2019)

A STBP pode gerar em uma má complacência pulmonar, hipertensão pulmonar, infecções secundárias que são de difícil controle, além de distúrbios no sono, tolerância limitada ao exercício e incapacidade significativa que são capazes de afetar suas atividades diárias (Gosavi *et al.*, 2022).

Aproximadamente metade dos indivíduos que tiveram a cura microbiológica da TB retrata alguma disfunção pulmonar crônica, influenciando de forma discrepante na sua QV, não só nas relações com os sintomas persistentes, mas também com fatores pessoais, sociais, medidas de incapacidade e bem-estar psicológico (Who, 2022).

Os impactos psicológicos e sociais da TB, especialmente da forma da TB-MDR, são profundos e frequentemente persistem mesmo após a conclusão do tratamento (Doherty *et al.*, 2013; Sweetland, 2014). O estigma associado à TB, o isolamento prolongado durante a terapia, a interrupção da atividade profissional e os custos catastróficos relacionados aos cuidados de saúde contribuem para um comprometimento duradouro da QVRS. Os pacientes com TB-MDR enfrentam desafios adicionais, incluindo períodos mais longos de hospitalização, efeitos colaterais mais graves, maior sobrecarga financeira e taxas mais elevadas de falha terapêutica (Van *et al.*, 2018).

## **1.9 Avaliação da função respiratória**

### **1.9.1 Espirometria**

A espirometria é um exame que avalia a função pulmonar através de registro gráfico e quantitativo da entrada e saída de gás do sistema respiratório, com o objetivo de identificar os distúrbios pulmonares em restritivos, obstrutivos ou mistos. Também pode ser utilizada para monitorar doenças pulmonares, sua evolução e gravidade, além de orientação, pareceres e intervenções terapêuticas (Silva *et al.*, 2023).

O exame baseia-se na interpretação dos volumes e fluxos pulmonares, fornecendo medidas objetivas para a avaliação e identificação de distúrbios respiratórios. Alguns dos parâmetros identificados pelo exame abrangem a capacidade vital forçada (CVF), que é o volume máximo exalado após um esforço máximo, o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), que é o volume de ar exalado no

primeiro segundo, e a razão  $VEF_1/CVF$ , que é um índice importante para o diagnóstico de um padrão obstrutivo (Silva *et al.*, 2023).

Os testes de função pulmonar avaliam o grau de comprometimento pulmonar e são amplamente utilizados em doenças pulmonares crônicas. Evidências clínicas indicam que indivíduos com TBP curada frequentemente apresentam disfunção pulmonar, associada a padrões obstrutivos e restritivos, embora não haja consenso quanto à prevalência dessas alterações como sequelas da tuberculose (Gupta *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023).

A prevalência de anormalidades espirométricas permanece elevada mesmo após o tratamento da TBP, sendo observado que 82% dos pacientes apresentam algum tipo de distúrbio ventilatório, com predomínio do padrão restritivo (34%), seguido do obstrutivo (32%) e, por fim, misto (22%) (Gupta *et al.*, 2022).

### **1.9.2 Avaliação da força muscular ventilatória**

Desde 1969, Black & Hyatt introduziram uma forma simples de se medir pressões respiratórias máximas com um manômetro/manovacuômetro graduado em  $cmH_2O$ , demonstrando que essa era uma medida quantitativa da função e da força dos músculos respiratórios. Desde então, a força muscular respiratória é medida universalmente através da determinação das pressões respiratórias máximas (Black e Hyatt, 1969).

As pressões inspiratórias e expiratórias máximas ( $PI_{max}$  /  $PE_{max}$ ) são então amplamente utilizadas para a avaliação da força muscular respiratória tanto na investigação científica como na prática clínica (ATS & ERS, 2002; Laveneziana *et al.*, 2019). Estes testes são clinicamente úteis em doentes com suspeita de fraqueza muscular respiratória e / ou comprometimento da tosse, dispneia inexplicável e testes de função pulmonar anormais.

Eles podem contribuir para o diagnóstico, prognóstico e avaliação dos benefícios do tratamento e acompanhamento do paciente (ATS & ERS, 2002; Laveneziana *et al.*, 2019). Suas principais vantagens são que exigem equipamentos de baixo custo e envolvem um procedimento rápido e não invasivo, bem tolerados pelos pacientes. Entretanto, o uso desses testes é limitado pela falta de: (1) uma metodologia de medição padronizada; (2) valores de referência normativos representativos de uma

grande população saudável para comparação com os resultados obtidos e; (3) pontos de corte objetivos para definir fraqueza muscular respiratória (Rodrigues *et al.*, 2017).

A escolha das equações de referência da P<sub>I</sub>max também demonstrou ter um grande impacto no diagnóstico de fraqueza muscular ventilatória, com prevalências variando de 33% a 67% dependendo das equações de referência utilizadas (Rodrigues *et al.*, 2017). Esta grande variabilidade pode ser atribuída principalmente aos aspectos técnicos (por exemplo, diferenças nos protocolos e equipamentos utilizados) e características da amostra (principalmente sexo e idade, mas também antropometria e etnia) (Laveneziana *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2019; lista-Paz *et al.*, 2023).

No Brasil, quatro equações foram descritas para população Brasileira (Neder *et al.*, 1999; Pessoa *et al.*, 2014; Costa *et al.*, 2010; Simões *et al.*, 2010), sendo a equação de Neder (Neder *et al.*, 1999) a mais utilizada para representar a população brasileira.

Assim, devido à heterogeneidade nos métodos de avaliação, nenhuma definição universal de fraqueza muscular respiratória está disponível atualmente. A *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS) classificaram como linha de corte para o diagnóstico de fraqueza muscular respiratória uma P<sub>I</sub>max (-) < 80 cmH<sub>2</sub>O em valores absolutos (ATS & ERS, 2002).

Outros autores estabelecem como fraqueza aqueles com P<sub>I</sub>max < 65% do predito (Gosselink *et al.*, 2011), < 60% predito (Lotters *et al.*, 2002) ou < 70% (Dall'ago *et al.*, 2006) baseados em equações de referência publicadas. No entanto, como o sexo é um dos principais determinantes da força muscular, parece improvável que estes valores de corte sejam aplicáveis tanto a mulheres como a homens (Evans & Whitelaw, 2009).

Recentemente um novo conceito de avaliação da força muscular respiratória dinâmica vem sendo empregado, utilizando-se um índice de força muscular dinâmica (S-Index) onde a mensuração da força muscular ocorre contra a válvula inspiratória aberta, levando em conta o pico de fluxo inspiratório para integração e estimativa da força muscular inspiratória dinâmica (Silva *et al.*, 2018).

Para estas medidas não há qualquer descrição anterior de equações de referência que estabeleça seu padrão de normalidade, o que leva muitos clínicos a utilizarem os valores de referência da P<sub>I</sub>max como paradigma. Entretanto, como as medidas são aferidas de forma biomecanicamente distintas, estas equações de P<sub>I</sub>max em hipótese não expressam tais medidas (Silva *et al.*, 2018).

### **1.9.3 Avaliação da pressão inspiratória estática máxima**

A P<sub>I</sub>max é uma medida estática (isométrica) da força dos músculos inspiratórios, sustentada por pelo menos 1 segundo, realizada contra uma via aérea ocluída (manobra de Müller) partindo do volume residual (VR). Por ser uma medida dependente de um esforço máximo, o indivíduo precisa estar motivado a realizar o maior esforço possível e sustentar esse esforço por pelo menos 1 segundo para uma confiabilidade da medição e, portanto, esta é uma medida volicional. Diante disso, a manobra para mensuração da P<sub>I</sub>max pode ser difícil de ser realizada, especialmente em indivíduos pouco motivados ou com algum grau de déficit cognitivo (ATS & ERS, 2002; Polla *et al.*, 2004).

A medição da P<sub>I</sub>max está sujeita a influência do volume pulmonar, da motivação, da habilidade adquirida, do efeito da medição repetida, dos equipamentos e interfaces e das condições de volumes pulmonares durante a manobra. Por isso é importante controlar esses efeitos com o devido treinamento para habituar os indivíduos à medição (Volianitis *et al.*, 2001).

Segundo a ATS / ERS, ratificado no ano seguinte pela SBPT, a medida da P<sub>I</sub>max deve ser obtida em pelo menos três manobras, em um total de 5 manobras reprodutíveis, com variabilidade menor que 10%, elegendo o maior valor obtido, com intervalo de repouso entre as manobras de 1 minuto (ATS & ERS, 2002; SBPT, 2002).

A mensuração da P<sub>I</sub>max é altamente dependente do esforço máximo do indivíduo, sendo também influenciada pelo efeito do aprendizado motor, que por sua vez relaciona-se ao número de mensurações obtidos dentro de um intervalo inicial (5 manobras) onde, a partir deste, ocorre um estado de equilíbrio (*steady state*). Considera-se o maior valor encontrado entre as três primeiras mensurações realizadas e reprodutíveis (ATS & ERS, 2001; SBPT, 2002).

Esse efeito acaba apresentando grandes variações dos valores encontrados mascarando alterações da P<sub>I</sub>max, devido aos efeitos da fadiga muscular inspiratória (Nepomuceno *et al.*, 2016). Contudo esse efeito do aprendizado pode ser minimizado colocando uma carga inspiratória submáxima antes da avaliação da P<sub>I</sub>max (Hawkes *et al.*, 2007). O treinamento com cargas submáximas antes da avaliação da P<sub>I</sub>max proporciona um menor tempo e uma menor variação dos valores encontrados, sendo uma alternativa para o efeito aprendizado durante mensuração da P<sub>I</sub>max (Hawkes *et al.*, 2007).

Além do exposto anteriormente, como o efeito aprendizado ou o treinamento submáximo dos músculos inspiratórios, a fraqueza muscular inspiratória possui relação com a geometria do arcabouço torácico, podendo este gerar alterações nas

medidas apuradas e não conseguir objetivamente classificar como fraqueza muscular (Langer *et al.*, 2013).

Para a realização da medição da P<sub>lmax</sub>, podemos utilizar um manovacuômetro analógico, graduado de -150 a +150 cmH<sub>2</sub>O ou um manovacuômetro digital (Figura 1), que além de medir em escala centesimal, permite análise de interface gráfica, e assim, outras medidas podem ser derivadas. Não há evidências de diferenças clinicamente relevantes entre os manovacuômetros utilizados (Romer & Polkey, 2007; Gosselink *et al.*, 2011; Evans & Whitelaw, 2009).

A medida da P<sub>lmax</sub> é realizada com o indivíduo na posição sentada utilizando-se um clipe nasal e um bom ajuste bucal no aparelho. Este bucal pode ser cilíndrico (MC Elvaney *et al.*, 1989; Enright *et al.*, 1994; Tully *et al.*, 1997) ou tipo mergulhador (Leech *et al.*, 1983; Wilson *et al.*, 1984; Vincken *et al.*, 1987) (Figura 2).

A medida é feita a partir de uma expiração máxima, até o nível do VR e após é realizada uma inspiração máxima contra um sistema de válvula ocluída. Essa força é transmitida para um manômetro de pressão para o registro do valor encontrado. Utiliza-se como medida o valor da pressão sustentada por 1 segundo e não o valor de pico (Rodrigues *et al.*, 2000; Polla *et al.*, 2004).

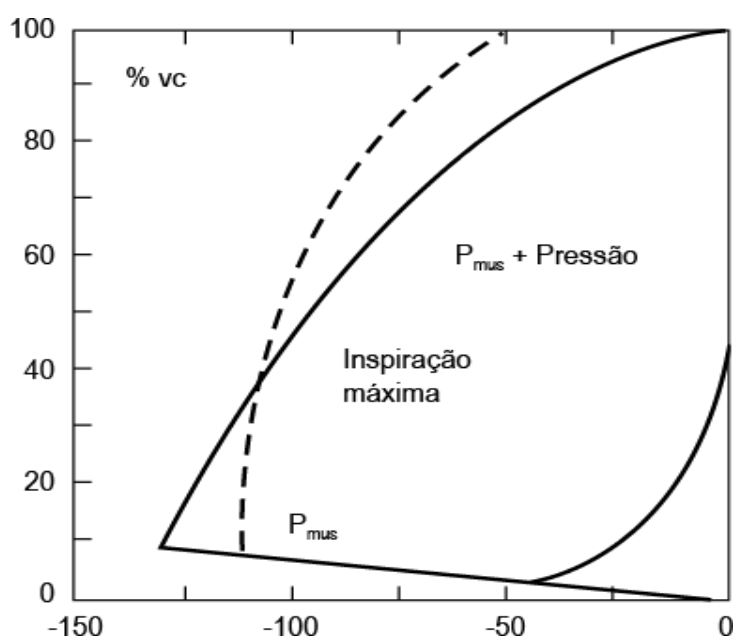


**Figura 1:** Manovacuômetros analógico (Ventcare) e digital MVD300-U (Global Med Porto Alegre Brasil).



**Figura 2:** Bucal cilíndrico (A) e bucal tipo mergulhador (B) (Rodrigues *et al.*, 2000).

Existem diferentes estratégias e protocolos de aferição da P<sub>I</sub>max. Entretanto, a mais universalmente aceita é aquela que afere a P<sub>I</sub>max partindo do nível do VR e não da capacidade residual funcional (CRF). Ao nível da CRF ocorre um equilíbrio entre a expansão torácica e o recuo elástico dos pulmões (Figura 3). No VR esse equilíbrio é alterado, ocorrendo maior tendência à expansão e gerando incrementos nos valores aferidos da P<sub>I</sub>max de até -30 cmH<sub>2</sub>O a partir desse ponto (SBPT, 2002).



**Figura 3:** Relação entre a pressão dos músculos inspiratórios e as forças de recolhimento elástico do sistema respiratório em diferentes volumes pulmonares. A linha pontilhada demonstra a pressão gerada pelos músculos. P<sub>mus</sub>: pressão desenvolvida pelos músculos inspiratórios. P<sub>rs</sub>: pressão do sistema respiratório. Fonte: Adaptada de American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS, 2002).

Os valores obtidos na mensuração da P<sub>Imax</sub> de cada indivíduo precisam ser confrontados com os valores de referência para determinados grupos e idades, para se definir numericamente se existe a condição de fraqueza muscular inspiratória adquirida (Pessoa *et al.*, 2014).

Existem diversas equações de predição da força muscular inspiratória na população brasileira, mas elas possuem grandes variações nos valores encontrados. A diversidade heterogênea da população brasileira, o número reduzido de indivíduos que participaram da amostra e a pobre correlação das pressões respiratórias com dados antropométricos acabam gerando discrepâncias nos valores encontrados das equações de referência (Pessoa *et al.*, 2014).

Observe no Quadro 1 as diferentes equações da P<sub>Imax</sub> validadas para a população brasileira (Neder *et al.*, 1999; Pessoa *et al.*, 2014; Costa *et al.*, 2010; Simões *et al.*, 2010).

**Quadro 1:** Equações de referência da P<sub>Imax</sub> validadas para população brasileira.

*Idade: anos; peso: kg (Modificado de PROFISIO: CICLO 2, VOL.3; 2016).*

|                             | Homens  | Mulheres  |
|-----------------------------|---|---|
| NEDER <i>et al.</i> , 1999  | $P_{Imax}(cmH_2O) = 155,3 - 0,80(idade)$                      | $P_{Imax}(cmH_2O) = 110,4 - 0,49(idade)$              |
| COSTA <i>et al.</i> , 2010  | $P_{Imax}(cmH_2O) = 232,37 - 1,24(idade)$                     | $P_{Imax}(cmH_2O) = 74,25 - 0,46(idade)$              |
| PESSOA <i>et al.</i> , 2014 | $P_{Imax}(cmH_2O) = 63,27 - 0,55(idade) + 17,96 + 0,58(peso)$ | $P_{Imax}(cmH_2O) = 63,27 - 0,55(idade) + 0,58(peso)$ |
| SIMÕES <i>et al.</i> , 2010 | $P_{Imax}(cmH_2O) = 125 - 0,76(idade)$                        | $P_{Imax}(cmH_2O) = 80,7 - 0,85(idade) - 0,3(peso)$   |

#### 1.9.4 Avaliação dinâmica da força muscular inspiratória

A avaliação dinâmica da força muscular inspiratória é uma medida isotônica, onde o indivíduo realiza uma inspiração máxima através de um aparelho Powerbreathe K5® séries (HaB International London UK) (Figura 4), com uma válvula de passagem de fluxo de controle variável, onde a força muscular é calculada em toda incursão inspiratória de acordo com a variação do volume pulmonar (Powerbreathe, 2016).

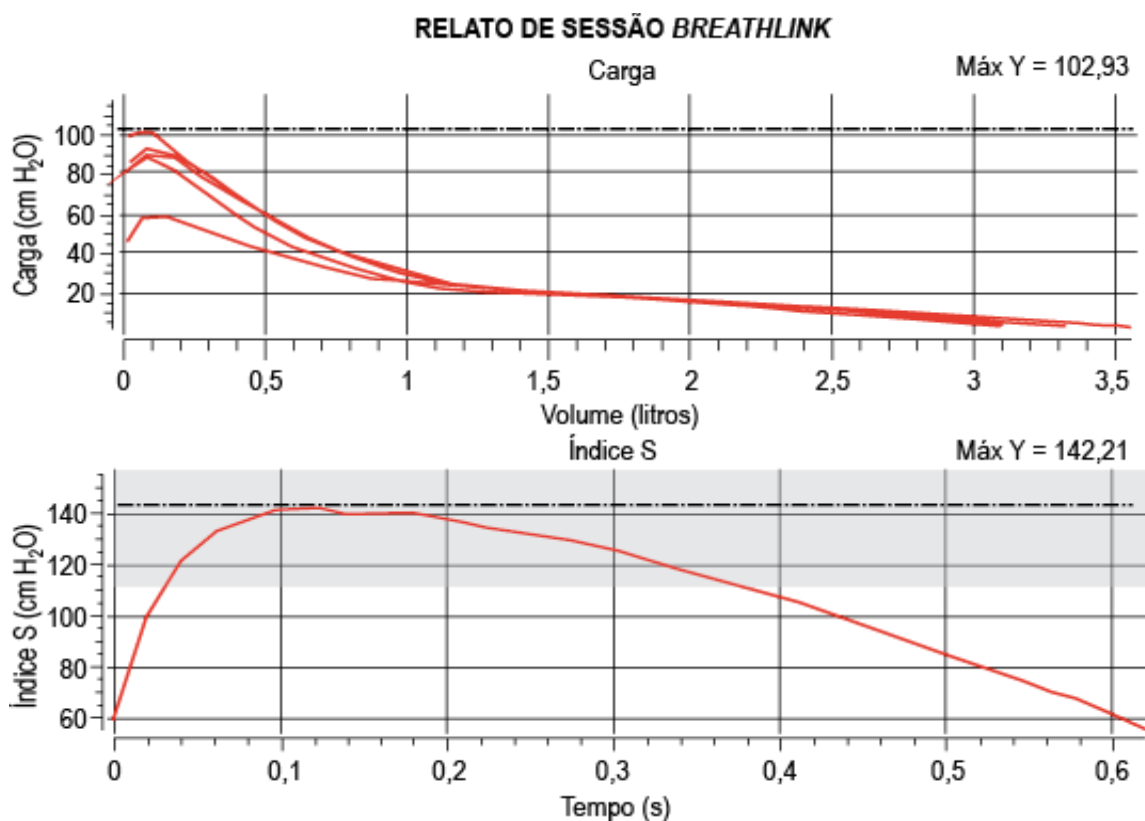


**Figura 4:** Equipamento de avaliação do índice de pressão inspiratória dinâmica digital K5 series para avaliação do S-Index (HaB International Londres, Reino Unido. Fonte: Autores (2022).

De maneira diferente da avaliação isométrica, na avaliação dinâmica os sensores do aparelho calculam por integral do sinal de fluxo a pressão exercida pelos músculos inspiratórios, em  $\text{cmH}_2\text{O}$ , com base na lei da dinâmica dos fluidos de Poiseuille (Powerbreathe k5, 2016).

Desse modo, o software (*breathlink*®) como algoritmo do aparelho Powerbreathe K5® séries interpreta e calcula a variação do fluxo em função do tempo, plotando os resultados em um gráfico para posterior análise dos dados (Silva *et al.*, 2016).

O índice de pressão inspiratória dinâmica máxima ou índice de força muscular inspiratória dinâmica máxima (S-Index) é uma medida da força muscular respiratória exercida pelo paciente, baseada na relação entre pressão e fluxo constantes (Figuras 5 e 6). Essa medida é baseada no pico de fluxo medido durante o teste de inspiração máxima, que dá uma indicação da pressão exercida pela contração dos músculos inspiratórios (Minahan *et al.*, 2014).



**Figura 5:** Avaliação do S – Index. Fonte: Powerbreathe (2015).

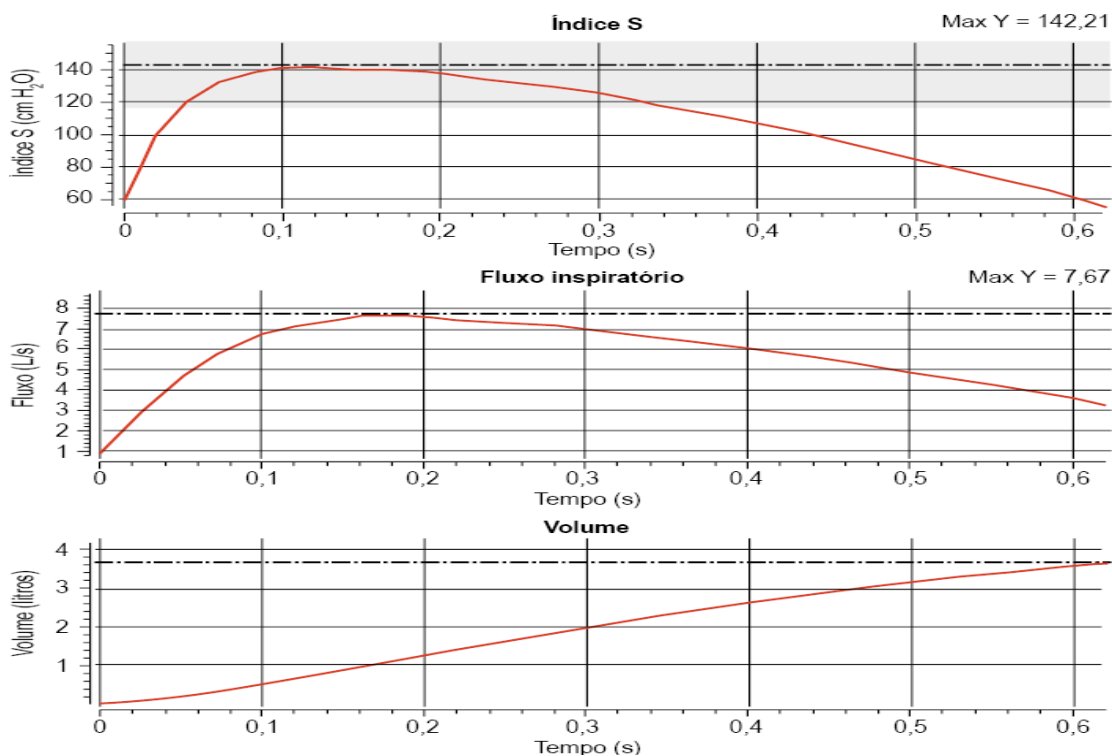
A avaliação da medida da força muscular dinâmica é feita com o indivíduo sentado com os pés apoiados no solo, utilizando um clipe nasal e com a boca acoplada ao bucal. Em seguida é realizada uma expiração máxima até o VR e, a partir desse volume, é feita uma inspiração máxima até a CPT (Powerbreathe K5, 2016).

As medidas são realizadas de forma subsequente e são necessárias algumas mensurações, de 8 a 10 avaliações, para se atingir um valor máximo da pressão inspiratória dinâmica. Como o aparelho Powerbreathe K5<sup>®</sup> séries possui um fluxo de ar inspiratório quase sem resistência, as mensurações são menos desgastantes, promovendo avaliações sem a necessidade de descanso (Powerbreathe K5, 2016).

Dessa forma, é possível reconhecer a variação de fluxo e volume por todo ciclo inspiratório, podendo observar em qual momento os músculos estão menos eficientes, facilitando a interpretação dos resultados de algumas deficiências da musculatura inspiratória (Powerbreathe K5, 2016).

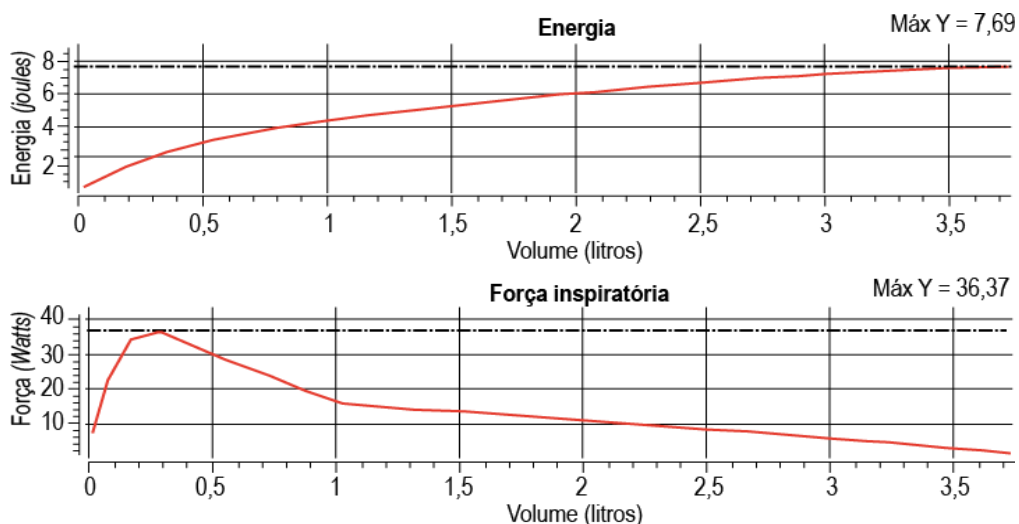
Através da avaliação da medida dinâmica, quando plotado de forma gráfica, o valor do pico atingido pela manobra recebe o nome de S-Index. Em um estudo, foi

demonstrado que os valores do S-Index não se comportam como equivalentes aos valores encontrados na avaliação da PImax (Minhan *et al.*, 2014).



**Figura 6:** Avaliação do Pico de fluxo inspiratório, S – Index e volume mobilizado na manobra (Langer *et al.*, 2013).

Esta nova ferramenta de avaliação permite a realização de outras medidas avaliativas por integral do sinal como medida de trabalho inspiratório, potência dos músculos inspiratórios e *endurance* muscular inspiratória, assegurando assim medidas multimodais mais completas do estado muscular respiratório (Minahan *et al.*, 2014).



**Figura 7:** Mensuração da Potência e do trabalho respiratório. (Minahan et al., 2014).

## **1.10 Avaliação da capacidade funcional**

### **1.10.1 Teste de sentar e levantar em um minuto**

A primeira descrição do teste do sentar e levantar (TSL) foi realizada por Csuka & McCarty (1985) para examinar força muscular dos membros inferiores entre 139 adultos saudáveis com idade de 20 a 85 anos, como um método que também poderia ser aplicado em pacientes com doenças neuromusculares. A versão deles do TSL exigia o sujeito realizar 10 repetições de sentar e levantar a partir de uma cadeira padrão. Ao longo dos anos, diferentes versões do teste foram utilizadas em diferentes populações. Jones e colaboradores, em 1999, introduziram uma nova versão do TSL realizada durante um período de 30 s e projetada para medir a força da parte inferior do corpo em 76 idosos. Desde então, o TSL tem sido referenciado mais de uma centena de vezes na literatura. Atualmente, já existem referências múltiplas sistematicamente validadas sobre o teste de sentar e levantar de 1 minuto (TSL – 1 min) como um método de teste de esforço e avaliação da capacidade funcional.

Sabe-se hoje que o TSL – 1 min é utilizado para avaliar a força muscular dos membros inferiores, para medir o status funcional em idosos, para examinar o equilíbrio e para prever equações para potência muscular dos membros inferiores (Smith *et al.*, 2010), para avaliar a fragilidade [Kim *et al.*, 2010] e para diferenciar pacientes com risco de queda (Doheny *et al.*, 2013).

Embora este teste tenha sido amplamente aceito como um indicador de estado funcional entre idosos, existem ainda poucos dados relativos à população com DPOC e outras doenças pulmonares, incluindo a DPPT onde não foi encontrada nenhuma referência específica para esta população (Kocks *et al.*, 2011). Os primeiros estudos utilizando TSL – 1 min em pacientes com DPOC são relativamente recentes (Ozalevli *et al.*, 2007).

Desde então, diversos estudos (Ozalevli *et al.*, 2007; Meriem *et al.*, 2015; Zanini *et al.*, 2015; Vaidya *et al.*, 2016) compararam o TSL – 1 min com o teste de caminhada de seis minutos para avaliar sua relevância como ferramenta de análise do estado funcional em pacientes com disfunções respiratórias, em especial portadores de DPOC e indivíduos saudáveis.

O TSL – 1 min tem sido apresentado como ferramenta para prognóstico de sobrevida na DPOC. Puhan *et al.* (2013) avaliou 409 pacientes com DPOC usando o TSL – 1 min e relataram que pacientes com piores desempenhos no TSL – 1 min morreram mais em um seguimento de 2 anos do que pacientes que tiveram melhores desempenhos no TSL – 1 min (11,8 vs.19.5 repetições). Os pacientes que não conseguiram realizar mais de 12 elevações em 1 min correspondiam a um menor poder metabólico, uma condição predizendo risco de mortalidade (Puhan *et al.*, 2013).

O TSL – 1 min tem sido estudado em doenças respiratórias, sendo considerado um teste submáximo para avaliação da capacidade funcional e tolerância ao exercício e a força muscular dos membros inferiores em pacientes com diversas patologias respiratórias, sendo um teste de baixo custo, simples, seguro, de fácil e rápida aplicação e que deve ser realizado durante o atendimento clínico (Bohannon *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2022).

O TSL – 1 min é realizado com o indivíduo fazendo os movimentos de sentar e levantar em uma cadeira durante 1 minuto o mais rápido possível (figura8), onde o examinador fará contagem da quantidade de vezes em que o indivíduo sentou e levantou durante 1 minuto, associado ao uso da escala modificada de BORG para verificação do grau de dispneia, no qual indica quanto menor o número de repetições durante 1 minuto na realização do teste interpreta-se uma diminuição da força muscular dos membros inferiores (Pereira *et al.*, 2022).



**Figura 8:** Descrição do TSL – 1 min  
Fonte: Modificado de Ganegoda (2020).

## 1.11 Avaliação da força muscular periférica

### 1.11.1 Medida de força de preensão palmar

A força de preensão palmar (FPM) consiste na avaliação da força máxima isométrica pelos músculos do antebraço e da mão, onde pode-se ser utilizado um equipamento chamado dinamômetro hidráulico (JAMAR<sup>®</sup>), no qual o indivíduo pressiona o aparelho com a máxima força, no qual será lida a força pelo aparelho com unidade de medida em quilograma-força (kgf) (Santos *et al.*, 2015).

A dinamometria é uma ferramenta útil, de baixo custo, rápida e não invasiva. É um teste simples de ser realizado e seu resultado abaixo do esperado indica um baixo desempenho, ou seja, fraqueza muscular, sendo um forte indicativo de piores desfechos de internações, grandes limitações funcionais e baixa QV (Machado *et al.*, 2023).

Durante as avaliações deve-se realizar três mensurações em cada membro superior, alternando a mão dominante e não dominante com 1 minuto de intervalo

entre cada medida, onde o maior valor obtido em cada mão (dominante e não dominante) será determinado para dimensionar a FPM (Lopes *et al.*, 2015).

Os valores de referência são estabelecidos por Caporrino *et al.* (1998) que mostraram que a FPM no sexo masculino é maior do que a do sexo feminino em todas as faixas etárias de idade, tanto para o lado dominante como para o não dominante, sendo uma média geral de 44,2 kgf (lado dominante) e 40,5 kgf (não-dominante) para o sexo masculino e feminino 31,6 kgf (lado dominante) e 28,4 kgf (não-dominante) conforme os valores de referência no quadro 3.

De acordo com Novaes e colaboradores (2009), foram observadas correlações significativas entre a FPM e a idade, a estatura, a massa corporal e a perimetria do braço, a partir das quais foram estabelecidas as equações de referência mais adequadas.

**Quadro 2:** Valores de referência da força de preensão palmar

| <u>IDADE</u>               | <u>SEXO</u>         | <u>REFERÊNCIA NA LITERATURA</u> |
|----------------------------|---------------------|---------------------------------|
| <b><u>20 – 60 anos</u></b> |                     |                                 |
| ≥ 42 kgf                   | ♂ Valores Normais   | CAPORRINO <i>et al.</i> , 1998  |
| ≥ 30 kgf                   | ♀ Valores Normais   |                                 |
| <b><u>≥ 65 anos</u></b>    |                     |                                 |
| ≥ 20 kg                    | ♀ Valores Normais   | ALLEY <i>et al.</i> , 2014      |
| < 16 kgf                   | ♀ LIN para Fraqueza |                                 |
| ≥ 32 kg                    | ♂ Valores Normais   |                                 |
| < 26 kgf                   | ♂ LIN para Fraqueza |                                 |

- **FPM- Dominante**  $\text{kgf} = 39,996 - (0,382 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (0,174 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + (13,628 \times \text{sexo}_{\text{homens}=1; \text{mulheres}=0})$  ( $R^2_{\text{ajustado}}=0,677$ ); e
- **FPM- Não - Dominante**  $\text{kgf}=44,968 - (0,420 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (0,110 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + (9,274 \times \text{sexo}_{\text{homens}=1; \text{mulheres}=0})$  ( $R^2_{\text{ajustado}}=0,546$ )

## 1.12 Avaliação da qualidade de vida

### 1.12.1 Questionário WHOQOL abreviado

O espectro completo de complicações clínicas, funcionais, econômicas, psicológicas e sociais sofridas após o tratamento da TB não é totalmente compreendido. Cerca de metade dos sobreviventes da TB têm alguma forma de disfunção pulmonar crônica, apesar da cura microbiológica, prejudicando sua QV (Rajeswari *et al.*, 2005; Aggarwal *et al.*, 2013; Mpagama *et al.*, 2021). A OMS define saúde como um estado de “completo bem-estar físico, mental e social” (Who, 2022). Assim, o bem-estar psicológico, social e econômico a longo prazo dos sobreviventes da TB deve ser considerado essencial, e deve ser abordada além da limitação física crônica que sabidamente interfere na QVRS. Os impactos psicológicos e sociais do diagnóstico e tratamento da TB foram bem descritos e as pessoas diagnosticadas com TB relatam sofrimento psicológico, dor, estigma, diminuição da capacidade de exercício e má QVRS no final do tratamento da TB (Guo *et al.*, 2009; Aggarwal *et al.*, 2013).

A percepção de um indivíduo sobre a sua QVRS é normalmente mais baixa no início do tratamento da TB, mas melhora durante o tratamento (Aggarwal *et al.*, 2013). Sintomas persistentes, perdas econômicas e comprometimento da vida social devido à TB estão significativamente associados à baixa QVRS pós-TB.

Escores de gravidade específicos ainda não estão disponíveis para pacientes com DPPT, mas há consenso sobre a urgência de um sistema de pontuação que avalie mortalidade, QVRS, taxa de declínio da função pulmonar, exacerbações/hospitalizações e recidiva de TB (Allwood *et al.*, 2020).

Diferentes questionários de QVRS estão disponíveis e devem ser utilizados no acompanhamento de pacientes com DPPT, como o WHOQoL-BREF, *St George's Respiratory Questionnaire* e o *Short-Form Health Survey* (com 12 ou 36 questões) (Allwood *et al.*, 2020; Migliori *et al.*, 2021)

O questionário WHOQOL-BREF um instrumento validado para a avaliação da QV, composto por 26 questões que avaliam os domínios físicos, psicológicos, relações sociais e meio ambiente, favorecendo a aplicação. É visto como uma alternativa útil para os casos em que a versão longa tem difícil aplicabilidade. As respostas são interpretadas em pontos que, uma vez somados, podem inferir sobre uma QVRS alterada em determinado domínio (Fleck *et al.*, 2000, Pedroso *et al.*, 2010).

WHOQOL Group *et al.* 1998 e Fleck *et al.* 2000 referem os escores dos domínios do questionário WHOQOL-BREF, onde as respostas são de 1 a 5 e, quanto maior a pontuação, maior a QV, tomando como referência as suas duas últimas semanas e os seus domínios são calculados separadamente multiplicando-se por quatro a média de todos os itens incluídos nos domínios. Em seguida, para calcular o escore por domínio baseado em uma escala de 0 a 100, correspondendo resultados com maior QV valores próximos de 100 e zero pior QV. Sua soma e seus cálculos devem ser realizados, conforme análise dos resultados:

- Domínio Físico=  $((\text{Soma Q3, Q4, Q10, Q15, Q16, Q17 e Q18} / 7 \times 4) - 4) \times 100 / 16$
- Domínio Relações Sociais=  $((\text{Soma Q5, Q6, Q7, Q11, Q19 e Q26}) / 6 \times 4) - 4) \times 100 / 16$
- Domínio Psicológico =  $((\text{Soma Q20, Q21 e Q22}) / 3 \times 4) - 4) \times 100 / 16$
- Domínio Meio Ambiente=  $((\text{Soma Q8, Q9, Q12, Q13, Q23, Q24 e Q25}) \times 4) - 4) \times 100 / 16$

### 1.13 Justificativas

A TBP é uma doença grave e um problema de saúde pública, responsável por inúmeras internações hospitalares, que chama a atenção pela incidência de casos no Brasil e no mundo. Embora avanços no diagnóstico e no tratamento tenham contribuído para a redução da mortalidade, os impactos da TB para além da fase ativa da doença têm sido insuficientemente explorados. Nesse sentido, o comprometimento funcional pulmonar e a QV vida dos indivíduos sobreviventes pós-tratamento ainda carecem de avaliações sistemáticas e aprofundadas.

Essa lacuna se torna ainda mais evidente quando se considera a TB-MDR, visto que os indivíduos sobreviventes podem potencialmente apresentar sequelas pulmonares mais graves e comprometimento funcional mais acentuado em comparação aos pacientes com TB suscetível a medicamentos. No entanto, há escassez de estudos que investiguem de forma comparativa essas diferenças, especialmente no contexto brasileiro.

Os principais benefícios deste projeto envolvem o ineditismo do TSL-1 min nesta população como ferramenta de avaliação funcional, o que representa um grande avanço por se tratar de um teste de baixo custo que dispensa infraestrutura e tem forte apelo para pronto emprego clínico, inclusive em cuidados domiciliares.

### **1.13.1 Relevância para ciências da reabilitação**

A TBP, especialmente em suas formas multirresistentes, representa um desafio significativo para a saúde pública devido às sequelas que podem persistir mesmo após o término do tratamento. Essas sequelas frequentemente comprometem a função pulmonar, a capacidade muscular e a resistência física, resultando em limitações importantes na funcionalidade dos indivíduos afetados. A presente dissertação traz uma contribuição essencial para as Ciências da Reabilitação ao explorar detalhadamente o impacto funcional e na QV em dois grupos distintos de pessoas sobreviventes.

### **1.13.2 Relevância para a agenda de prioridades do ministério da saúde**

Este estudo é de grande relevância para a análise das sequelas da TB sensível, especialmente da DPPT, as quais estão associadas a alterações na capacidade funcional (CF). Essas alterações comprometem a realização de atividades cotidianas e físicas, refletindo negativamente na QV. Considerando a elevada incidência da TBP e sua capacidade de disseminação durante a fase ativa da doença, torna-se fundamental não apenas o tratamento da infecção, mas também o acompanhamento e a abordagem das sequelas pós-tuberculose, que estão intimamente associadas a um maior risco de mortalidade.

### **1.13.3 Relevância para o desenvolvimento sustentável**

A presente Dissertação alinha-se diretamente ao objetivo de desenvolvimento sustentável (ODS) 3, proposto pela agenda 2030 da Organização das Nações Unidas (ONU), que visa "assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades". A TB, apesar de prevenível e tratável, permanece como uma das principais causas de morbimortalidade em diversas regiões do mundo, especialmente em países de baixa e média renda. O Brasil, em particular, enfrenta desafios significativos tanto na forma suscetível da doença quanto na TB-MDR, que requer tratamentos prolongados e apresenta maior risco de complicações e sequelas.

Nesse sentido, o presente estudo contribui para o cumprimento da meta 3.8 da ODS 3, que preconiza o acesso universal à saúde de qualidade e a medicamentos essenciais seguros, eficazes e de qualidade, bem como a promoção da cobertura universal de saúde. Ao investigar os efeitos de longo prazo da TB, especialmente o comprometimento funcional e a QV dos indivíduos sobreviventes, tanto de TB-MDR, quanto de formas suscetíveis, esta pesquisa fortalece o princípio do cuidado integral em saúde, promovendo ações que vão além da cura bacteriológica e se voltam para a reabilitação e o bem-estar sustentável dos indivíduos afetados.

## **1.14 Objetivos**

### **1.14.1 Objetivos primários**

Avaliar e comparar de forma abrangente as limitações funcionais, a força muscular respiratória, o desempenho físico e a QVRS entre indivíduos sobreviventes de TB-MDR e tuberculose sensível a medicamentos.

### **1.14.2 Objetivos secundários**

1. Correlacionar a capacidade funcional com a função pulmonar e a força muscular respiratória.
2. Correlacionar a capacidade funcional com a função pulmonar e a força muscular periférica.
3. Avaliar e comparar o grau de comprometimento funcional pulmonar em pacientes com TB-MDR e TB suscetível, por meio de parâmetros espirométricos.

4. Avaliar a concordância entre as medidas das pressões respiratórias máximas estáticas e dinâmicas em pacientes com DPPT.
5. Correlacionar a capacidade funcional com a medida da QVRS.
6. Descrever os principais domínios de limitação no instrumento multidimensional de avaliação da QVRS em pacientes com DPPT.

## **1.15 Hipóteses**

O presente estudo parte da hipótese que os sujeitos sobreviventes de TB-MDR apresentam comprometimentos significativamente maiores em múltiplos domínios funcionais quando comparados aos indivíduos sobreviventes de TB suscetível a medicamentos, em decorrência da maior complexidade e duração dos esquemas terapêuticos associados à resistência medicamentosa.

## **Capítulo 2 - Participantes e Métodos**

---

### **2.1 Aspectos éticos**

O protocolo completo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (CAAE: 70493823.5.0000.5259, parecer nº 6.260.670), em conformidade com a Declaração de Helsinque e a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Este projeto seguiu os padrões da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2012) e está de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinki (WMA, 2013) que estabelece os princípios éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos.

Todos os indivíduos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, APÊNDICE 1), após serem informados sobre a natureza do estudo e do procedimento avaliativo a ser realizado. Todas as informações coletadas durante

essa pesquisa foram tratadas com confidencialidade e os resultados estarão disponíveis aos envolvidos que manifestarem interesse.

## **2.2 Delineamento do estudo**

Estudo transversal e observacional, com avaliação quantitativa dos dados amostrais. Os resultados deste projeto foram reportados seguindo as orientações do CHECKLIST STROBE - STROBE Statement—*Checklist to reports of cross-sectional studies*.

Este estudo foi realizado entre abril de 2024 e junho de 2025 em unidades de saúde da família e unidades básicas de saúde em seis regiões distintas no Rio de Janeiro, Brasil, utilizando uma abordagem de avaliação abrangente e multidimensional para avaliar os resultados funcionais em pacientes pós-TB, com o objetivo de capturar o impacto real das sequelas pós-TB em diferentes contextos de saúde, refletindo a diversidade da população de pacientes tipicamente atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Essa abordagem pragmática aumenta a generalização dos resultados para contextos urbanos semelhantes em países de renda média com alta incidência de TB.

### **2.2.1 Local de realização do estudo**

O presente estudo foi conduzido no Laboratório de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiopulmonar, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta (PPGCR-UNISUAM). Os participantes da pesquisa, foram recrutados em clínica da família e unidades básicas de saúde do Rio de Janeiro, Brasil, onde os mesmos foram instruídos a lerem, e se fosse preciso, esclarecerem suas dúvidas antes de assinarem o TCLE. As avaliações foram realizadas sempre na presença do pesquisador responsável (fisioterapeuta) e de dois alunos do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Inicialmente foi realizada uma avaliação clínico-funcional e executada as medições antropométricas (altura, peso, índice de massa corporal-IMC). Em seguida os participantes foram submetidos a realizar os testes de função pulmonar (TFP) através da espirometria e medidas de pressões respiratórias máximas estáticas (PIMax) e dinâmicas (S-Index), teste de força de preensão manual, teste de sentar e levantar em um minuto para avaliação da CF. Além disso, foram avaliadas a

frequência cardíaca (FC), a pressão arterial, a frequência respiratória e a classificação da percepção subjetiva do esforço (Borg). Por fim, foi aplicado o questionário o questionário WHOQOL-BREF de 26 itens para avaliação da QVRS.

## **2.3 Participantes e Recrutamento**

### **2.3.1 Amostra**

Foram recrutados voluntários de ambos os sexos com diagnóstico prévio de TBP e que concluíram o tratamento para TB nos últimos dois anos. Todos os participantes foram instruídos a utilizarem vestuários confortáveis e calçados apropriados (tênis). No caso de não poderem usar calçados fechados por qualquer motivo, foram autorizados a realizar os testes descalços. Água mineral ou filtrada estava disponível para os participantes, visando mantê-los hidratados antes e depois do teste de CF. Além disso, foi fornecido suporte assistencial, como lanche ou passagem, caso necessário, sem que houvesse comprometimento dos dados deste estudo.

### **2.3.2 Estratégia de Recrutamento**

De um grupo inicial de 629 pacientes recrutados, os participantes foram selecionados por meio de estratégias combinadas de busca ativa de casos e recrutamento aberto, implementadas ao longo do período do estudo. O recrutamento ativo ocorreu em unidades de saúde da família e unidades básicas de saúde em seis regiões distintas do Rio de Janeiro, representando diversos estratos socioeconômicos e áreas geográficas dentro da região metropolitana. Os profissionais de saúde das unidades participantes foram previamente capacitados para identificar os pacientes potencialmente elegíveis durante consultas de acompanhamento de rotina, utilizando procedimentos de triagem padronizados. O recrutamento aberto também foi realizado por meio de agentes comunitários de saúde, grupos de defesa de pacientes e

plataformas de mídia social, para alcançar indivíduos que poderiam não ter contato regular com os serviços de saúde. Dos pacientes inicialmente recrutados, 417 aceitaram participar do estudo e atenderam aos critérios de inclusão. No entanto, 212 foram posteriormente excluídos em razão de desistência voluntária, dificuldades logísticas para comparecimento às avaliações, mudança de contato ou endereço, presença de dados incompletos ou inconsistentes que inviabilizaram a análise, bem como pelo não atendimento aos critérios de inclusão e/ou exclusão previamente estabelecidos.

### **2.3.3 Critérios de inclusão**

Os participantes elegíveis atenderam aos seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos no momento da inscrição;
- Histórico documentado de TBP com diagnóstico confirmado por:
  - Microscopia de escarro positiva para bacilos álcool-ácido resistentes;
  - Cultura micobacteriana positiva;
  - Teste de diagnóstico molecular positivo (GeneXpert MTB/RIF); ou
  - Evidência histopatológica consistente com TB;
- Conclusão do tratamento para TB com sucesso, documentado como cura ou conclusão do tratamento, conforme definições da OMS
- Finalização do tratamento dentro dos 24 meses anteriores à inscrição no estudo;
- Capacidade de compreender e fornecer consentimento informado.

### **2.3.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo aqueles que apresentassem condições clínicas que impedissem a realização dos testes, tais como:

- Doença respiratória aguda nas quatro semanas anteriores à avaliação;
- Distúrbios musculoesqueléticos que dificultassem ou impossibilitassem a execução adequada do teste;
- Comprometimento cognitivo que prejudicasse a realização confiável do teste
- Doenças pulmonares crônicas diagnosticadas previamente ao tratamento da TB, tais como: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma persistente que

requer tratamento contínuo, doenças pulmonares intersticiais, câncer de pulmão ou outras neoplasias malignas pulmonares;

- Condições cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca de qualquer etiologia, doença cardíaca isquêmica com limitação funcional significativa, e hipertensão arterial não controlada (pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg e/ou diastólica superior a 110 mmHg);
- Doenças sistêmicas com impacto na função muscular, como doenças reumatológicas (artrite reumatoide, lúpus sistêmicos), condições neurológicas, distúrbios endócrinos que envolvem comprometimento muscular (por exemplo, tireoidopatias não tratadas e diabetes mellitus com neuropatia periférica);
- Presença de malignidade ativa em tratamento;
- Gravidez ou lactação;
- Uso atual de corticosteroides sistêmicos em doses superiores a 10 mg de prednisona (ou equivalente) diariamente por período superior a duas semanas.

## 2.4 Classificação e Definições da Tuberculose

Os participantes foram classificados em dois grupos principais com base nos padrões documentados de suscetibilidade a medicamentos e no histórico de tratamento:

- a) TB multirresistente (TB-MDR): Resistência confirmada pelo menos a isoniazida e rifampicina, documentada por meio de testes de sensibilidade a medicamentos usando métodos convencionais baseados em cultura ou diagnóstico molecular (GeneXpert MTB/RIF ou ensaios de sonda de linha). Tratamento com regimes para TB-MDR recomendados pela OMS, incluindo medicamentos de segunda linha, como fluoroquinolonas, agentes injetáveis ou medicamentos mais recentes (bedaquilina, delamanida, pretomanida).
- b) TB suscetível a medicamentos (TB típica): Suscetibilidade confirmada a medicamentos anti-TB de primeira linha ou ausência de padrões de resistência, tratada com regimes de primeira linha padrão recomendados pela OMS contendo isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida.

## 2.5 Procedimentos de Avaliação

Todas as avaliações foram conduzidas nas unidades de saúde por pesquisadores devidamente treinados, seguindo protocolos previamente padronizados. As sessões das avaliações foram agendadas entre 9h e 16h, com o objetivo de minimizar possíveis interferências decorrentes da variação circadiana. O protocolo foi cuidadosamente elaborado para reduzir os efeitos da fadiga, incluindo intervalos de descanso entre os diferentes testes aplicados testes para garantir o desempenho ideal e a segurança dos participantes.

As variáveis como idade, tabagismo, uso regular de medicamentos e eventuais condições clínicas que levaram à exclusão do voluntário do estudo foram identificadas por meio de um formulário de anamnese padronizado, aplicado após o fornecimento dos devidos esclarecimentos e a assinatura do TCLE (Apêndice 1). Todos os procedimentos avaliativos foram realizados em um único dia, conforme estabelecido no TCLE. Ao término de cada avaliação, os participantes foram informados individualmente acerca dos resultados obtidos nos testes, bem como de seus respectivos significados clínicos.

## **2.6 Espirometria**

Os dados antropométricos foram obtidos por meio de balança digital (R 110, Welmy, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg, acoplada a um estadiômetro com precisão de 0,005 m. Todos os voluntários foram submetidos à avaliação espirométrica (Spire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), conforme as diretrizes da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* (ATS & ERS, 2002). Durante o exame, foi solicitado o uso de clipe nasal para evitar a respiração pela via nasal, sendo os participantes mantidos em posição sentada em uma cadeira confortável, com a cabeça em posição neutra. A avaliação consistiu em uma inspiração profunda seguida de uma expiração forçada por meio de um bocal conectado a um computador, onde foi mensurada a capacidade pulmonar.

A função pulmonar foi avaliada utilizando um sistema de espirometria computadorizada (Koko SX 1000, Spire Health, EUA), seguindo protocolos padrão para mensuração do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), capacidade vital forçada (CVF) e relação  $VEF_1/CVF$ . Os valores obtidos foram posteriormente comparados com os valores preditos para a população adulta brasileira, conforme os parâmetros estabelecidos por Pereira et al. (2007).

## **2.7 Avaliação da força muscular respiratória**

A avaliação da força muscular respiratória foi feita de forma isométrica pelo método de inspiração máxima, sustentadas por pelo menos 1 segundo, contra a via aérea ocluída utilizando um manovacuômetro digital à vácuo (manobra de Muller) e de forma isotônica, realizando uma inspiração máxima, profunda e rápida com a via aérea aberta utilizando o equipamento Powerbreathe K5 (Powerbreathe K5, IMT Technologies Ltda., Birmingham, Reino Unido) e o software de análise breathlink. O Powerbreathe é um equipamento utilizado para treinamento respiratório ou mensuração da força muscular inspiratória dinâmica que contém o software Breathe-Link, que permite a análise da respiração em tempo real, a geração de relatórios e a exportação de arquivos.

A avaliação da força muscular respiratória, em caráter isométrico, foi realizada por meio da mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas. A pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) foi obtida por meio de um manovacuômetro digital a vácuo (MVD 3000, Globalmed, Brasil), conforme protocolos padronizados da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* (ATS & ERS, 2002; Lavenaziana et al., 2019).

Os pacientes foram sentados, posicionados e ajustados com clipe nasal, onde realizaram esforço máximo a partir da capacidade residual funcional contra o bocal ocluído, sendo este dispositivo conectado adequadamente ao voluntário por meio de um estímulo verbal fornecido pelo avaliador. A PI<sub>max</sub> foi determinada após esforço inspiratório máximo, sustentado por 1 segundo, a partir do VR contra oclusão das vias aéreas. Os valores máximos foram determinados após a realização de três manobras preliminares, com a finalidade de promover a familiarização e o treinamento do participante. Posteriormente, foram executadas, no mínimo, cinco manobras, das quais pelo menos três deveriam atender aos critérios de aceitabilidade (medidas com variação <10%). Para prevenir a ocorrência de fadiga na musculatura respiratória envolvida, foram respeitados intervalos de repouso de um minuto entre cada esforço máximo consecutivo. (SBPT, 2002; Lavanaziana et al., 2019).

Os valores de predição e de normalidade foram estabelecidos com base na equação de regressão proposta por Neder et al. (1999) para a população brasileira. Consideraram-se como indicativos de fraqueza muscular inspiratória (FMI) os valores de pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) inferiores a 70% do valor previsto. Esses dados foram expressos em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) e em porcentagens dos valores de referência, ajustados por idade e sexo (Neder et al., 1999).

A medida do índice de pressão muscular dinâmica máxima foi realizada por meio do equipamento Powerbreathe K5 (Powerbreathe K5, IMT Technologies Ltda., Birmingham, Reino Unido). Este equipamento é orientado a fluxo com carga eletronicamente controlada. A medida do S-Index é uma medida estimada pela integral do pico de fluxo inspiratório e do volume em função do tempo, expressas cmH<sub>2</sub>O.

O S - Index (índice de pressão muscular dinâmico) representa uma abordagem inovadora para avaliação da resistência da musculatura respiratória mensurada por meio de esforços inspiratórios máximos sustentados (Rodrigues *et al.*, 2019). Esse índice representa a área sob a curva pressão-tempo durante manobras inspiratórias sustentadas, fornecendo informações sobre as características de força e resistência dos músculos respiratórios. Foi utilizada uma configuração semelhante à medição da PImáx, com esforço inspiratório rápido e máximo. Foram realizadas 10 manobras livres de esforço moderado como aquecimento (não aferidas), seguidas de 8 manobras, sendo no mínimo 3 aceitáveis (desde que não haja variação < 10% entre elas) com intervalos de 1(um) minuto entre cada esforço máximo foram respeitados para evitar a fadiga da musculatura envolvida. Três manobras aceitáveis com intervalos de descanso de 2 minutos foram realizadas, sendo considerado como maior pico obtido com o software Breathe Link 10.2, com diferença < 10% entre três esforços isolados (Mcconneli, 2004; Kowalski & Klusiewicz, 2023).

## **2.8 Avaliação de desempenho físico**

Para a avaliação da força de preensão manual (FPM), foi utilizado o dinamômetro de preensão manual hidráulico calibrado Jamar, com faixa de medição de 0–90 kg (quilogramas-força) ou 0–200 lb (libras-força), no mesmo instrumento, leitura em ambas as unidades no mesmo instrumento, ajuste de empunhadura em cinco posições e sistema de retenção do pico de força. Trata-se de um instrumento válido e adequado para a mensuração da força, sendo amplamente utilizado para determinar o nível de esforço exercido., sua capacidade de mensuração é de 0,5 a 90 kg; resolução 0,05 kg; exatidão  $\pm 0,5$  kg/1 lb, ele é ajustado pelo tamanho da mão/falanges para 5 posições diferentes e possui uma alça de proteção; a sua medição seguiu os protocolos padronizados de Fess (1992).

No momento do teste, o paciente foi posicionado e sentado confortavelmente, com o braço paralelo ao corpo, cotovelo fletido a 90°, antebraço e punho em posição neutra (entre 0 e 30°). Três mensurações foram realizadas em cada membro superior da mão dominante, com 1 minuto de intervalo de descanso entre as tentativas (Lopes *et*

*al.*, 2015). O maior valor foi registrado em quilogramas-força (kgf) e os valores foram comparados aos valores normativos específicos para idade e sexo (Fess., 1992). O resultado obtido na mão dominante foi usado para avaliar a FPM do participante.

O teste de sentar e levantar de um minuto (TSL- 1 min) representa uma avaliação funcional que reflete a força muscular de membros inferiores, o equilíbrio e a aptidão cardiovascular (Strassmann *et al.*, 2013). Para a execução do teste, utilizou-se uma cadeira padronizada, com altura do assento de 43 cm e sem apoios de braços, posicionada contra a parede para garantir estabilidade. Os participantes foram posicionados sentados, com as costas apoiadas no encosto da cadeira e os braços cruzados sobre o peito. Os pés foram apoiados no chão, alinhados à largura dos quadris. Durante o teste, os indivíduos realizaram ciclos completos de sentar e levantar-se continuamente por 60 segundos (Figura 9). Antes da realização do teste propriamente dito, foi permitida uma tentativa de familiarização para assegurar a adequação da execução. O número total de ciclos completados foi registrado e os resultados expressos tanto em valores absolutos quanto em percentual dos valores previstos, com base em equações de referência específicas para idade e sexo (Strassmann *et al.*, 2013).

As considerações de segurança durante a realização do teste incluíram o monitoramento dos parâmetros cardiorrespiratórios, pressão arterial sistólica e diastólica, dispneia intensa (avaliada por meio da escala modificada de Borg), tontura, dor torácica e fadiga nas pernas, que foram registrados antes e imediatamente após o TSL - 1 min. O teste seria interrompido imediatamente caso o paciente solicitasse ou apresentasse sinais que pudessem comprometer sua segurança. Além disso, foram avaliados parâmetros hemodinâmicos, como saturação de oxigênio e frequência cardíaca, registrados no início e ao término do teste. A aplicação do TSL-1 min foi conduzida pelo avaliador líder da pesquisa, que possui experiência prévia na realização do procedimento.

## **2.9 Avaliação da qualidade de vida**

A QVRS foi avaliada por meio do questionário *World Health Organization Quality of Life – BREF* (WHOQOL-BREF), composto por 26 itens que abrangem quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Utilizou-se a versão em português do questionário, previamente validada para a população brasileira, a qual foi aplicada por meio de entrevistas estruturadas. (WHOQOL Group., 1998)

O WHOQOL-BREF avalia a QVRS por meio de 26 itens, distribuídos em quatro domínios principais:

- **Saúde física (7 itens):** abrange aspectos como atividades da vida diária, dependência de medicamentos e tratamentos, energia e fadiga, mobilidade, dor, sono e a capacidade para o trabalho;
- **Saúde psicológica (6 itens):** inclui itens relacionados à imagem corporal, sentimentos positivos e negativos, autoestima, espiritualidade, pensamento/concentração;
- **Relações sociais (3 itens):** contempla a qualidade das relações pessoais, o apoio social disponível e a atividade com a vida sexual;
- **Ambiente (8 itens):** avalia fatores recursos financeiros, liberdade/segurança, acessibilidade à saúde/assistência social, ambiente doméstico, aquisição de informação, participação no lazer, ambiente físico, transporte.

Para a obtenção dos escores dos domínios do WHOQOL-BREF, realizou-se o somatório das respostas dos itens correspondentes, com posterior transformação segundo os algoritmos estabelecidos pela OMS. As questões com formulação negativa (itens 3, 4 e 26) tiveram suas pontuações previamente invertidas, assegurando que escores mais elevados representem melhor percepção da QV.

As pontuações brutas de cada domínios são transformadas em uma escala de 0 a 100, em que pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida, usando as fórmulas de transformação recomendadas pela OMS. Os dados ausentes foram tratados de acordo com as diretrizes do WHOQOL (pontuações dos domínios calculadas se  $\geq 80\%$  dos itens forem respondidas).

## 2.10 Coleta de dados sociodemográficos e clínicos

Neste estudo, foram coletados dados sociodemográficos e clínicos por meio de entrevistas estruturadas e revisão de prontuários médicos. As variáveis sociodemográficas incluíram idade, sexo, raça/etnia autorreferida, composição e tamanho do domicílio, renda familiar per capita (em reais), área de residência, condições habitacionais e acesso a serviços de saúde. As variáveis clínicas abrangeram histórico e duração do tratamento da TB, resultados de testes de sensibilidade a medicamentos, detalhes do regime terapêutico, ocorrência de eventos adversos durante o tratamento, presença de comorbidades e uso de medicamentos concomitantes. Foram

também coletadas medidas antropométricas (altura, peso e índice de massa corporal), além de informações sobre tabagismo atual e progresso.

## **2.11 Variáveis de desfecho primário**

As variáveis de desfecho primário serão do número de repetições do TSL-1min, os valores absolutos e percentuais do predito de FPP, P<sub>Imáx</sub> e do S-index, além das medidas globais do WHOQOL-BREF.

## **2.12 Variáveis de desfecho secundário**

As variáveis de desfecho secundário serão as variáveis antropométricas, demográficas e sociais, além das variáveis espirométricas, e o comportamento das variáveis fisiológicas durante o TSL-1min.

## **2.13 Análise dos dados**

### **2.13.1. Cálculo do tamanho amostral**

O cálculo do tamanho amostral foi baseado no desfecho primário de capacidade funcional, avaliado pelo TSL-1 min. Considerando as seguintes premissas: tamanho do efeito (d de Cohen) de 0,8, caracterizado como grande, com base em dados preliminares; poder estatístico de 80% ( $\beta = 0,2$ ), taxa de erro tipo I de 5% ( $\alpha = 0,05$ ); teste bicaudal; e razão de alocação de 1:1,8 entre os grupos com TB-MDR e TB suscetível a medicamentos, de acordo com os padrões de recrutamento estimados.

Esse cálculo resultou em uma amostra mínima necessária de 52 participantes, sendo 20 com TB-MDR e 32 com TB suscetível a medicamentos. Considerando uma taxa potencial de perda amostral de desistência de 10%, a meta de recrutamento foi estabelecida em 58 participantes para garantir o poder estatístico adequado.

### **2.13.2. Variáveis de controle**

Idade, sexo, raça, IMC, grau de escolaridade, renda per capita e padrão espirométrico.

### 2.13.3. Variáveis de exposição

Repetições do TSL-1min, medidas da PImax e do S-Index e medidas do WHOQOL-BREF.

### 2.13.4. Variáveis de confusão

Gravidade da doença, presença de comorbidades.

### 2.13.5. Plano de análise estatística

Todas as análises foram realizadas usando o software estatístico JAMOV versão 2.5.5.(Projeto Jamovi., 2024) Os procedimentos de gerenciamento de dados e controle de qualidade incluíram entrada dupla de dados, verificação de intervalo e verificação de consistência lógica.

Análise descritiva: As variáveis contínuas foram apresentadas como médias  $\pm$  desvios-padrão para dados com distribuição normal e medianas com intervalos interquartis para dados com distribuição anormal. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. A normalidade foi avaliada pelos testes de Shapiro-Wilk.

Análise Comparativa: Testes  $t$  para amostras independentes foram utilizados para variáveis contínuas (variâncias iguais assumidas após o teste de Levene). O teste  $t$  de Welch foi aplicado quando a suposição de variâncias iguais foi violada. Testes qui-quadrado foram utilizados para variáveis categóricas, com o teste exato de Fisher quando a contagem celular esperada foi  $< 5$ . Os tamanhos de efeito foram calculados usando o  $d$  de Cohen com intervalos de confiança de 95%. A interpretação do tamanho do efeito seguiu os critérios convencionais: pequeno (0,2), médio (0,5), grande (0,8).

Análise de Regressão: A regressão linear múltipla foi realizada para identificar preditores de capacidade funcional (TSL - 1 min). A construção do modelo utilizou seleção passo a passo com  $p$  de entrada  $< 0,10$  e  $p$  de remoção  $> 0,15$ . A verificação das suposições incluiu linearidade (gráficos de dispersão), independência (Durbin-Watson), homoscedasticidade (gráficos de resíduos) e normalidade dos resíduos (Shapiro-Wilk). A multicolinearidade foi avaliada por meio de fatores de inflação de

variância (VIF < 5 aceitável). O desempenho do modelo foi avaliado por meio de  $R^2$ ,  $R^2$  ajustado e estatística F.

Significância estatística: Testes bicaudais foram utilizados com  $\alpha = 0,05$ . A correção de Bonferroni foi aplicada para comparações múltiplas quando apropriado. Intervalos de confiança de 95% foram relatados para todas as estimativas.

### 2.13.6 Disponibilidade de acesso aos dados

Os dados do presente estudo estarão disponíveis através de um repositório de dados universal, além da biblioteca virtual e banco de dados da UNISUAM.

## Capítulo 3 - Resultados

---

Neste capítulo, os resultados do estudo são apresentados na forma de artigo científico completo, mantendo-se a estrutura, a formatação e a disposição das tabelas e figuras conforme o manuscrito na íntegra, com o objetivo de facilitar a compreensão e a interpretação dos achados.

### **FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS**

#### **Abstract**

**OBJECTIVE:** To assess and compare functional limitations, respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life (HRQoL) between survivors of MDR-TB and typical tuberculosis.

**METHODS:** Cross-sectional study of 58 adults who completed tuberculosis treatment within the previous 2 years, recruited from family clinics and basic health units in Rio de Janeiro, Brazil. Participants underwent spirometry, respiratory muscle strength assessment (maximal inspiratory pressure and S-index), handgrip strength testing, 1-minute sit-to-stand test, and HRQoL evaluation using WHOQOL-BREF.

**RESULTS:** Of 58 participants, 21 (36.2%) were MDR-TB survivors and 37 (63.8%) were typical TB survivors. MDR-TB survivors showed significantly worse outcomes across all domains: lung function (forced expiratory volume in the first second:  $1.75 \pm 0.34$ L vs  $2.44 \pm 0.71$ L, 95% CI difference: -0.91 to -0.47L,  $p < 0.001$ ), respiratory muscle strength (maximal inspiratory pressure:  $51.86 \pm 5.09$  vs  $63.70 \pm 9.21$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0.001$ ), physical performance (one-minute sit-to-stand test:  $17.95 \pm 3.19$  vs  $24.35 \pm 2.65$  repetitions,  $p < 0.001$ ), and all HRQoL domains ( $p \leq 0.002$ ). A robust predictive model ( $R^2 = 0.775$ ) identified handgrip strength and TB type as the strongest predictors of functional capacity, with precise confidence intervals supporting clinical applicability.

**CONCLUSION:** MDR-TB survivors exhibit substantially greater functional impairment compared to drug-susceptible TB survivors, with large effect sizes across respiratory, physical, and psychosocial domains. These findings highlight the need for comprehensive rehabilitation programs specifically tailored for MDR-TB survivors.

**KEYWORDS:** Post-tuberculosis lung disease; Multidrug-resistant tuberculosis; Functional capacity; Health-Related Quality of life; Respiratory muscle strength

## Introduction

Tuberculosis (TB) remains a formidable global health challenge, ranking among the top 10 causes of death worldwide and representing the leading cause of mortality from a single infectious agent.(1) The World Health Organization estimated 10.6 million new TB cases and 1.6 million deaths in 2021, with the COVID-19 pandemic further exacerbating TB control efforts.(2) While significant advances in treatment have improved cure rates to over 85% for drug-susceptible TB, the emergence of drug-resistant strains poses unprecedented challenges.

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), defined as tuberculosis resistant to at least isoniazid and rifampin, represents one of the most serious threats to global TB control.(4) In 2021, approximately 450,000 people developed rifampin-resistant TB, with 78% having MDR-TB.(5) The treatment paradigm for MDR-TB differs dramatically from drug-susceptible TB, requiring complex regimens lasting 18-48 months compared to 6 months for drug-susceptible disease.(6) These prolonged treatments involve second-line drugs with higher toxicity profiles, and consequently, the treatment success rate for MDR-TB

remains disappointingly low at approximately 60%, compared to 85% for drug-susceptible TB.(7)

Beyond achieving microbiological cure, growing recognition of persistent morbidity following successful TB treatment has led to the conceptualization of post-tuberculosis lung disease (PTLD), now acknowledged as a distinct clinical entity by the World Health Organization.(8,9) PTLD encompasses a spectrum of pulmonary and extrapulmonary sequelae that persist after microbiological cure, including chronic airflow obstruction, restrictive lung disease, bronchiectasis, and pulmonary hypertension.(10,11) Recent systematic reviews suggest that 50-70% of TB survivors develop some form of chronic respiratory impairment.(12)

The pathophysiology underlying PTLD involves direct tissue destruction by mycobacteria, inflammatory responses during active disease, and potential treatment-related toxicities.(13) However, traditional assessment of post-TB outcomes has focused primarily on radiological changes and basic spirometric parameters, potentially underestimating the true burden of disease. Emerging evidence suggests that PTLD's impact extends beyond conventional lung function measures, encompassing respiratory muscle weakness, (18) exercise intolerance, and reduced functional capacity. (19) Functional assessments such as the 1-minute sit-to-stand test and handgrip strength may provide valuable insights into the comprehensive impact of tuberculosis on survivors .(20,21)

The psychological and social impacts of TB, particularly MDR-TB, are profound and often persist long after treatment completion. (22,23) TB-related stigma, prolonged isolation, employment disruption, and catastrophic healthcare costs contribute to sustained impairment in health-related quality of life. (24,25)

These considerations are particularly relevant in Brazil, which ranks among the 30 high TB burden countries globally, with an estimated 87,000 new cases annually. (26) Brazil faces significant challenges with MDR-TB, reporting approximately 1,700 cases per year. Currently, most patients are discharged from care upon treatment completion without systematic assessment of residual functional impairment, representing a significant gap in comprehensive post-TB care. (28)

Given the paucity of data comparing long-term outcomes between drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis survivors, this study aimed to comprehensively evaluate and compare functional limitations, respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life between survivors of MDR-TB and drug-susceptible

tuberculosis. We hypothesized that MDR-TB survivors would demonstrate significantly greater impairments across multiple functional domains compared to drug-susceptible TB survivors.

## **Methods**

### *Study Design and Setting*

This observational, cross-sectional study was conducted between April 2024 and June 2025 at family health strategy units and basic health units across six distinct regions of Rio de Janeiro, Brazil. The study employed a comprehensive, multidimensional assessment approach to evaluate functional outcomes in post-tuberculosis patients, designed to capture real-world impact of post-TB sequelae across different healthcare settings reflecting the diverse patient population typically served by Brazil's Unified Health System. This pragmatic approach enhances generalizability of findings to similar urban settings in middle-income countries with high tuberculosis burden.

### *Participants and Recruitment*

From an initial pool of 629 recruited patients, participants were recruited through combined active case-finding and open recruitment strategies implemented across the study period. Active recruitment occurred at family health strategy units and basic health units across six distinct regions representing diverse socioeconomic strata and geographic areas within the metropolitan region. Healthcare providers at participating facilities were specifically trained to identify potentially eligible patients during routine follow-up visits using standardized screening procedures. Open recruitment was additionally conducted through community health agents, patient advocacy groups, and social media platforms to reach patients who might not be in regular contact with healthcare services. Of the initial recruits, 417 patients accepted to participate and met inclusion criteria.

Eligible participants met the following comprehensive criteria: age  $\geq 18$  years at time of enrollment; documented history of pulmonary tuberculosis with confirmed diagnosis through positive sputum microscopy (acid-fast bacilli), positive mycobacterial culture, positive molecular diagnostic test (GeneXpert MTB/RIF), or histopathological evidence consistent with tuberculosis; completion of tuberculosis treatment with documented treatment success (cure or treatment completion) according to World Health

Organization definitions; treatment completion within 24 months prior to study enrollment; demonstrated ability to understand study procedures and provide informed consent.

Participants were systematically excluded for clinical conditions preventing adequate test performance: acute respiratory illness within 4 weeks of assessment, musculoskeletal disorders preventing proper test execution, cognitive impairment precluding reliable test performance. Additional exclusions included pre-existing chronic lung diseases diagnosed before tuberculosis treatment (chronic obstructive pulmonary disease, asthma requiring chronic treatment, interstitial lung diseases, lung cancer or other pulmonary malignancies), cardiovascular conditions (heart failure of any etiology, ischemic heart disease with functional limitation, uncontrolled hypertension >180/110 mmHg), systemic conditions affecting muscle function (rheumatological diseases such as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus, neurological conditions, endocrine disorders with muscle involvement such as untreated thyroid disease or diabetes with neuropathy), active malignancy under treatment, pregnancy or lactation, and current use of systemic corticosteroids (>10mg prednisone equivalent daily for >2 weeks). These exclusion criteria resulted in 359 participants being excluded from the eligible pool.

### ***Clinical Classification and Definitions***

Participants were systematically classified into two primary groups based on documented drug susceptibility patterns and treatment history: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with confirmed resistance to at least isoniazid and rifampin documented through drug susceptibility testing using either conventional culture-based methods or molecular diagnostics (GeneXpert MTB/RIF or line probe assays), treated with World Health Organization-recommended MDR-TB regimens including second-line drugs such as fluoroquinolones, injectable agents, or newer drugs (bedaquiline, delamanid, pretomanid); Drug-susceptible tuberculosis with confirmed susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs or absence of resistance patterns, treated with standard WHO-recommended first-line regimens containing isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide.

### ***Assessment Procedures***

All assessments were conducted at participating healthcare facilities by trained research personnel following rigorously standardized protocols. Assessments were systematically

scheduled between 09:00-16:00 to minimize circadian variation effects on performance measures. The comprehensive assessment protocol was specifically designed to minimize fatigue effects, with adequate rest periods provided between different tests to ensure optimal participant performance and safety.

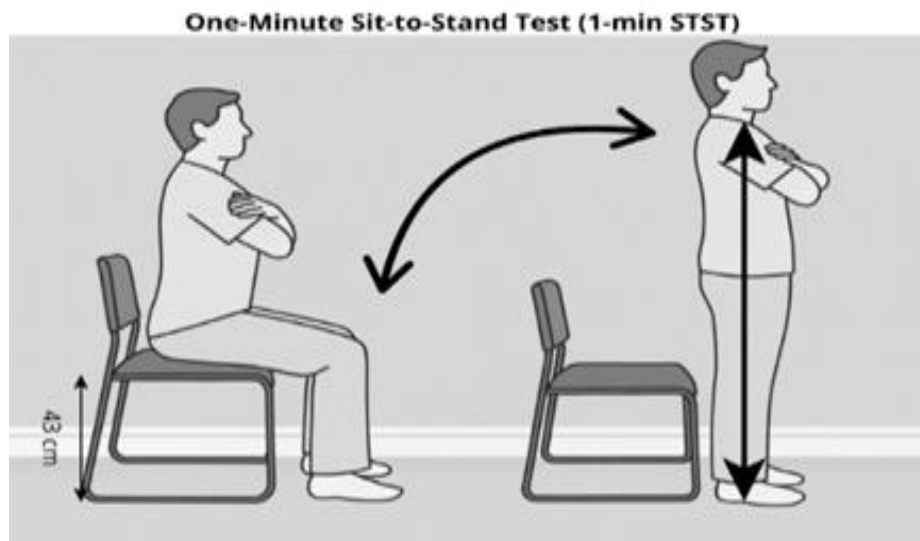
Pulmonary function was systematically evaluated using a computerized spirometry system (Koko SX 1000, nSpire Health, USA) following internationally accepted standard protocols to measure forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio. All results were systematically compared with predicted values for the Brazilian adult population as described by Pereira et al. (2007). (29)

Maximal inspiratory pressure (MIP) was measured using a calibrated digital manovacuometer (MVD 3000®, Globalmed, Brasil) following internationally standardized protocols. (30) Patients were positioned seated with noseclip in place and performed maximal inspiratory effort from functional residual capacity against an occluded mouthpiece with sustained effort for at least 1 seconds. A minimum of five attempts with 1-minute rest intervals were systematically performed, recording the highest reproducible value (within 10% of second highest). Results were expressed as both absolute values (cmH<sub>2</sub>O) and percentage of predicted values using age and sex-specific reference equations. (31)

S-Index (Dynamic Muscle Pressure Index) represents a novel, innovative assessment of respiratory muscle endurance measured during sustained maximal inspiratory efforts. (32) The S-Index specifically measures the area under the pressure-time curve during sustained inspiratory maneuvers, providing comprehensive information about both strength and endurance characteristics of respiratory muscles. Similar setup to MIP measurement was utilized with fast and maximal inspiratory effort. Three acceptable maneuvers with 2-minute rest intervals were systematically performed, recording the highest value as both absolute values and percentage of predicted values.

Handgrip Strength (HGS) was systematically measured using a calibrated hydraulic hand dynamometer (Jamar®) following internationally standardized protocols. (33) Patients were positioned seated with elbow flexed at 90 degrees, shoulder adducted and in neutral position, and forearm in neutral position. Three maximal efforts with the dominant hand were performed with 1-minute rest between attempts. The highest value was recorded in kilograms-force (kgf) and systematically compared to age and sex-specific normative values. (33)

One-minute sit-to-stand test (1-min STST) represents a functional assessment reflecting integrated lower extremity muscle strength, balance, and cardiovascular fitness. (34) A standardized chair (seat height 43cm, no armrests) was positioned against a wall for safety. Patients were seated with back against chair, arms crossed over chest, feet placed flat on floor hip-width apart (Figure 1). Complete sit-to-stand cycles were performed for exactly 60 seconds. One practice attempt preceded the actual test to ensure proper technique. Total completed cycles were recorded as absolute values and percentage of predicted values using age and sex-specific reference equations .(34) Safety considerations included continuous monitoring for dizziness, chest pain, or severe dyspnea with immediate test termination if patient requested or safety concerns arose. Blood pressure and heart rate monitoring were performed before and after testing.



**Figure 9.** Standardized protocol for performing the 1-minute sit-to-stand test.

Health-related quality of life was comprehensively evaluated using the World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF), a validated 26-item questionnaire assessing four distinct domains. (35) The Portuguese-language version, previously validated in Brazilian populations, was administered through structured interviews conducted by trained personnel. Assessment domains included Physical Health (7 items): activities of daily living, dependence on medication, energy and fatigue, mobility, pain and discomfort, sleep and rest, work capacity; Psychological Health (6 items): body

image and appearance, negative feelings, positive feelings, self-esteem, spirituality/religion/personal beliefs, thinking/learning/memory/concentration; Social Relationships (3 items): personal relationships, social support, sexual activity; Environment (8 items): financial resources, freedom/physical safety/security, health and social care accessibility and quality, home environment, opportunities for acquiring information and skills, participation in recreation/leisure activities, physical environment, transport. Raw domain scores were systematically transformed to 0-100 scale (higher scores indicating better quality of life) using WHO-recommended transformation formulas, with missing data handled according to WHOQOL guidelines (domain scores calculated if  $\geq 80\%$  of items completed).

### ***Statistical Analysis***

Sample size was calculated based on the primary outcome (1-min STST) with specific statistical assumptions: effect size (Cohen's  $d$ ) of 0.8 (large effect) based on preliminary data analysis, statistical power of 80% ( $\beta = 0.20$ ), type I error rate of 5% ( $\alpha = 0.05$ ), two-tailed test, and allocation ratio of 1:1.8 (MDR-TB: Drug-susceptible TB) based on expected recruitment patterns. This calculation yielded a minimum required sample of 52 participants (20 MDR-TB, 32 drug-susceptible TB). Accounting for potential 10% dropout rate, target enrollment was set at 58 participants for adequate statistical power.

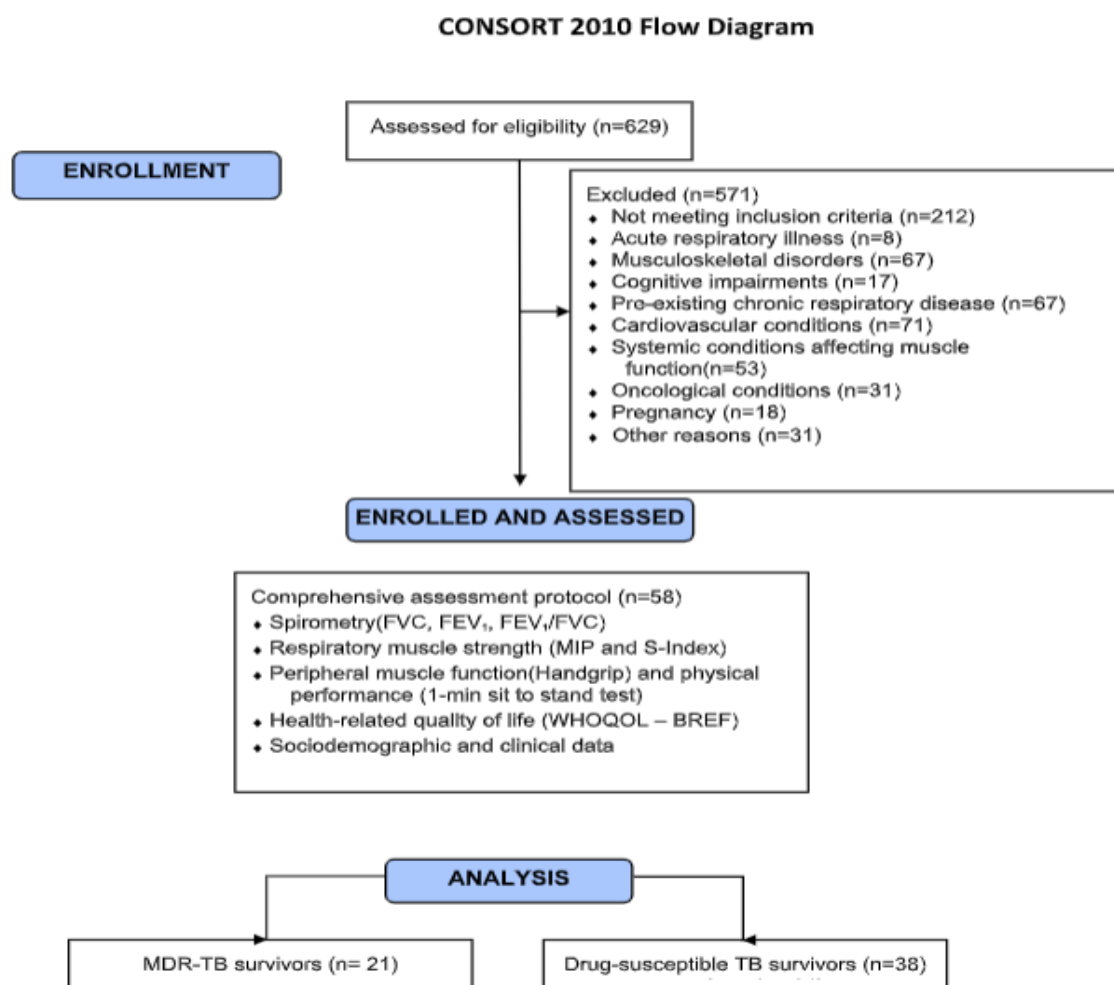
All statistical analyses were performed using JAMOVI statistical software version 2.5.5.(36) Comprehensive data management procedures included double data entry, systematic range checks, and logical consistency verification protocols. Effect sizes were calculated using Cohen's  $d$  with 95% confidence intervals following conventional criteria: small (0.2), medium (0.5), large (0.8). Multivariable linear regression analysis identified predictors of functional capacity using stepwise selection procedures with rigorous assumption testing. Two-tailed statistical tests used  $\alpha = 0.05$  for significance determination.

## Ethical Considerations

The comprehensive study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro (CAAE: 70493823.5.0000.5259, opinion No. 6.260.670) in accordance with the Declaration of Helsinki and Brazilian National Health Council Resolution 466/2012. All participants provided written informed consent after receiving detailed explanations of study procedures.

## Results

From an initial pool of 629 recruited patients, 417 (66.3%) accepted to participate and met inclusion criteria. Of these, 359 (86.1%) were subsequently excluded based on predefined exclusion criteria, resulting in a final study sample of 58 participants (13.9% of eligible participants, 9.2% of initially recruited patients). The most common reasons for exclusion were musculoskeletal disorders (n=67, 18.7% of exclusions), cardiovascular conditions (n=71, 19.8% of exclusions), and pre-existing chronic lung disease (n=63, 17.5% of exclusions).



**Figure 10.** CONSORT 2010 Flow Diagram

The final cohort comprised 21 (36.2%) MDR-TB survivors and 37 (63.8%) typical TB survivors. The overall sample was predominantly female (60.3%) with a mean age of  $53.4 \pm 9.6$  years. MDR-TB survivors were significantly older than typical TB survivors ( $57.2 \pm 7.6$  vs  $50.8 \pm 10.3$  years,  $p=0.019$ ). Demographic characteristics are presented in Table 1.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics**

| Characteristic                         | Total (n=58)      | MDR-TB (n=21)    | Typical TB (n=37) | p-value |
|--|-------------------|------------------|-------------------|---------|
| <b>Demographics</b>                    |                   |                  |                   |         |
| Age, years (mean $\pm$ SD)             | 53.4 $\pm$ 9.6    | 57.2 $\pm$ 7.6   | 50.8 $\pm$ 10.3   | 0.019*  |
| Female sex, n (%)                      | 35 (60.3)         | 12 (57.1)        | 23 (62.2)         | 0.693   |
| <b>Race/ethnicity, n (%)</b>           |                   |                  |                   |         |
| Black                                  | 18 (31.0)         | 9 (42.9)         | 9 (24.3)          | 0.049*  |
| Mixed race                             | 32 (55.2)         | 12 (57.1)        | 20 (54.1)         |         |
| White                                  | 8 (13.8)          | 0 (0.0)          | 8 (21.6)          |         |
| <b>Socioeconomic</b>                   |                   |                  |                   |         |
| Per capita income, R\$ (mean $\pm$ SD) | 355.6 $\pm$ 295.7 | 195.0 $\pm$ 30.4 | 438.6 $\pm$ 354.0 | 0.003*  |
| People per household (mean $\pm$ SD)   | 5.36 $\pm$ 1.11   | 5.71 $\pm$ 0.78  | 5.16 $\pm$ 1.24   | 0.042*  |
| <b>Clinical</b>                        |                   |                  |                   |         |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ SD) | 26.15 $\pm$ 3.42  | 26.15 $\pm$ 3.44 | 26.15 $\pm$ 3.41  | 0.998   |
| Treatment duration, months             | 6.0 $\pm$ 0.0     | 38.9 $\pm$ 4.1   | 6.0 $\pm$ 0.0     | <0.001* |

**Legend:** Age, years; BMI, body mass index; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; Typical TB, usual drug-susceptible tuberculosis; \* p - value < 0.05

MDR-TB survivors demonstrated significantly impaired lung function across all spirometric parameters compared to typical TB survivors (Table 2). Large effect sizes were observed for FEV<sub>1</sub> ( $d=-1.143$ ), FEV<sub>1</sub>% predicted ( $d=-0.943$ ), and FVC ( $d=-0.798$ ). The FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was also significantly reduced in the MDR-TB group ( $72.73 \pm 14.93\%$  vs  $81.91 \pm 13.60\%$ ,  $p=0.020$ ). Respiratory pattern analysis revealed significant differences between groups, with all participants with normal respiratory patterns ( $n=19$ ) in the typical TB group, while mixed patterns were more prevalent among MDR-TB survivors ( $52.4\%$  vs  $13.5\%$ ). Both MIP and S-index measurements showed substantial impairments in MDR-TB survivors compared to typical TB survivors, with very large

effect sizes (Table 2). MIP was reduced by 18.6% in absolute values and by 12.9% in predicted values ( $d=-1.683$ ).

MDR-TB survivors also demonstrated markedly reduced physical performance across all assessments (Table 2). The 1-minute sit-to-stand test revealed the largest effect size observed in this study ( $d=-2.244$ ), with MDR-TB survivors completing 26.3% fewer repetitions than typical TB survivors. Handgrip strength was also significantly reduced in MDR-TB survivors ( $d=-1.289$ ), indicating substantial peripheral muscle weakness.

**Table 2. Respiratory Function, Muscle Strength, and Physical Performance**

| Parameter                          | MDR-TB (n=21)             | Typical TB (n=37)         | p-value | Cohen's <i>d</i> |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|------------------|
| <b>Lung Function</b>               |                           |                           |         |                  |
| FVC, L                             | 2.45±0.51 (2.22-2.68)     | 2.99±0.75 (2.74-3.24)     | 0.005*  | -0.798           |
| FVC, % predicted                   | 62.61±13.78 (56.33-68.88) | 73.04±16.81 (67.44-78.65) | 0.019*  | -0.661           |
| FEV <sub>1</sub> , L               | 1.75±0.34 (1.59-1.91)     | 2.44±0.71 (2.20-2.68)     | <0.001* | -1.143           |
| FEV <sub>1</sub> , % predicted     | 45.01±12.09 (39.51-50.52) | 59.75±17.28 (53.99-65.51) | 0.001*  | -0.943           |
| FEV <sub>1</sub> /FVC, %           | 72.73±14.93 (65.93-79.52) | 81.91±13.60 (77.38-86.45) | 0.020*  | -0.652           |
| <b>Respiratory Muscle Strength</b> |                           |                           |         |                  |
| MIP, cmH <sub>2</sub> O            | 51.86±5.09 (49.54-54.17)  | 63.70±9.21 (60.63-66.77)  | <0.001* | -1.483           |
| MIP, % predicted                   | 64.17±3.53 (62.56-65.78)  | 73.63±6.50 (71.47-75.80)  | <0.001* | -1.683           |
| S-Index, cmH <sub>2</sub> O        | 46.86±4.99 (44.58-49.13)  | 57.22±8.74 (54.30-60.13)  | <0.001* | -1.360           |
| S-Index, % predicted               | 61.18±5.18 (58.82-63.54)  | 68.45±6.86 (66.16-70.74)  | <0.001* | -1.152           |
| <b>Physical Performance</b>        |                           |                           |         |                  |
| HGS, kgf                           | 19.40±2.61 (18.22-20.59)  | 24.88±4.93 (23.24-26.53)  | <0.001* | -1.289           |
| 1-min STST, repetitions            | 17.95±3.19 (16.50-19.40)  | 24.35±2.65 (23.47-25.23)  | <0.001* | -2.244           |
| 1-min STST, % predicted            | 52.36±8.82 (48.35-56.38)  | 68.11±6.18 (66.05-70.17)  | <0.001* | -2.176           |

**Legend:** presented as mean ± standard deviation (95% confidence interval). Legend: FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; HGS, Handgrip Strength; L, liters; MIP, maximal inspiratory pressure S-Index, maximum dynamic inspiratory muscle pressure index; 1-min STST, 1-minute sit-to-stand test; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; Typical TB, usual drug-susceptible tuberculosis; \* p - value < 0.05

All four WHOQOL-BREF domains were significantly impaired in MDR-TB survivors compared to typical TB survivors (Table 3). The social relationships domain showed the largest effect size ( $d=-1.191$ ), followed by physical health ( $d=-1.003$ ). These findings

indicate clinically meaningful differences in health-related quality of life across multiple dimensions. Significant socioeconomic disparities were observed between groups. MDR-TB survivors had substantially lower per capita household income (R\$195.00±30.41 vs R\$438.57±353.99,  $p=0.003$ ,  $d=-0.856$ ) and larger household sizes (5.71±0.78 vs 5.16±1.24 persons,  $p=0.042$ ). Race/ethnicity distribution differed significantly between groups ( $p=0.049$ ), with no white participants in the MDR-TB group.

**Table 3. Health-Related Quality of Life Domains (WHOQOL-BREF)**

| Domain               | MDR-TB (n=21)            | Typical TB (n=37)         | p-value | Cohen's <i>d</i> |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------|------------------|
| Physical Health      | 52.00±8.84 (47.98-56.02) | 61.65±10.03 (58.30-64.99) | <0.001* | -1.003           |
| Psychological Health | 57.57±8.16 (53.86-61.29) | 64.62±7.53 (62.11-67.13)  | 0.002*  | -0.909           |
| Social Relationships | 58.57±7.35 (55.22-61.92) | 67.05±6.99 (64.72-69.38)  | <0.001* | -1.191           |
| Environment          | 54.38±8.40 (50.56-58.20) | 62.30±8.52 (59.46-65.14)  | 0.001*  | -0.934           |

Data presented as mean±standard deviation (95% confidence interval). All scores range from 0-100, with higher scores indicating better quality of life. **Legend:** MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; Typical TB, usual drug-susceptible tuberculosis; WHOQOL-BREF, a 26-item instrument for quality of life measure consisting of four domains: physical health (7 items), psychological health (6 items), social relationships (3 items), and environmental health (8 items).

Multivariable linear regression analysis identified significant predictors of functional capacity (1-min STST performance). The final model explained 77.5% of the variance ( $R^2=0.775$ ,  $p<0.001$ ) and included handgrip strength ( $\beta=0.341$ ,  $p<0.001$ ) and TB classification ( $\beta=3.470$ ,  $p<0.001$ ) as significant predictors. The model demonstrated good fit with normal distribution of residuals and acceptable collinearity statistics (Table 4).

**Table 4. Multiple Linear Regression Model Predicting Functional Capacity (1-min STST)**

| Predictor  | $\beta$ Coefficient | 95% CI       | SE   | t-value | p-value | Standardized $\beta$ |
|--|---------------------|--------------|------|---------|---------|----------------------|
| <b>Model Summary</b>   |                     |              |      |         |         |                      |
| $R^2 = 0.775$ , Adjusted $R^2 = 0.758$ ,<br>$F(4,53) = 45.7$ , $p < 0.001$ |                     |              |      |         |         |                      |
| <b>Predictors</b>  |                     |              |      |         |         |                      |
| Intercept  | 6.75                | 2.95 - 10.54 | 1.89 | 3.56    | <0.001  | -                    |
| Handgrip strength (kgf)  | 0.34                | 0.15 - 0.53  | 0.09 | 3.70    | <0.001* | 0.40                 |

| Predictor                          | $\beta$ Coefficient | 95% CI       | SE   | t-value | p-value | Standardized $\beta$ |
|------------------------------------|---------------------|--------------|------|---------|---------|----------------------|
| TB Classification (Typical vs MDR) | 3.47                | 2.05 - 4.89  | 0.71 | 4.92    | <0.001* | 0.83                 |
| MIP (cmH <sub>2</sub> O)           | 0.12                | -0.06 - 0.24 | 0.06 | 1.91    | 0.062   | 0.28                 |
| S-Index (cmH <sub>2</sub> O)       | -0.03               | -0.16 - 0.09 | 0.06 | -0.57   | 0.569   | -0.08                |

**Model Equation:** 1-min STST = 6.75 + 0.34(HGS) + 3.47(Typical TB) + 0.12(MIP) - 0.04(S-Index).  
**Collinearity Statistics:** VIF values ranged from 1.57 to 5.17, indicating acceptable multicollinearity. Shapiro-Wilk test for normality of residuals:  $W = 0.974$ ,  $p = 0.243$ . **Legend:** CI, confidence interval; SE, Standard error; MIP, maximal inspiratory pressure; VIF, variance inflation factor; HGS, Handgrip Strength; L, liters; MIP, maximal inspiratory pressure; S-Index, maximum dynamic inspiratory muscle pressure index; 1-min STST, 1-minute sit-to-stand test; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; Typical TB, usual drug-susceptible tuberculosis.

## Discussion

This study provides comprehensive evidence of substantially greater functional impairment among MDR-TB survivors compared to drug-susceptible TB survivors across multiple domains. Among 58 participants (21 MDR-TB and 37 drug-susceptible TB survivors), MDR-TB survivors demonstrated markedly worse outcomes across all assessed parameters. Most notably, lung function showed large effect sizes for FEV<sub>1</sub> ( $d=-1.143$ ) and FVC ( $d=-0.798$ ), respiratory muscle strength revealed very large impairments with MIP reduced by 18.6% ( $d=-1.683$ ), and physical performance displayed extraordinary differences in the 1-minute sit-to-stand test ( $d=-2.244$ ), with MDR-TB survivors completing 26.3% fewer repetitions. Additionally, all four HRQoL domains were significantly impaired, with social relationships showing the largest effect size ( $d=-1.191$ ), while socioeconomic disparities revealed MDR-TB survivors had less than half the per capita income of drug-susceptible TB survivors. These findings demonstrate that the impact of MDR-TB extends far beyond traditional lung function measurements, encompassing respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life.

The observed differences in lung function between MDR-TB and typical TB survivors align with previous reports suggesting more extensive pulmonary damage following MDR-TB treatment.(10,11) The large effect sizes observed for FEV<sub>1</sub> ( $d=-1.143$ ) and FVC ( $d=-0.798$ ) indicate clinically meaningful differences that likely impact daily functioning, consistent with the spectrum of post-tuberculosis lung disease recognized by the World Health Organization.(8,9) The substantial impairment in respiratory muscle strength among MDR-TB survivors represents a novel finding with important clinical implications. The very large effect size for MIP% predicted ( $d=-1.683$ ) suggests that respiratory muscle weakness may be a major contributor to exercise intolerance in this population. (18) This finding aligns with the multifactorial pathophysiology of PTLTD, which involves

direct tissue destruction, inflammatory responses, and potential treatment-related toxicities. (13)

The 1-minute sit-to-stand test results revealed the most striking differences between groups, with an extraordinary effect size ( $d=-2.244$ ) indicating severe functional limitation in MDR-TB survivors. This test reflects lower extremity muscle strength, balance, and cardiovascular fitness, (20) suggesting that MDR-TB's impact extends well beyond the respiratory system into the multidimensional functional impairments characteristic of PTLD. (16,17) Our predictive model, explaining 77.5% of functional capacity variance, highlights the multifactorial nature of post-TB disability. The inclusion of handgrip strength as the strongest predictor suggests that simple bedside assessments could help identify patients at highest risk for functional limitations, supporting the utility of handgrip strength as a predictor of overall health status across diverse populations. (21)

The substantial impairments across all HRQoL domains in MDR-TB survivors reflect the multidimensional burden of this condition, consistent with previous reports of profound psychological and social impacts that persist long after treatment completion.(22,23) The particularly large effect size for social relationships ( $d=-1.191$ ) may reflect the prolonged isolation and stigma associated with MDR-TB treatment, as well as the longer hospitalization periods and greater treatment challenges faced by these patients.(24,25) The striking socioeconomic disparities observed between groups warrant particular attention. MDR-TB survivors had less than half the per capita income of typical TB survivors, reflecting both the poverty-disease cycle and the catastrophic financial impact of prolonged treatment, which is particularly relevant in the Brazilian context where such disparities are pronounced. (26,27)

Our findings suggest that post-TB follow-up should extend beyond microbiological surveillance to include comprehensive functional assessment, particularly in high-burden settings. (26,27,28) Effective rehabilitation programs must address respiratory, physical, and psychosocial components, (12) while simple assessments like handgrip strength could facilitate risk stratification.

The cross-sectional design prevents causal inferences, and the small sample size may limit generalizability. (27) We lacked baseline functional assessments, preventing conclusions about TB-attributable decline.

## References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):820-828.
3. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):170077.
4. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7):e183-e198.
5. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med.* 2020;17(1):e1003008.
6. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300.
7. Lange C, Dheda K, Chesov D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2019;394(10202):953-966.
8. Jones R, Kirenga BJ, Katagira W, et al. A pre-post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3533-3539.
9. Van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Open.* 2018;8(4):e021356.
10. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging abnormalities in survivors of pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166138.
11. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019;393(10181):1642-1656.

12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.
13. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817-1824.
14. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010;65(11):1010-1015.
15. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 2007;4(7):e238.
16. Bohannon RW, Crouch R. 1-Minute sit-to-stand test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(1):2-8.
17. Cremers AL, de Laat MM, Kapata N, et al. Assessing the consequences of stigma for tuberculosis patients in urban Zambia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119861.
18. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1763-1775.
19. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1373-1386.
20. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-273.
21. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;361:k1651.
22. Doherty AM, Kelly J, McDonald C, et al. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(4):398-406.
23. Sweetland AC, Oquendo M, Wickramaratne P, et al. Depression: a silent driver of the global tuberculosis epidemic. *World Psychiatry*. 2014;13(3):325-326.
24. Craig GM, Daftary A, Engel N, et al. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. *Soc Sci Med*. 2017;176:90-99.

25. Van Rie A, Sengupta S, Pungrassami P, et al. Measuring stigma associated with tuberculosis and HIV/AIDS in southern Thailand: exploratory and confirmatory factor analyses of two new scales. *Trop Med Int Health*. 2008;13(1):21-30.
26. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
27. Silva DR, Müller AM, Dalcin PTR. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):110.
28. Maciel EL, Guidoni LM, Favero JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):232-238.
29. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
30. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
31. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-727.
32. Rodrigues A, Da Fonseca V, Guimarães FS, et al. A novel index for measuring respiratory muscle strength: the S-Index. *Respir Care*. 2019;64(9):1077-1084.
33. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical Assessment Recommendations*. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41-45.
34. Strassmann A, Steurer-Stey C, Lana KD, et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *Int J Public Health*. 2013;58(6):949-953.
35. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL BREF quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-558.
36. Jamovi project. jamovi (Version 2.5.5) [Computer Software]. 2024. Retrieved from

## **|Capítulo 4 - Considerações finais**

---

Este estudo demonstra de forma consistente que sobreviventes de TB-MDR apresentam comprometimento funcional substancialmente maior quando comparados aos sobreviventes de tuberculose sensível aos medicamentos, abrangendo múltiplos domínios além da função pulmonar. Os achados evidenciam que o impacto da TB-MDR se estende à força muscular respiratória, ao desempenho físico, à capacidade funcional e à qualidade de vida relacionada à saúde, configurando um quadro de limitação funcional grave e multidimensional.

As diferenças clinicamente relevantes observadas na função pulmonar, especialmente no  $VEF_1$  e na CVF, corroboram evidências prévias de maior dano pulmonar associado à TB-MDR e reforçam o reconhecimento da DPPT e como uma condição crônica com repercussões funcionais persistentes. De forma pouco explorada na literatura, o comprometimento acentuado da força muscular respiratória observado entre os sobreviventes de TB-MDR sugere que a fraqueza muscular respiratória desempenha papel central na intolerância ao exercício e na limitação funcional dessa população, ampliando a compreensão da fisiopatologia multifatorial da condição pós-TB.

O desempenho significativamente inferior no teste de sentar e levantar em 1 minuto destacou-se como o achado funcional mais expressivo, evidenciando limitação funcional grave e confirmando que os efeitos da TB-MDR extrapolam o sistema respiratório, comprometendo a aptidão física global. Adicionalmente, o modelo preditivo desenvolvido demonstrou que a capacidade funcional resulta da interação de múltiplos fatores, com a força de preensão manual emergindo como o preditor mais robusto. Esse resultado sugere que instrumentos simples, acessíveis e de baixo custo podem ter elevada utilidade clínica na identificação precoce de indivíduos em maior risco de incapacidade funcional.

Os prejuízos observados em todos os domínios da QVRS, especialmente no domínio das relações sociais, refletem o impacto psicológico, social e econômico imposto pela TB-MDR. As marcantes disparidades socioeconômicas identificadas entre os grupos reforçam a interação entre doença, pobreza e exclusão social, evidenciando o impacto financeiro catastrófico do tratamento prolongado.

Em conjunto, os resultados deste estudo indicam que o acompanhamento pós-TB, especialmente entre sobreviventes de TB-MDR, deve ir além da vigilância microbiológica e da avaliação pulmonar isolada. Torna-se necessária a incorporação sistemática de avaliações funcionais abrangentes, que contemplem os domínios respiratório, físico e psicossocial. Nesse sentido, os achados destacam a necessidade de programas de reabilitação abrangentes, multidisciplinares e especificamente adaptados para sobreviventes de TB-MDR, com potencial para melhorar a capacidade funcional, a QVRS e a reintegração social dessa população.

Como limitações, o delineamento transversal do estudo impossibilita inferências causais, e o tamanho amostral reduzido pode limitar a generalização dos achados. Além disso, a ausência de avaliações funcionais basais restringe a determinação precisa do declínio funcional diretamente atribuível à tuberculose. Ainda assim, os resultados fornecem contribuições relevantes para a compreensão das sequelas funcionais da TB - MDR e reforçam a necessidade de políticas públicas e estratégias de cuidado pós - TB mais integradas, contínuas e centradas no paciente.

## Referências

---

- ACHARYA, B. et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. **Molecular Biology Reports**, v. 47, p. 4065-4075, 2020.
- AGGARWAL, A. N. et al. Assessment of health-related quality of life in patients with pulmonary tuberculosis under programme conditions. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 17, n. 7, 2013.
- AHUJA SD, ASHKIN D, AVENDANO M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. **PLOS Med**, 9(8): e1001300, 2012.
- ALLWOOD, B. W. et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 24, n. 8, p. 820-828, 2020.
- ALLWOOD, B. W. et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. **Respiration**, v. 100, n. 8, p. 751-763, 2021.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY et al. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, p. 518-624, 2002.
- BANSAL, A. et al. Surviving Pulmonary Tuberculosis: Navigating the Long Term Respiratory Effects. **Cureus**, v. 15, n. 5, 2023.
- BETANCOURT-PEÑA, J.; Muñoz-Eraza, B. E., Hurtado-Gutiérrez, H. Efecto de la rehabilitación pulmonar en la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con secuelas de tuberculosis. **Nova**, v. 13, n. 24, p. 47-54, 2015.
- BLACK, L. F.; HYATT, R. E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **American Review of Respiratory Disease**, v. 99, n. 5, 1969.

BOHANNON, R. W.; CROUCH, R. One-minute sit-to-stand test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, 2018.

CAPORRINO, F. et al. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar. **Revista Brasileira de Ortopedia**, p. 150-4, 1998.

CELIS-MORALES, CARLOS A. et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. **bmj**, v. 361, 2018.

CRAIG GM, DAFTARY A, ENGEL N, et al. Estigma da tuberculose como determinante social da saúde: uma revisão sistemática de mapeamento da pesquisa em países de baixa incidência. **Soc Sci Med**, 176:90-99, 2017.

CREMERS, ANNE LIA et al. Assessing the consequences of stigma for tuberculosis patients in urban Zambia. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0119861, 2015.

COSTA, D. et al. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, p. 306-312, 2010.

CSUKA, M.; MCCARTY, D. J. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. **The American Journal of Medicine**, v. 78, n. 1, 1985.

DALL'AGO, P. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: A randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 4, 2006.

DANIELS, K. J. et al. Post-tuberculosis health-related quality of life, lung function and exercise capacity in a cured pulmonary tuberculosis population in the Breede Valley District, South Africa. **South African Journal of Physiotherapy**, v. 75, n. 1, 2019.

DEAN AS, Zignol M, Cabibbe AM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. **PLOS Med.**, 17(1):e1003008, 2020.

III DIRETRIZES PARA TUBERCULOSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Comissão de Tuberculose da SBPT. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 35(10):1018-1048, 2009

DOHERTY, ANNE M. et al. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. **General hospital psychiatry**, v. 35, n. 4, p. 398-406, 2013.

DOHENY, E. P. et al. Falls classification using tri-axial accelerometers during the five-times-sit-to-stand test. **Gait and posture**, v. 38, n. 4, 2013.

ENRIGHT, P. L. et al. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 149, n. 2, 1994.

EVANS, J. A.; WHITELAW, W. A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. **Respiratory Care**, v. 54, n. 10, p. 1348-1359, 2009.

FERNANDES, A.; SARAIVA, M.; BEITES, T. A diversidade genética do Mycobacterium tuberculosis e a sua contribuição para a tuberculose. **Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical**, v. 22, n. 2, p. 113-120, 2023.

FESS, E. E. Grip strength. In: CASANOVA, J. S., editor. *Clinical Assessment Recommendations*. 2. ed. **Chicago: American Society of Hand Therapists**, p. 41-45, 1992

FURIN J, COX H, PAI M. Tuberculosis. **Lancet.**, 393(10181):1642-1656, 2019

FLECK, M. P. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Revista de saúde pública**, v. 34, p. 178-183, 2000.

FLECK, M. P. DE A. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, 2000.

GOSAVI, P. M., JOSHI, A. Effect of 6 Minute Walk Test on Functional Capacity in Patients with Tuberculosis Sequelae. **International Journal of Creative Research Thoughts**, v.10, Issue 7, p.794-799, 2022

GOSSELINK, R. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 2, p. 416-425, 2011.

- GUO, N.; MARRA, F.; MARRA, C. A. Measuring health-related quality of life in tuberculosis: A systematic review. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 7, p. 1-10, 2009.
- GUPTA, M. B. et al. Pulmonary function in cured pulmonary tuberculosis cases. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 69, n. 4, 2022.
- HAWKES, E. Z.; NOWICKY, A. V.; MCCONNELL, A. K. Diaphragm and intercostal surface EMG and muscle performance after acute inspiratory muscle loading. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 155, n. 3, 2007.
- JONES R, KIRENGA BJ, KATAGIRA W, et al. A pre-post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, 12:3533-3539, 2017.
- KIM, M. et al. Mobility performance tests for discriminating high risk of frailty in community-dwelling older women. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 51, n. 2, p. 192-198, 2010.
- KOCKS, J. W. H. et al. Functional status measurement in COPD: A review of available methods and their feasibility in primary care. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 20, n. 3, p. 269-275, 2011.
- KOWALSKI, T.; KLUSIEWICZ, A. POWERbreathe® S-Index Test - guidelines and recommendations for practitioners. **Biomedical Human Kinetics**, v. 15, n. 1, 2023.
- LANGE C, DHEDA K, CHESOV D, ET AL. DHEDA K, CHESOV D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis. **Lancet**, 394(10202):953-966, 2019.
- LANGER, D. et al. Measurement validity of an electronic inspiratory loading device during a loaded breathing task in patients with COPD. **Respiratory medicine**, v. 107, n. 4, p. 633-635, 2013.
- LAVENEZIANA, P. et al. **ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise**. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 6, 2019.
- LEECH, J. A. et al. Respiratory pressures and function in young adults. **American Review of Respiratory Disease**, v. 128, n. 1, 1983.

- LEONG, DARRYL P. et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. **The lancet**, v. 386, n. 9990, p. 266-273, 2015.
- LISTA-PAZ, A. et al. Maximal Respiratory Pressure Reference Equations in Healthy Adults and Cut-off Points for Defining Respiratory Muscle Weakness. **Archivos de Bronconeumologia**, v. 59, n. 12, 2023.
- LOPES, C. D. C. et al. Treinamento de força e terceira idade: componentes básicos para autonomia. **Arch Health Invest**, v. 4, n. 41, 2015.
- LÖTTERS, F. et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: A meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 20, n. 3, 2002.
- MACHADO, L. F. et al. Teste de força máxima de preensão palmar em pessoas idosas longevas do sudeste brasileiro: definição de pontos de corte. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 26, 2023.
- MACIEL EL, GUIDONI LM, FAVERO JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health. **J Bras Pneumol**, 36(2):232-238, 2010.
- MCCONNELL, A. K.; ROMER, L. M. Respiratory muscle training in healthy humans: Resolving the controversy. **International Journal of Sports Medicine**, v. 25, n. 4, 2004.
- MCELVANEY, G. et al. Maximal static respiratory pressures in the normal elderly. **American Review of Respiratory Disease**, v. 139, n. 1, 1989.
- MEGHJI J, SIMPSON H, SQUIRE SB, MORTIMER K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging abnormalities in survivors of pulmonary tuberculosis. **PLoS One**, 11(11): e 0166138, 2016.
- MERIEM, M. et al. Sit-to-stand test and 6-min walking test correlation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Annals of Thoracic Medicine**, v. 10, n. 4, 2015.
- MIGLIORI, G. B. et al. Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: Consensus on pros and cons based on a review of the evidence. **Pulmonology**, v. 27, n. 3, p. 248-256, 2021.

MILLER MR, HANKINSON J, BRUSASCO V, et al. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J.**, 26(2):319-338, 2005.

MINAHAN, C. et al. Repeated-sprint cycling does not induce respiratory muscle fatigue in active adults: Measurements from the POWERbreathe® inspiratory muscle trainer. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 14, n. 1, 2014.

Ministério da saúde. Epidemiological Report tuberculosis. **Boletim epidemiológico da secretaria de vigilância em saúde e Ambiente**, 2023.

Ministério da saúde. Epidemiological Report tuberculosis. **Boletim epidemiológico da secretaria de vigilância em saúde e Ambiente**, 2024.

MPAGAMA, S. G. et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 25, n. 10, 2021.

MUNRO SA, LEWIN SA, SMITH HJ, et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. **PLOS Med.**, 4(7): e 238, 2007.

NATARAJAN, A. et al. A systemic review on tuberculosis. Indian Journal of Tuberculosis. **Tuberculosis Association of India**, v. 67, n. 3, p. 295-3111, 2020.

NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, 1999.

NEPOMUCENO JÚNIOR, B. R. V.; GÓMEZ, T. B.; GOMES NETO, M. Use of Powerbreathe® in inspiratory muscle training for athletes: systematic review. **Fisioterapia em Movimento**, v. 29, n. 4, 2016.

NIGHTINGALE, R. et al. post-TB health and wellbeing. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 27, n. 4, 2023.

NOVAES, R. D. et al. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, n. 3, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. RELATÓRIO GLOBAL SOBRE TUBERCULOSE 2019. Genebra: **Organização Mundial de Saúde**; 2019

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. RELATÓRIO GLOBAL SOBRE TUBERCULOSE 2023. Genebra: **Organização Mundial de Saúde**; 2022

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. RELATÓRIO GLOBAL SOBRE TUBERCULOSE 2023. Genebra: **Organização Mundial de Saúde**; 2023

OZALEVLI, S. et al. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 101, n. 2, 2007.

PASIPANODYA JG, MILLER TL, VECINO M, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. **Chest**, 131(6):1817-1824, 2007

PEDROSO, B. et al. Cálculo dos escores e estatística descritiva do WHOQOL-bref através do Microsoft Excel. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 2, n. 1, 2010.

PEREIRA CA, SATO T, RODRIGUES SC. Novos valores de referencia para espirometria forçada no Brasil. **J Bras Pneumol**, 33(4):397-406, 2007

PEREIRA, M. et al. Teste de sentar e levantar de um minuto como alternativa para avaliar a capacidade funcional em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, p. e20210483, 2022.

PESSOA, B. V. et al. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 18, n. 3, 2014.

POLLA, B. et al. Respiratory muscle fibres: Specialisation and plasticity. **Thorax**, v. 59, n. 9, p. 808-817, 2004.

POWERBREATHE. KH1 Medical Electronic IMT. 2015, Mar 15. Disponível em: <http://www.habdirect.co.uk/powerbreathe-kh1-english>.

POWERBREATHE. POWERbreathe K5 - PWBK5 - k-series K5. Edmonton: Running Room; 2016 Abr 07. Disponível em: <http://ca.shop.runningroom.com/gear/powerbreathe-k5-pwbk5- k-series-k5.html>.

PUHAN, M. A. et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 42, n. 4, 2013.

- RAJESWARI, R. et al. Perceptions of tuberculosis patients about their physical, mental and social well-being: A field report from south India. **Social Science and Medicine**, v. 60, n. 8, 2005.
- RAVIMOHAN S, KORNFELD H, WEISSMAN D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. **Eur Respir Rev.**, 27(147):170077, 2018.
- ROCHESTER, CAROLYN L. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 192, n. 11, p. 1373-1386, 2015.
- RODRIGUES, A. et al. Maximal Inspiratory Pressure: Does the Choice of Reference Values Actually Matter? **Chest**, v. 152, n. 1, 2017.
- RODRIGUES A, DA FONSECA V, GUIMARÃES FS, et al. A novel index for measuring respiratory muscle strength: the S-Index. **Respir Care**, 64(9):1077-1084, 2019
- ROMER, L. M.; POLKEY, M. I. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: Implications for performance. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 879-888, 2008.
- ROSS J, EHRLICH RI, HNIZDO E, et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. **Thorax**, 65(11):1010-1015, 2010.
- SANTOS, K. DOS et al. Relação entre força muscular periférica e respiratória e qualidade de vida em pacientes com doenças pulmonar obstrutiva crônica. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 48, n. 5, 2015.
- SANTOS, J. A. et al. Delayed diagnosis of active pulmonary tuberculosis - potential risk factors for patient and healthcare delays in Portugal. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, 2021.
- SILVA, D. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da doença pulmonar pós-tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, p. e20230269, 2024.
- SILVA, D. et al. Diagnóstico e manejo de doença pulmonar pós-tuberculose **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, p. e20230055, 2023

SILVA DR, MÜLLER AM, DALCIN PTR. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**. 2018;18(1):110.

SILVA, P. E. et al. Assessment of maximum dynamic inspiratory pressure. **Respiratory Care**, v. 63, n. 10, 2018.

SILVA, P.E.; CHIAPPA, G.R.; VIEIRA, P.J.C.; RONCADA, C. R. **PROFISIO- Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória**. v. 3, p. 9-46, 2016.

SIMÕES, R. et al. Pressões respiratórias máximas em indivíduos saudáveis sedentários de 20 a 89 anos da região central do Estado de São Paulo. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 14, p. 60-67, 2010.

SMITH, P. J. et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. **Psychosomatic Medicine**, v. 72, n. 3, 2010.

STRASSMANN A, STEURER-STEY C, Lana KD, et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. **Int J Public Health**,58(6):949-953, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT) Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol** 28, S2–S237, 2009.

SWEETLAND, Annika et al. Depression: a silent driver of the global tuberculosis epidemic. **World psychiatry**, v. 13, n. 3, p. 325, 2014.

SZEINBERG, A. et al. Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults. **Pediatric Pulmonology**, v. 3, n. 4, p. 255–258, 1987.

TANIMURA T, et al. Financial burden for tuberculosis patients in low-and middle-income countries: a systematic review. **European Respiratory Journal**, 2014.

TIBERI S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. **Lancet Infect Dis**, 18(7): e183-e19, 2018.

TIBERI, S. et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: From intensive care to surgery and rehabilitation. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, 2 p. e20180324, 2019.

TORRES, D. DE F. M. et al. Applicability of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test as a measure of health status in patients with sequelae of pulmonary tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 04, 2021.

TULLY, K. et al. Maximal expiratory pressures in spinal cord injury using two mouthpieces. **Chest**, v. 112, n. 1, 1997.

VAIDYA, T. et al. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. **International Journal of COPD**, v. 11, n. 1, 2016.

VAN KAMPEN SC, WANNER A, EDWARDS M, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. **BMJ Open**, (4):e021356, 2018.

VAN RIE, ANNELIES et al. Measuring stigma associated with tuberculosis and HIV/AIDS in southern Thailand: exploratory and confirmatory factor analyses of two new scales. **Tropical medicine & international health**, v. 13, n. 1, p. 21-30, 2008.

VINCKEN, W.; GHEZZO, H.; COSIO, M. G. *Maximal static respiratory pressures in adults: normal values and their relationship to determinants of respiratory function*. **Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire**, v. 23, n. 5, p. 435–439, 1987

VOLIANITIS, S.; MCCONNELL, A. K.; JONES, D. A. Assessment of maximum inspiratory pressure: Prior submaximal respiratory muscle activity ('warm-up') enhances maximum inspiratory activity and attenuates the learning effect of repeated measurement. **Respiration**, v. 68, n. 1, 2001.

WHO. Relatório global sobre tuberculose em 2022. **Genebra: Organização Mundial da Saúde**; 2022.

WHOQOL GROUP et al. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. **Psychological medicine**, v. 28, n. 3, p. 551-558, 1998.

WILSON, S. H. et al. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. **Thorax**, v. 39, n. 7, 1984.

ZANINI, A. et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. **International Journal of COPD**, v. 10, n. 1, 2015.

## **Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, FUNÇÃO MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS CONVIVENDO COM DOENÇA PULMONAR PÓS – TUBERCULOSE**

(Elaborado a partir da Res. nº466 de 10/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde)

O Sr (a) está sendo convidado para participar, como voluntário de uma pesquisa Nº CAAE - 605080022.1.0000.52.35, titulada “**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL, FUNÇÃO MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS CONVIVENDO COM DOENÇA PULMONAR PÓS – TUBERCULOSE**”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora **Tatiana Vieira de Castro e Silva**.

**Breve justificativa e objetivos da pesquisa:** A doença pulmonar Pós-Tuberculose, é determinada como anormalidade respiratória crônica com ou sem sintomas atribuídos pela Tuberculose pulmonar, afetando a saúde pulmonar, deixando sequelas permanentes e persistentes, que influenciam na qualidade de vida e levando a incapacidades que geram impacto à longo prazo dos indivíduos que convivem com a doença. Este estudo tem finalidade de incluí-lo (a) em uma pesquisa de avaliação da função respiratória associado as consequências funcionais que as sequelas de tuberculose pulmonar podem trazer.

**Procedimentos:** Será iniciada com uma coleta de dados, contendo identificação, anamnese e exame físico, incluindo seus dados pessoais, peso, altura, sexo, idade, informações sobre sua história e da sua doença atual e pregressa e outros dados que serão preenchidos. Logo após serão realizadas as seguintes avaliações: Espirometria ou Prova de função Pulmonar que se realizará, uma inspiração profunda seguida por uma expiração forçada dentro de um bocal do dispositivo que estará conectado em um computador onde será mensuradas as capacidades e volumes pulmonares. Após será avaliada a força de prensão manual hidráulico (Dinamômetro/ Jamar), com três mensurações serão realizadas em cada membro superior, alternando a mão dominante e não dominante com 1 minuto de intervalo entre cada medida. Em seguida através do Manovacuômetro será avaliada a força muscular inspiratória e expiratória máxima isométrica, sustentada por pelo menos 1 segundo, com uso do clipe nasal, onde o dispositivo será conectado adequadamente ao voluntário. Os valores máximos

serão medidos, após realização de 3 medidas teste, pelo menos 5 manobras, sendo no mínimo 3 aceitáveis com intervalos de 1 minuto. Posteriormente com o equipamento Powerbreathe K5® será determinado após um esforço inspiratório máximo e rápido contra o bucal adequadamente conectado ao voluntário, contra uma válvula aberta, onde serão realizadas 10 manobras livres de esforço moderado como aquecimento (não aferidas), seguidas de 8 manobras, sendo no mínimo 3 aceitáveis com intervalos de 1 minuto entre cada esforço máximo. Em sequência o teste de sentar e levantar uma cadeira com altura padrão, onde irá realizar o maior número possível de movimentos de se sentar e levantar durante 1 min na velocidade que quiser. E por fim, terá que responder e preencher o questionário Whool- Bref 26 questões relacionadas sobre a sua qualidade de vida.

**Potenciais riscos e benefícios:** Durante o processo das avaliações poderão trazer alguns riscos decorrentes do estudo e até mesmo algum tipo de desconforto, como por exemplo, fadiga, alteração da pressão arterial, falta de ar, vertigem e sudorese. Após a realização e análise de resultados desta pesquisa, o Sr (a), terá acesso as suas informações do seu quadro atual e das suas sequelas após a doença, o seu panorama sobre sua capacidade funcional e física e as suas possíveis de influencias nas suas tarefas diárias e qualidade de vida. Estes resultados irão trazer benefícios para traçar delineamento de condutas e conhecimentos específicos aprofundados para o seu acompanhamento e tratamento.

**Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso:** Os seus dados serão mantidos em sigilos respeitando a sua privacidade e caso o senhor(a) queira poderá ter acesso aos resultados e também poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento.

**Garantia de esclarecimento:** É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

**Garantia de responsabilidade e divulgação:** Os resultados dos exames e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

**Garantia de ressarcimento de despesas:** O Sr (a) não terá despesas ou qualquer gasto financeiro em qualquer fase do durante a sua participação. Em caso de intercorrência devido e consequências prejudiciais causadas durante o planejamento neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

**Responsabilidade do pesquisador e da instituição:** O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizarão por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa possa comportar.

**Crítérios para suspender ou encerrar a pesquisa:** O estudo será suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o motivo da suspensão. O estudo também será suspenso caso seja percebido qualquer risco ou danos à saúde dos sujeitos participantes, consequente à pesquisa, que não tenha sido

previsto neste termo. Quando atingir a coleta de dados necessária a pesquisa será encerrada.

**Demonstrativo de infraestrutura:** A instituição onde será feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

**Propriedade das informações geradas:** Não há cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados serão submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

**Sobre a recusa em participar:** Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

**Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética:** Ao decorrer deste estudo, a profissional Tatiana Vieira de Castro e Silva será responsável por esta pesquisa, podendo ser procurada em qualquer fase do estudo, que pode ser encontrada pelo telefone (22) 99759-8006. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o Sr (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

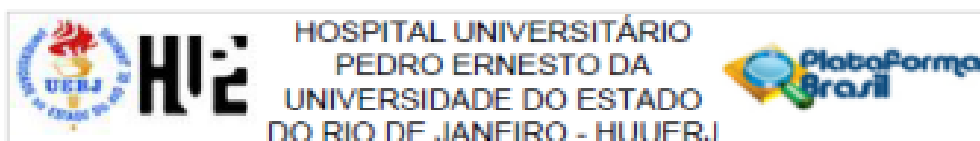
---

*Assinatura do **participante** ou seu responsável legal*

*Comitê de Ética em Pesquisa: Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, (21) 3882-9797 ramal 2015, e-mail: [comitedeetica@unisuam.edu.br](mailto:comitedeetica@unisuam.edu.br)*



## Anexo 1- Carta de Aprovação do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA MECÂNICA E TREINAMENTO MUSCULAR EM INDIVÍDUOS COM SEQUEÇAS DA TUBERCULOSE

**Pesquisador:** BRUNO TAVARES CALDAS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 70493823.5.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.260.670

#### Apresentação do Projeto:

Continuação do Parecer: PB\_PARECER\_CONSUBSTANCIADO\_CEP\_6137758, e conteúdo registrado do protocolo "Nome do Arquivo: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2068175", bem como arquivos anexados à Plataforma Brasil.

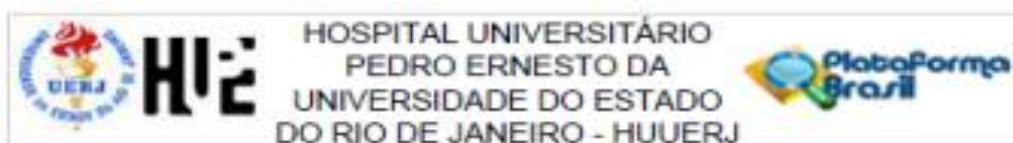
#### Objetivo da Pesquisa:

Continuação do Parecer: PB\_PARECER\_CONSUBSTANCIADO\_CEP\_6137758, e conteúdo registrado do protocolo "Nome do Arquivo: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2068175", bem como arquivos anexados à Plataforma Brasil.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Continuação do Parecer: PB\_PARECER\_CONSUBSTANCIADO\_CEP\_6137758, e conteúdo registrado do protocolo "Nome do Arquivo: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2068175", bem como arquivos anexados à Plataforma Brasil.

**Endereço:** Av. 28 de Setembro, nº777 - CePm - Centro de Pesquisa Clínica Multicêntrica - 2ª andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2866-8253 **E-mail:** cep@huae.uerj.br



Continuação do Parecer: 8.260.670

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As sequelas pulmonares da tuberculose (SPTB) são definidas como evidências de anormalidades respiratórias crônicas, com ou sem sintomas, atribuíveis em parte a tuberculose pulmonar prévia. Essas sequelas são resultado da interação entre o dano causado pelo organismo da tuberculose no trato respiratório junto à resposta imune do hospedeiro, e levar a alterações na via aérea, pleura, parênquima, vasculatura pulmonar e ocasionar piora da mecânica respiratória, devido ao aumento das propriedades resistivas e elásticas. Tais alterações podem resultar em disfunções restritivas, obstrutivas e mistas, além de fraqueza muscular respiratória e limitações ao exercício. O treinamento muscular inspiratório (TMI) como intervenção isolada, pode ser eficaz no aumento da pressão inspiratória máxima (P<sub>imáx</sub>) e da capacidade ao exercício.

Entretanto, ainda não existem estudos de avaliação da mecânica respiratória e com o TMI na SPTB.

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

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

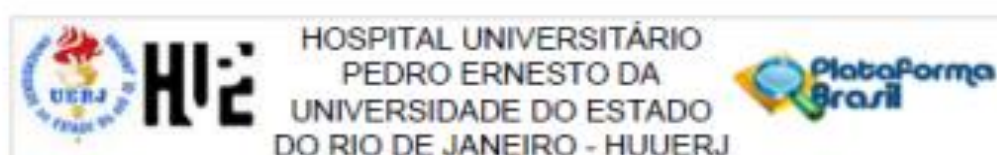
- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos;
- 2) Projeto de Pesquisa;
- 3) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- 4) Termo de Anuência Institucional;
- 5) Declaração de isenção de custos;
- 6) Orçamento;
- 7) Cronograma;
- 8) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores.

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

Foram atendidas as recomendações/considerações/pendências do Parecer anterior.

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Após análise do protocolo foi verificado o atendimento à legislação vigente e o protocolo encontra-se apto para início. Caso o pesquisador precise fazer Emenda ao Projeto, é obrigatório o envio antecipado de Relatório Parcial via Notificação. A Emenda só poderá ser solicitada após aprovação da Notificação com relatório parcial. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multidisciplinar - 2ª andar/sala nº 28 - prédio  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2569-8253 E-mail: ccp@huce.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.260.470

na categoria – APROVADO.

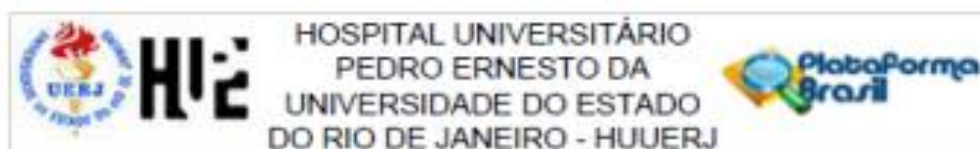
#### Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n. 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais - a contar da data de aprovação do protocolo - que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto. Esses relatórios devem conter as informações detalhadas - naqueles itens aplicáveis - nos moldes do relatório final contido no Ofício Circular n. 062/2011: [conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/index.htm](http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.htm), bem como deve haver menção ao período a que se referem. Para cada relatório, deve haver uma notificação separada. As informações contidas no relatório devem ater-se ao período correspondente e não a todo o período da pesquisa até aquele momento. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando-se, por cor, negrito ou sublinhado, a parte do documento a ser modificada, isto é, além de Apresentar o resumo das alterações, juntamente com a justificativa, é necessário destacá-las no decorrer do texto (item 2.2.H.1, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013). Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças. Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento  | Arquivo   | Postagem               | Autor                | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2066175.pdf   | 04/08/2023<br>12:00:18 |                      | Aceito   |
| Outros  | Carta_Resposta_Pos_Parecer.pdf  | 04/08/2023<br>11:53:17 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 05_Modelo_do_TCLE_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_adulto_modificado_Bruno_Tavares_Caldas.pdf | 04/08/2023<br>11:52:18 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento /                           | TCLE_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_adulto_Bruno_Tavare                                     | 16/05/2023<br>21:16:31 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito   |

Endereço: Av. 28 de setembro, 9777 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multicêntrico - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.001-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21) 2569-8253 E-mail: cep@huae.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.260.470

|   |   |                        |                      |        |
|---|---|------------------------|----------------------|--------|
| Justificativa de Ausência                 | s_Caldas.pdf                                      | 16/05/2023<br>21:16:31 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito |
| Cronograma                                | Cronograma.pdf                                    | 16/05/2023<br>21:16:17 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Bruno_Tavares_Caldas.pdf                  | 16/05/2023<br>21:15:56 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito |
| Outros                                    | DECLARACAO_DE_CIENCIA_E_CONFIDENCIALIDADE.pdf     | 16/05/2023<br>19:32:25 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito |
| Outros                                    | DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_CUSTOS.pdf               | 16/05/2023<br>19:31:10 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito |
| Folha de Rosto                            | FOLHA_DE_ROSTO_PARA_PESQUISA_EM_SERES_HUMANOS.pdf | 16/05/2023<br>19:28:18 | BRUNO TAVARES CALDAS | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Agosto de 2023

Assinado por:  
MARIO FRITSCH TOROS NEVES  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multispecial - 2ª andar/sala nº 28 - prédio  
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2968-6253 E-mail: cep@huerj.uerj.br

## Anexo 2 – World Health Organization Quality of Life – bref (WHOQOL-BREF)

### Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

|   |  | muito ruim | ruim | nem ruim nem boa | boa | muito boa |
|---|--|------------|------|------------------|-----|-----------|
| 1 | Como você avaliaria sua qualidade de vida? | 1          | 2    | 3                | 4   | 5         |

|   |   | muito insatisfeito | insatisfeito | nem satisfeito nem insatisfeito | satisfeito | muito satisfeito |
|---|---|--------------------|--------------|---------------------------------|------------|------------------|
| 2 | Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde? | 1                  | 2            | 3                               | 4          | 5                |

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

|   |   | nada | muito pouco | mais ou menos | bastante | extremamente |
|---|---|------|-------------|---------------|----------|--------------|
| 3 | Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa? | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |
| 4 | O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?          | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |
| 5 | O quanto você aproveita a vida?   | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |
| 6 | Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?                                   | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |
| 7 | O quanto você consegue se concentrar?   | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |
| 8 | Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?                                      | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |
| 9 | Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?          | 1    | 2           | 3             | 4        | 5            |

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

|    |   | nada | um pouco | médio | muio | completamente |
|----|---|------|----------|-------|------|---------------|
| 10 | Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?                 | 1    | 2        | 3     | 4    | 5             |
| 11 | Você é capaz de aceitar sua aparência física?                   | 1    | 2        | 3     | 4    | 5             |
| 12 | Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades? | 1    | 2        | 3     | 4    | 5             |

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

|    |  | muio ruim | ruim | nem ruim nem bom | bom | muio bom |
|----|--|-----------|------|------------------|-----|----------|
| 15 | Quão bem você é capaz de se locomover? | 1         | 2    | 3                | 4   | 5        |

|    |  | muio insatisfeito | insatisfeito | nem satisfeito nem insatisfeito | satisfeito | muio satisfeito |
|----|--|-------------------|--------------|---------------------------------|------------|-----------------|
| 16 | Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?   | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 17 | Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?   | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 18 | Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?                                 | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 19 | Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?  | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 20 | Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)? | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 21 | Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?  | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 22 | Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?                         | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 23 | Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?                                | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 24 | Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?                             | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |
| 25 | Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?                                       | 1                 | 2            | 3                               | 4          | 5               |

As questões seguintes referem-se a **com que freqüência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

|    |   | nunca | algumas vezes | frequentemente | muio frequentemente | sempre |
|----|---|-------|---------------|----------------|---------------------|--------|
| 26 | Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão? | 1     | 2             | 3              | 4                   | 5      |

## Anexo 3 – Submissão completa na Indian Journal of Tuberculosis

### Indian Journal of Tuberculosis

#### FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS

--Manuscript Draft--

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Manuscript Number:    | IJTB-D-25-00444R1   |
| Article Type:         | Full length article   |
| Keywords:             | Post-tuberculosis lung disease; Multidrug-resistant tuberculosis; Functional capacity; Health-Related Quality of life; Respiratory muscle strength  |
| Corresponding Author: | Luis Felipe Fonseca Reis, Ph.D.<br>Augusto Motta University Centre<br>Rio de Janeiro, Rio de Janeiro BRAZIL   |
| First Author:         | Tatiana Vieira de Castro e Silva, MSc   |
| Order of Authors:     | Tatiana Vieira de Castro e Silva, MSc<br>Arthur de Sá Ferreira, PhD.<br>Agnaldo José Lopes, MD; PhD.<br>Luis Felipe Fonseca Reis, Ph.D.   |
| Abstract:             | <p><b>OBJECTIVE:</b> To assess and compare functional limitations, respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life (HRQoL) between survivors of MDR-TB and typical tuberculosis.</p> <p><b>METHODS:</b> Cross-sectional study of 58 adults who completed tuberculosis treatment within the previous 2 years, recruited from family clinics and basic health units in Rio de Janeiro, Brazil. Participants underwent spirometry, respiratory muscle strength assessment (maximal inspiratory pressure and S-index), handgrip strength testing, 1-minute sit-to-stand test, and HRQoL evaluation using WHOQOL-BREF.</p> <p><b>RESULTS:</b> Of 58 participants, 21 (36.2%) were MDR-TB survivors and 37 (63.8%) were typical TB survivors. MDR-TB survivors showed significantly worse outcomes across all domains: lung function (forced expiratory volume in the first second: <math>1.75 \pm 0.34L</math> vs <math>2.44 \pm 0.71L</math>, 95% CI difference: <math>-0.91</math> to <math>-0.47L</math>, <math>p &lt; 0.001</math>), respiratory muscle strength (maximal inspiratory pressure: <math>51.86 \pm 5.09</math> vs <math>63.70 \pm 9.21</math> cmH<sub>2</sub>O, <math>p &lt; 0.001</math>), physical performance (one-minute sit-to-stand test: <math>17.95 \pm 3.19</math> vs <math>24.35 \pm 2.65</math> repetitions, <math>p &lt; 0.001</math>), and all HRQoL domains (<math>p \leq 0.002</math>). A robust predictive model (<math>R^2 = 0.775</math>) identified handgrip strength and TB type as the strongest predictors of functional capacity, with precise confidence intervals supporting clinical applicability.</p> <p><b>CONCLUSION:</b> MDR-TB survivors exhibit substantially greater functional impairment compared to drug-susceptible TB survivors, with large effect sizes across respiratory, physical, and psychosocial domains. These findings highlight the need for comprehensive rehabilitation programs specifically tailored for MDR-TB survivors.</p> |
| Opposed Reviewers:    |   |

Cover Letter



**PROGRAMA**  
DE CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO

**Centro Universitário Augusto Motta**  
Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso  
Rio de Janeiro, RJ, Brazil  
ZIP 21032-060  
Phone +5521 38829943  
[www.unisuam.edu.br](http://www.unisuam.edu.br)

October 10, 2025

**Dr. Vijay Kumar Arora**

The Tuberculosis Association of India, New Delhi

**Dear Editor-in-Chief,**

We are pleased to submit our original research article entitled "FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS" for consideration for publication in the India Journal of Tuberculosis.

#### SIGNIFICANCE AND RELEVANCE

Post-tuberculosis lung disease (PTLD) has emerged as a critical public health challenge, particularly in high-burden countries like Brazil. While significant progress has been made in achieving microbiological cure, the long-term functional consequences of tuberculosis treatment—especially for multidrug-resistant cases—remain poorly understood. Our study addresses this critical knowledge gap by providing the first comprehensive comparison of functional outcomes between MDR-TB and drug-susceptible TB survivors in the Brazilian context.

#### NOVEL CONTRIBUTIONS

This study makes several important contributions to the literature:

1. First comprehensive functional assessment comparing MDR-TB and drug-susceptible TB survivors using validated, clinically relevant measures including respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life.
2. Novel respiratory assessment methodology through the implementation of the S-Index, a recently developed measure of respiratory muscle endurance, providing new insights into post-TB respiratory impairment.
3. Large effect sizes demonstrating clinical significance across multiple domains, with the 1-minute sit-to-stand test showing extraordinary differences (Cohen's  $d = -2.244$ ) between groups.
4. Robust predictive modeling explaining 77.5% of functional capacity variance, identifying handgrip strength and TB classification as key predictors—offering practical tools for risk stratification in clinical practice.
5. Brazilian epidemiological context addressing a critical gap in post-TB care in a high-burden setting, with direct implications for healthcare policy and clinical practice.

#### METHODOLOGICAL RIGOR

Our study demonstrates good methodological quality with comprehensive recruitment strategy (629 initial participants, 58 final sample), rigorous inclusion/exclusion criteria with detailed CONSORT flow diagram, validated assessment instruments with established Brazilian reference values and appropriate statistical methodology with effect size calculations

#### CLINICAL AND PUBLIC HEALTH IMPLICATIONS

The findings reveal that MDR-TB survivors experience substantially greater functional impairment across respiratory, physical, and psychosocial domains compared to drug-susceptible TB survivors. This has immediate implications for clinical practice

#### RELEVANCE TO INDIAN JOURNAL OF TUBERCULOSIS

This work aligns perfectly with the Journal's mission to publish high-quality research addressing respiratory health challenges relevant to Brazil, Latin American and worldwide populations. The study addresses a critical respiratory health issue affecting thousands of TB survivors annually in Brazil, provides evidence-based recommendations for improving post-TB care, offers practical clinical tools for functional assessment and contributes to the growing recognition of PTLD as a distinct pulmonary condition

#### CONFLICTS OF INTEREST AND ETHICS

We declare no conflicts of interest related to this research. The study was conducted with full ethical approval and informed consent from all participants. All authors have contributed substantially to the work and approve the final manuscript.

#### CONCLUSION

This study provides compelling evidence for the substantial functional burden experienced by MDR-TB survivors and calls for a paradigm shift in post-TB care from solely focusing on microbiological cure to encompassing comprehensive functional recovery. We believe this work will be of significant interest to the Journal's readership and contribute meaningfully to improving outcomes for TB survivors in Brazil and globally.

We confirm that this manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration by any other journal. We appreciate your consideration of our submission and look forward to your response.

Thank you for your time and consideration.

Sincerely,

Luis Felipe da Fonseca Reis, PhD  
Corresponding Author

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação  
Centro Universitário Augusto Motta  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
E-mail: [luisfelipefreis@gmail.com](mailto:luisfelipefreis@gmail.com)

On behalf of all co-authors: Tatiane Vieira de Castro e Silva, Arthur de Sá Ferreira and Agnaldo José Lopes





**PROGRAMA**  
DE CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO

**Centro Universitário Augusto Motta**  
Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso  
Rio de Janeiro, RJ, Brazil  
ZIP 21032-060  
Phone +5521 38829797 extension 2012  
[www.unisuam.edu.br](http://www.unisuam.edu.br)

October 22, 2025

To the Editor-in-Chief and Reviewers of **Indian Journal of Tuberculosis**

Dear Editor-in-Chief,

We sincerely thank you for the opportunity to revise our manuscript **IJTB-D-25-00444** and for your constructive feedback regarding the similarity index.

We have carefully reviewed the similarity report and thoroughly revised the manuscript to address the concerns raised. Following the revisions, the similarity index has been reduced to **11%**, which is now below the journal's threshold of 18%, as shown in the attached revised report.

Regarding plagiarism detection tools, we would like to clarify that due to the significant cost of iThenticate (USD 129 per analysis), which presents a substantial financial barrier for researchers in developing countries, we utilized the **Scribbr Plagiarism Checker** (complete version) as an alternative. Scribbr is a widely accepted and reliable plagiarism detection tool in the academic community. The attached report (**SUPPLEMENTARY MATERIAL**) was generated using this platform and demonstrates our commitment to ensuring the originality of our work.

We would like to respectfully note that the majority of the identified similarities in the first manuscript consisted of:

- **Standard medical terminology** that cannot be paraphrased without compromising scientific accuracy (e.g., "COPD," "Post-Tuberculosis Lung Disease," "Lung Function," "Functional Capacity")
- **Technical descriptions** of validated instruments and functional tests that require precise wording to maintain methodological clarity
- **Universally accepted nomenclature** in the field of respiratory medicine

These terms represent the established language of our medical specialty rather than textual appropriation. Nevertheless, we have made every effort to rewrite sections wherever possible while preserving the scientific rigor and clarity of our work.

We respectfully assure you of the complete **originality and authenticity** of our work and stand by our authorship.

We believe the revised manuscript now fully meets the journal's requirements and maintains the highest standards of academic integrity. We remain available for any additional clarification you may require.

Thank you for your consideration.

Sincerely,

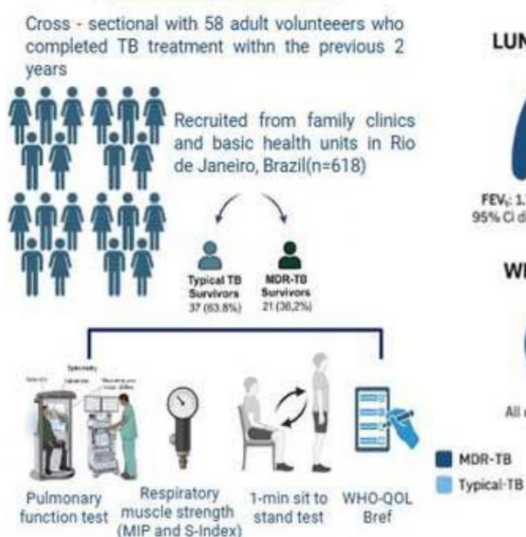
Luis Felipe da Fonseca Reis, PhD – Research Supervisor on Rehabilitation Sciences Program in Augusto Motta University Center (PPGCR - UNISUAM)

**HIGHLIGHTS**

- MDR-TB survivors demonstrate substantially greater functional impairment compared to drug-susceptible TB survivors, with large effect sizes across all assessed domains (respiratory, physical, and psychosocial).
- The 1-minute sit-to-stand test revealed the most striking differences between groups ( $d=-2.244$ ), with MDR-TB survivors completing 26.3% fewer repetitions, indicating severe functional limitation.
- Respiratory muscle strength is markedly reduced in MDR-TB survivors, with maximal inspiratory pressure 18.6% lower ( $d=-1.683$ ), representing a novel finding with important clinical implications.
- A robust predictive model ( $R^2=0.775$ ) identified handgrip strength and TB type as the strongest predictors of functional capacity, suggesting simple bedside assessments can identify patients at highest risk.
- Significant socioeconomic disparities were observed, with MDR-TB survivors having less than half the per capita income, reflecting the catastrophic financial impact of prolonged treatment.

## FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS

### STUDY OVERVIEW



### OUTCOMES

#### LUNG FUNCTION



FEV<sub>1</sub>: 1.75 ± 0.4L vs 2.44 ± 0.71L,  
95% CI difference: -0.91 to -0.47L,  
p < 0.001

#### WHO-QOL Bref



All quality of life domains  
(p < 0.002)

#### RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH



MIP: 51.86 ± 5.59 vs 63.70  
vs 63.70 cmH<sub>2</sub>O, p < 0.001.



1-min STST: 17.95 ± 3.19  
vs 24.35 ± 2.65 repetitions,  
p < 0.001.

#### PREDICTIVE MODEL (R<sup>2</sup> = 0.775)



The handgrip strength and TB type as the strongest predictors of functional capacity, with precise confidence intervals supporting clinical applicability.

#### SOCIOECONOMIC FACTORS



Significant socioeconomic disparities were observed between groups. MDR-TB survivors had substantially lower per capita household income (R\$ 95.00 ± 30.41 vs R\$ 438.57/353.99, p = 0.003, d = -0.856)

**TITLE PAGE****FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS****AUTHORS:**

Tatiana Vieira de Castro e Silva<sup>1a</sup>

ORCID: 0009-0004-4671-1884

Arthur de Sá Ferreira<sup>1b</sup>

ORCID: 0000-0001-7014-2002

Agnaldo José Lopes<sup>12c</sup>

ORCID: 0000-0001-8598-4878

Luis Felipe da Fonseca Reis<sup>1d</sup>

ORCID: 0000-0002-6812-6553

**AFFILIATIONS:**

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**CORRESPONDING AUTHOR:**

**Luis Felipe da Fonseca Reis**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação**

**Centro Universitário Augusto Motta**

**Rua Paris 84, Bonsucesso, 21041-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil**

**E-mail: [luisfelipefreis@gmail.com](mailto:luisfelipefreis@gmail.com)**

**Tel: +55 21 99671-0660**

**STUDY LOCATION:**

Laboratório de Pesquisa em Desempenho Cardiopulmonar, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**FINANCIAL SUPPORT:**

This study was funded by:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro Carlos Chagas Filho (FAPERJ; Protocolo N° E-26/211.104/2021, N° E-26/210.239/2018, e N° E-26/201.357/2022)

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001; Protocolo N° 88881.708719/2022-01 e N° 88887.708718/2022-00)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Código de Financiamento #30196722-9 e #401633/2023-3)

**CONFLICTS OF INTEREST:**

The authors declare no conflicts of interest.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:**

Tatiane Vieira de Castro e Silva: Study conception and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript drafting, critical revision, final approval.

Arthur de Sá Ferreira: Study conception and design, data analysis and interpretation, statistical analysis, critical revision, final approval.

Agnaldo José Lopes: Study conception and design, data interpretation, critical revision, final approval.

Luis Felipe da Fonseca Reis: Study conception and design, data collection supervision, data analysis and interpretation, manuscript drafting, critical revision, final approval.

**ARTIFICIAL INTELLIGENCE INVOLVEMENT:** The authors declare that no artificial intelligence (AI) or AI-assisted technologies were used in any stage of the preparation of this manuscript, including study design, data collection, data analysis, interpretation of results, or writing.

**ETHICS APPROVAL:**

This study was approved by the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro (CAAE: 70493823.5.0000.5259, opinion No. 6.260.670) in accordance with the Declaration of Helsinki and Brazilian National Health Council Resolution 466/2012.

**WORD COUNT:**

Abstract: 247 words

Main text: 2954 words (excluding abstract and references)

References: 36

Tables: 4

Figures: 2

**KEYWORDS:**

Post-tuberculosis lung disease; Multidrug-resistant tuberculosis; Functional capacity; Health-Related Quality of life; Respiratory muscle strength

**RUNNING TITLE:**

Functional impairment in post-TB survivors

**MANUSCRIPT TYPE:**

Original Article

## Declaration of Competing Interest

**Declaration of interests**

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

## Copyright Transfer Form

## Copyright Transfer Form

Title of the paper: **FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS**

The authors hereby transfer all copyrights in and to the manuscript named above in all forms and media, now or hereafter known, to the *Indian Journal of Tuberculosis (IJTB)* effective if and when the paper is accepted for publication in the *Indian Journal of Tuberculosis (IJTB)*. The authors reserve all proprietary right other than copyright, such as patent rights.

Everyone who is listed as an author in this article should have made a substantial, direct, intellectual contribution to the work and should take public responsibility for it.

This paper contains work that have not previously published or not under consideration for publication in other journals.

Corresponding author: LUIS FELIPE DA FONSECA REIS 10/10/2025 

Co-authors: Tatiana Vieira de Castro e Silva 10/10/2025 *Tatiana Vieira de Castro e Silva*

Arthur de Sá Ferreira 10/10/2025 *A.S.F.*

Agnaldo José Lopes 10/10/2025 *Agnaldo José Lopes*

## FUNCTIONAL IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE IN POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MULTIDRUG-RESISTANT AND DRUG-SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS SURVIVORS

### Abstract

**OBJECTIVE:** We aimed to evaluate the extent of functional limitations, respiratory muscle performance, physical capacity, and health-related quality of life (HRQoL) differences between individuals who recovered from multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and those who had drug-susceptible disease.

**METHODS:** This cross-sectional investigation enrolled 58 adults across Rio de Janeiro, Brazil, who had successfully finished tuberculosis therapy in the preceding 24 months. Recruitment occurred through family clinics and primary care facilities. Our assessment battery included spirometric evaluation, measurements of respiratory muscle capacity (including maximal inspiratory pressure and S-index), handgrip dynamometry, one-minute sit-to-stand performance testing, and HRQoL assessment via the WHOQOL-BREF instrument.

**RESULTS:** Among our cohort of 58 individuals, we identified 21 (36.2%) MDR-TB survivors and 37 (63.8%) who had drug-susceptible disease. The MDR-TB group demonstrated substantially compromised function across every measured parameter: pulmonary function (FEV<sub>1</sub>: 1.75±0.34L versus 2.44±0.71L, with 95% CI for the difference: -0.91 to -0.47L, p<0.001), inspiratory muscle strength (maximal inspiratory pressure: 51.86±5.09 versus 63.70±9.21 cmH<sub>2</sub>O, p<0.001), functional performance (one-minute sit-to-stand repetitions: 17.95±3.19 versus 24.35±2.65, p<0.001), and every HRQoL dimension (all p≤0.002). Our regression analysis yielded a strong predictive framework (R<sup>2</sup>=0.775) where handgrip strength and tuberculosis classification emerged as the most powerful determinants of functional capacity.

**CONCLUSION:** Individuals recovering from MDR-TB face markedly more severe functional challenges than their drug-susceptible counterparts, with substantial effect magnitudes observed in respiratory, physical, and psychosocial dimensions. Our data underscore the critical importance of developing comprehensive, MDR-TB-specific rehabilitation interventions.

**Keywords:** *Post-tuberculosis lung disease; Multidrug-resistant tuberculosis; Functional capacity; Health-Related Quality of life; Respiratory muscle strength*

## **Introduction**

Despite substantial therapeutic advances, tuberculosis (TB) continues to pose a major threat to global public health, maintaining its position within the ten most deadly diseases worldwide and standing as the primary cause of death attributable to a single infectious pathogen (1). According to World Health Organization estimates, 2021 witnessed 10.6 million newly diagnosed cases alongside 1.6 million fatalities, with the COVID-19 pandemic substantially undermining TB control initiatives (2). Although cure rates for drug-susceptible TB have climbed above 85%, the expanding problem of drug resistance presents formidable new obstacles.

The definition of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) encompasses tuberculosis showing resistance to isoniazid and rifampin simultaneously, constituting one of the gravest challenges for TB control globally (4). Data from 2021 indicate that roughly 450,000 individuals developed rifampin-resistant TB, with MDR-TB accounting for 78% of these cases (5). Treatment approaches for MDR-TB diverge dramatically from standard protocols, necessitating intricate regimens spanning 18 to 48 months compared to the conventional 6-month duration for drug-susceptible infections (6). These extended treatment courses involve second-line medications carrying greater toxicity burdens, and treatment success rates for MDR-TB remain disappointingly modest at approximately 60%, contrasting sharply with the 85% success rate seen in drug-susceptible disease (7).

Achieving microbiological cure represents merely one dimension of successful TB management. Increasing awareness of ongoing morbidity following treatment completion has prompted recognition of post-tuberculosis lung disease (PTLD) as a discrete clinical syndrome by the World Health Organization (8,9). PTLD encompasses diverse pulmonary and systemic sequelae that endure after microbiological clearance, including chronic airflow limitation, restrictive pulmonary patterns, bronchiectasis, and pulmonary hypertension (10,11). Contemporary systematic analyses suggest that between 50% and 70% of TB survivors experience some degree of persistent respiratory compromise (12).

The pathophysiological mechanisms driving PTLD involve mycobacterial tissue damage, inflammatory cascades during active infection, and potential treatment-associated toxic effects (13). Traditional post-TB outcome evaluation has concentrated predominantly on radiographic findings and fundamental spirometric indices, potentially failing to capture the complete disease burden. Accumulating evidence indicates that PTLD's consequences reach beyond

standard pulmonary function metrics, incorporating respiratory muscle dysfunction (18). diminished exercise tolerance, and compromised functional capacity (19). Functional evaluation tools including the one-minute sit-to-stand assessment and handgrip measurement may yield important insights regarding tuberculosis's comprehensive impact on survivors (20,21).

TB's psychological and social ramifications, particularly for MDR-TB, prove substantial and frequently outlast treatment completion (22,23). TB-associated stigmatization, extended isolation periods, vocational disruption, and financially devastating healthcare expenditures contribute to sustained HRQoL impairment (24,25).

These issues carry particular significance in Brazil, numbered among the 30 countries globally bearing the highest TB burdens, recording an estimated 87,000 new cases yearly(26). Brazil confronts substantial MDR-TB challenges, documenting approximately 1,700 cases annually. Presently, most patients receive discharge upon treatment conclusion without systematic evaluation of residual functional compromise, representing a critical gap in comprehensive post-TB healthcare (28).

Given the limited evidence comparing long-term outcomes between drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis survivors, our investigation sought to comprehensively examine and contrast functional limitations, respiratory muscle performance, physical capacity, and HRQoL between MDR-TB survivors and those with drug-susceptible tuberculosis. Our hypothesis posited that MDR-TB survivors would exhibit significantly greater impairments across multiple functional dimensions relative to drug-susceptible TB survivors.

## **Methods**

### **Study Design and Setting**

We conducted this observational, cross-sectional investigation between April 2024 and June 2025 throughout six geographically distinct regions of Rio de Janeiro, Brazil, utilizing family health strategy units and primary care facilities. Our multidimensional assessment strategy was specifically designed to evaluate functional outcomes among post-tuberculosis patients, capturing real-world consequences of post-TB sequelae across varied healthcare environments representative of the diverse patient populations typically served by Brazil's Unified Health System. This pragmatic methodology enhances the applicability of our findings to comparable urban contexts in middle-income nations facing substantial tuberculosis burdens.

### **Participants and Recruitment**

Beginning with an initial recruitment pool of 629 patients, we implemented combined active case-finding and open recruitment approaches throughout the study timeframe. Active recruitment transpired at family health strategy units and primary care facilities spanning six distinct regions reflecting diverse socioeconomic strata and geographic territories within the metropolitan area. Healthcare providers at participating sites received specialized training to identify potentially eligible patients during routine follow-up encounters using standardized screening procedures. Open recruitment additionally utilized community health agents, patient advocacy organizations, and social media channels to reach patients who might lack regular healthcare contact. Among initial recruits, 417 patients consented to participation and satisfied inclusion criteria.

Eligible participants fulfilled these comprehensive criteria: minimum age of 18 years at enrollment; documented pulmonary tuberculosis history with confirmed diagnosis via positive sputum microscopy (acid-fast bacilli), positive mycobacterial culture, positive molecular testing (GeneXpert MTB/RIF), or histopathological findings consistent with tuberculosis; completed tuberculosis treatment with documented treatment success (cure or treatment completion) per World Health Organization definitions; treatment completion occurring within 24 months preceding study enrollment; demonstrated capacity to comprehend study procedures and furnish informed consent.

We systematically excluded participants for clinical conditions preventing adequate test execution: acute respiratory illness within 4 weeks before assessment, musculoskeletal disorders hindering proper test performance, cognitive impairment precluding reliable test completion. Further exclusions encompassed pre-existing chronic pulmonary diseases diagnosed prior to tuberculosis treatment (chronic obstructive pulmonary disease, asthma requiring chronic therapy, interstitial lung diseases, pulmonary malignancies), cardiovascular conditions (any form of heart failure, ischemic heart disease with functional limitation, uncontrolled hypertension exceeding 180/110 mmHg), systemic conditions impacting muscle function (rheumatological diseases including rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus, neurological conditions, endocrine disorders with muscular involvement such as untreated thyroid disease or diabetes with neuropathy), active malignancy under treatment, pregnancy or lactation, and current systemic corticosteroid use (exceeding 10mg prednisone equivalent daily for over 2 weeks). These exclusion criteria eliminated 359 participants from the eligible cohort.

### **Clinical Classification and Definitions**

We systematically categorized participants into two principal groups based on documented drug susceptibility patterns and treatment history: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with confirmed resistance to isoniazid and rifampin documented through drug susceptibility testing employing either conventional culture-based methods or molecular diagnostics (GeneXpert MTB/RIF or line probe assays), managed with World Health Organization-recommended MDR-TB regimens incorporating second-line drugs including fluoroquinolones, injectable agents, or newer drugs (bedaquiline, delamanid, pretomanid); Drug-susceptible tuberculosis with confirmed susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs or absence of resistance patterns, managed with standard WHO-recommended first-line regimens containing isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide.

### **Assessment Procedures**

All assessments occurred at participating healthcare facilities through trained research personnel adhering to rigorously standardized protocols. We systematically scheduled assessments between 09:00-16:00 to minimize circadian variation effects on performance measurements. Our comprehensive assessment protocol was specifically structured to minimize fatigue effects, with adequate rest intervals provided between different tests ensuring optimal participant performance and safety.

We systematically evaluated pulmonary function employing a computerized spirometry system (Koko SX 1000, nSpire Health, USA) following internationally accepted standard protocols to measure forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio. All results were systematically compared with predicted values for the Brazilian adult population as described by Pereira et al. (2007) (29).

Maximal inspiratory pressure (MIP) measurement utilized a calibrated digital manovacuometer (MVD 3000®, Globalmed, Brasil) following internationally standardized protocols (30). Patients were positioned seated with noseclip applied and performed maximal inspiratory effort from functional residual capacity against an occluded mouthpiece with sustained effort lasting at least 1.5 seconds. We systematically performed a minimum of five attempts with 1-minute rest intervals, recording the highest reproducible value (within 10% of second highest). Results were expressed as both absolute values (cmH<sub>2</sub>O) and percentage of predicted values using age and sex-specific reference equations (31).

S-Index (Dynamic Muscle Pressure Index) represents an innovative assessment of respiratory muscle endurance measured during sustained maximal inspiratory efforts.(32) The S-Index specifically quantifies the area under the pressure-time curve during sustained inspiratory maneuvers, furnishing comprehensive information regarding both strength and endurance characteristics of respiratory muscles. We utilized similar setup to MIP measurement with fast and maximal inspiratory effort. Three acceptable maneuvers with 2-minute rest intervals were systematically performed, recording the highest value as both absolute values and percentage of predicted values.

Handgrip Strength (HGS) was systematically measured employing a calibrated hydraulic hand dynamometer (Jamar®) following internationally standardized protocols (33). Patients were positioned seated with elbow flexed at 90 degrees, shoulder adducted and in neutral position, and forearm in neutral position. Three maximal efforts with the dominant hand were performed with 1-minute rest between attempts. We recorded the highest value in kilograms-force (kgf) and systematically compared to age and sex-specific normative values (33).

One-minute sit-to-stand test (1-min STST) represents a functional assessment reflecting integrated lower extremity muscle strength, balance, and cardiovascular fitness (34). A standardized chair (seat height 43cm, no armrests) was positioned against a wall for safety. Patients were seated with back against chair, arms crossed over chest, feet placed flat on floor hip-width apart (Figure 1). Complete sit-to-stand cycles were performed for exactly 60 seconds. One practice attempt preceded the actual test ensuring proper technique. We recorded total completed cycles as absolute values and percentage of predicted values using age and sex-specific reference equations (34). Safety considerations included continuous monitoring for dizziness, chest pain, or severe dyspnea with immediate test termination if patient requested or safety concerns arose. Blood pressure and heart rate monitoring were performed before and after testing.

To capture the multidimensional impact on well-being, we utilized the WHOQOL-BREF instrument developed by the World Health Organization, consisting of 26 items distributed across four core dimensions (35). We selected the Portuguese adaptation of this instrument, which had undergone prior validation studies within Brazilian samples. Administration occurred via face-to-face structured interviews facilitated by research staff who received standardized training protocols.

The instrument examines well-being through four conceptual frameworks. The Physical dimension encompasses seven components: capacity to perform routine daily tasks, reliance on pharmaceutical interventions, vitality and exhaustion levels, ambulatory function, discomfort and pain experiences, quality of rest and sleep patterns, and occupational functioning. The Psychological dimension captures six elements: perceptions of physical appearance and body satisfaction, adverse emotional states, positive affective experiences, self-worth and confidence, spiritual or philosophical belief systems, and cognitive processes including attention, learning, and memory. The Social dimension investigates three relational aspects: quality of interpersonal connections, availability of social networks and support systems, and intimate relationship satisfaction. The Environmental dimension evaluates eight contextual factors: economic adequacy, personal safety and freedom from threat, healthcare service availability and quality, residential living conditions, access to educational and skill development opportunities, engagement in leisure and recreational pursuits, quality of physical surroundings, and transportation accessibility.

We applied WHO-established conversion algorithms to transform raw scores from each dimension onto a standardized 0-100 metric, where elevated scores represent superior quality of life. Our data management protocol followed WHOQOL-specified procedures for incomplete responses, permitting domain score calculation when responses reached 80% completion threshold or higher.

### **Statistical Analysis**

We calculated sample size based on the primary outcome (1-min STST) with specific statistical assumptions: effect size (Cohen's  $d$ ) of 0.8 (large effect) based on preliminary data analysis, statistical power of 80% ( $\beta = 0.20$ ), type I error rate of 5% ( $\alpha = 0.05$ ), two-tailed test, and allocation ratio of 1:1.8 (MDR-TB: Drug-susceptible TB) based on expected recruitment patterns. This calculation yielded a minimum required sample of 52 participants (20 MDR-TB, 32 drug-susceptible TB). Accounting for potential 10% dropout rate, target enrollment was set at 58 participants for adequate statistical power.

All statistical analyses were performed using JAMOVI statistical software version 2.5.5 (36). Comprehensive data management procedures included double data entry, systematic range checks, and logical consistency verification protocols. Effect sizes were calculated using

Cohen's *d* with 95% confidence intervals following conventional criteria: small (0.2), medium (0.5), large (0.8). Multivariable linear regression analysis identified predictors of functional capacity using stepwise selection procedures with rigorous assumption testing. Two-tailed statistical tests used  $\alpha = 0.05$  for significance determination.

### **Ethical Considerations**

The comprehensive study protocol received approval from the Research Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro (CAAE: 70493823.5.0000.5259, opinion No. 6.260.670) in accordance with the Declaration of Helsinki and Brazilian National Health Council Resolution 466/2012. All participants furnished written informed consent following detailed explanations of study procedures.

### **Results**

Among an initial recruitment pool of 629 patients, 417 (66.3%) consented to participate and satisfied inclusion criteria. Subsequently, 359 (86.1%) were excluded based on predefined exclusion criteria, yielding a final study sample of 58 participants (13.9% of eligible participants, 9.2% of initially recruited patients). The most frequent reasons for exclusion were musculoskeletal disorders ( $n=67$ , 18.7% of exclusions), cardiovascular conditions ( $n=71$ , 19.8% of exclusions), and pre-existing chronic lung disease ( $n=63$ , 17.5% of exclusions).

The final cohort comprised 21 (36.2%) MDR-TB survivors and 37 (63.8%) who had typical TB. The overall sample was predominantly female (60.3%) with a mean age of  $53.4 \pm 9.6$  years. MDR-TB survivors were significantly older than typical TB survivors ( $57.2 \pm 7.6$  vs  $50.8 \pm 10.3$  years,  $p=0.019$ ). Demographic characteristics are presented in Table 1.

MDR-TB survivors demonstrated significantly impaired lung function across all spirometric parameters compared to typical TB survivors (Table 2). Large effect sizes were observed for FEV<sub>1</sub> ( $d=-1.143$ ), FEV<sub>1</sub>% predicted ( $d=-0.943$ ), and FVC ( $d=-0.798$ ). The FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was also significantly reduced in the MDR-TB group ( $72.73 \pm 14.93\%$  vs  $81.91 \pm 13.60\%$ ,  $p=0.020$ ). Respiratory pattern analysis revealed significant differences between groups, with all participants with normal respiratory patterns ( $n=19$ ) in the typical TB group, while mixed patterns were more prevalent among MDR-TB survivors (52.4% vs 13.5%). Both MIP and S-index measurements showed substantial impairments in MDR-TB survivors compared to typical TB survivors, with very large effect sizes (Table 2). MIP was reduced by 18.6% in absolute values and by 12.9% in predicted values ( $d=-1.683$ ).

MDR-TB survivors also demonstrated markedly reduced physical performance across all assessments (Table 2). The 1-minute sit-to-stand test revealed the largest effect size observed in this study ( $d=-2.244$ ), with MDR-TB survivors completing 26.3% fewer repetitions than typical TB survivors. Handgrip strength was also significantly reduced in MDR-TB survivors ( $d=-1.289$ ), indicating substantial peripheral muscle weakness.

All four WHOQOL-BREF domains were significantly impaired in MDR-TB survivors compared to typical TB survivors (Table 3). The social relationships domain showed the largest effect size ( $d=-1.191$ ), followed by physical health ( $d=-1.003$ ). These findings indicate clinically meaningful differences in health-related quality of life across multiple dimensions. Significant socioeconomic disparities were observed between groups. MDR-TB survivors had substantially lower per capita household income (R\$195.00 $\pm$ 30.41 vs R\$438.57 $\pm$ 353.99,  $p=0.003$ ,  $d=-0.856$ ) and larger household sizes (5.71 $\pm$ 0.78 vs 5.16 $\pm$ 1.24 persons,  $p=0.042$ ). Race/ethnicity distribution differed significantly between groups ( $p=0.049$ ), with no white participants in the MDR-TB group.

Multivariable linear regression analysis identified significant predictors of functional capacity (1-min STST performance). The final model explained 77.5% of the variance ( $R^2=0.775$ ,  $p<0.001$ ) and included handgrip strength ( $\beta=0.341$ ,  $p<0.001$ ) and TB classification ( $\beta=3.470$ ,  $p<0.001$ ) as significant predictors. The model demonstrated good fit with normal distribution of residuals and acceptable collinearity statistics (Table 4).

## Discussion

Our investigation provides compelling evidence that MDR-TB survivors experience substantially greater functional compromise compared to individuals recovering from drug-susceptible tuberculosis across diverse domains. Within our cohort of 58 participants (21 with MDR-TB history and 37 with drug-susceptible TB), those in the MDR-TB group exhibited markedly worse outcomes across all evaluated parameters. Particularly noteworthy, pulmonary function showed large effect sizes for FEV<sub>1</sub> ( $d=-1.143$ ) and FVC ( $d=-0.798$ ), respiratory muscle strength revealed very large impairments with MIP reduced by 18.6% ( $d=-1.683$ ), and physical performance displayed extraordinary differences in the one-minute sit-to-stand test ( $d=-2.244$ ), with MDR-TB survivors completing 26.3% fewer repetitions. Furthermore, all four HRQoL domains were significantly impaired, with social relationships demonstrating the largest effect size ( $d=-1.191$ ), while socioeconomic disparities revealed MDR-TB survivors possessed less than half the per capita income of drug-susceptible TB survivors. These findings

demonstrate that MDR-TB's impact transcends traditional lung function measurements, incorporating respiratory muscle strength, physical performance, and health-related quality of life.

The observed pulmonary function differences between MDR-TB and typical TB survivors align with previous reports suggesting more extensive pulmonary damage following MDR-TB treatment (10,11). The large effect sizes observed for FEV<sub>1</sub> ( $d=-1.143$ ) and FVC ( $d=-0.798$ ) indicate clinically meaningful differences that likely impact daily functioning, consistent with the spectrum of post-tuberculosis lung disease recognized by the World Health Organization (8,9). The substantial respiratory muscle strength impairment among MDR-TB survivors represents a novel finding with important clinical implications. The very large effect size for MIP% predicted ( $d=-1.683$ ) suggests that respiratory muscle weakness may be a major contributor to exercise intolerance in this population (18). This finding aligns with the multifactorial pathophysiology of PTLD, which involves direct tissue destruction, inflammatory responses, and potential treatment-related toxicities (13).

The one-minute sit-to-stand test results revealed the most striking differences between groups, with an extraordinary effect size ( $d=-2.244$ ) indicating severe functional limitation in MDR-TB survivors. This test reflects lower extremity muscle strength, balance, and cardiovascular fitness (20), suggesting that MDR-TB's impact extends well beyond the respiratory system into the multidimensional functional impairments characteristic of PTLD (16,17). Our predictive model, explaining 77.5% of functional capacity variance, highlights the multifactorial nature of post-TB disability. The inclusion of handgrip strength as the strongest predictor suggests that simple bedside assessments could help identify patients at highest risk for functional limitations, supporting the utility of handgrip strength as a predictor of overall health status across diverse populations (21).

The substantial impairments across all HRQoL domains in MDR-TB survivors reflect the multidimensional burden of this condition, consistent with previous reports of profound psychological and social impacts that persist long after treatment completion (22,23). The particularly large effect size for social relationships ( $d=-1.191$ ) may reflect the prolonged isolation and stigma associated with MDR-TB treatment, as well as the longer hospitalization periods and greater treatment challenges faced by these patients (24,25). The striking socioeconomic disparities observed between groups warrant particular attention. MDR-TB survivors possessed less than half the per capita income of typical TB survivors, reflecting both

the poverty-disease cycle and the catastrophic financial impact of prolonged treatment, which is particularly relevant in the Brazilian context where such disparities are pronounced (26,27).

Our findings suggest that post-TB follow-up should extend beyond microbiological surveillance to include comprehensive functional assessment, particularly in high-burden settings (26-28). Effective rehabilitation programs must address respiratory, physical, and psychosocial components (12), while simple assessments like handgrip strength could facilitate risk stratification.

The cross-sectional design prevents causal inferences, and the small sample size may limit generalizability (27). We lacked baseline functional assessments, preventing conclusions about TB-attributable decline.

### References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
  2. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):820-828.
  3. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077.
  4. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e183-e198.
  5. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med*. 2020;17(1):e1003008.
  6. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
  7. Lange C, Dheda K, Chesov D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2019;394(10202):953-966.
  8. Jones R, Kirenga BJ, Katagira W, et al. A pre-post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3533-3539.
-

9. van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Open*. 2018;8(4):e021356.
10. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging abnormalities in survivors of pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166138.
11. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-1656.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.
13. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817-1824.
14. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010;65(11):1010-1015.
15. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 2007;4(7):e238.
16. Bohannon RW, Crouch R. 1-Minute sit-to-stand test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(1):2-8.
17. Cremers AL, de Laat MM, Kapata N, et al. Assessing the consequences of stigma for tuberculosis patients in urban Zambia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119861.
18. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1763-1775.
19. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1373-1386.
20. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-273.
21. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;361:k1651.
22. Doherty AM, Kelly J, McDonald C, et al. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(4):398-406.

23. Sweetland AC, Oquendo M, Wickramaratne P, et al. Depression: a silent driver of the global tuberculosis epidemic. *World Psychiatry*. 2014;13(3):325-326.
  24. Craig GM, Daftary A, Engel N, et al. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. *Soc Sci Med*. 2017;176:90-99.
  25. Van Rie A, Sengupta S, Pungrassami P, et al. Measuring stigma associated with tuberculosis and HIV/AIDS in southern Thailand: exploratory and confirmatory factor analyses of two new scales. *Trop Med Int Health*. 2008;13(1):21-30.
  26. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022.
  27. Silva DR, Müller AM, Dalcin PTR. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):110.
  28. Maciel EL, Guidoni LM, Favero JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):232-238.
  29. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
  30. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
  31. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-727.
  32. Rodrigues A, Da Fonseca V, Guimarães FS, et al. A novel index for measuring respiratory muscle strength: the S-Index. *Respir Care*. 2019;64(9):1077-1084.
  33. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical Assessment Recommendations*. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41-45.
  34. Strassmann A, Steurer-Stey C, Lana KD, et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *Int J Public Health*. 2013;58(6):949-953.
  35. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-558.
- Jamovi project. jamovi (Version 2.5.5) [Computer Software]. 2024. Retrieved from

