



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 47, Número 3
maio | junho
2021

Volume 47, Número 3
maio | junho
2021

DESTAQUE

**Atualização em
deficiência de alfa-1
antitripsina**

**TC de tórax nas
pneumopatias
intersticiais fibrosantes**

**Pneumonia na
ventilação mecânica
prolongada**

omnaris® ciclesonida

O único CTN* hipotônico.¹⁻⁵
Alívio rápido e sustentado.¹⁻⁵

1 hora
de início de ação² | 1 dia inteiro
de controle de sintomas^{3,4} | 1 ano
de alívio sustentado⁵



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

Recomenda-se
duas doses (jatos)
em cada narina
uma vez ao dia⁶

Referências: *Corticosteroide tópico nasal - 1. Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 12-21. - 2. Patel P et al. ENT J. 2008; 87: 340-353. - 3. Meltzer EO et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 175-181. - 4. Ratner PH et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1142-1148. - 5. Chervinsky P et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 69-76. - 6. Bula do Produto Omnaris, Data de acesso das informações: 2019.

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Raramente podem ocorrer reações imediatas de hipersensibilidade ou dermatite de contato após a administração de corticosteroides intranasais. Os pacientes com reação de hipersensibilidade conhecida a outros preparados de corticosteroides devem tomar cuidado quando usarem spray nasal de ciclesonida, pois pode ocorrer reação cruzada com outros corticosteroides. Pacientes em tratamento com medicamentos supressores do sistema imune são mais suscetíveis a infecções do que os indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave ou até mesmo fatal em crianças ou adultos usuários de corticosteroides. Em crianças ou adultos que não tenham tido estas doenças ou não tenham sido adequadamente imunizadas, deve-se tomar cuidado particular para evitar sua exposição. Em caso de exposição a varicela ou a sarampo, o paciente deve procurar orientação médica adequada para tratamento profilático. Os corticosteroides intranasais devem ser administrados com cuidado principalmente a pacientes com infecções por tuberculose ativa ou inativa do trato respiratório, com infecções fúngicas ou bacterianas, locais ou sistêmicas, com infecções virais ou parasitárias sistêmicas ou com Herpes simplex ocular devido ao potencial de piora dessas infecções. Efeitos nasais locais: Ocorreram casos raros de perfuração do septo nasal em pacientes que administraram ciclesonida pela via intranasal. Por causa do efeito inibitório dos corticosteroides sobre a cicatrização de ferimentos, pacientes que tenham tido recentes úlceras no septo nasal ou sofrido cirurgia nasal ou trauma nasal não devem usar um corticosteroide nasal até que tenha ocorrido a cicatrização. Em estudos clínicos com Omnaris®, foi raro o desenvolvimento de infecções localizadas por *Candida albicans* no nariz e na laringe. Quando tal infecção surge, ela pode exigir tratamento com terapia local apropriada e descontinuação de Omnaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaris® por vários meses ou por um período mais longo devem ser examinados periodicamente quanto à evidência de infecção por *Candida* ou outros sinais de efeitos adversos sobre a mucosa nasal. Efeitos sistêmicos: Doses de Omnaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardando o crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez e lactação: A experiência com corticosteroides orais desde a sua introdução demonstra que, pelo fato de haver um aumento natural na produção de corticosteroides durante a gestação, a maioria das mulheres precisará de uma dose exógena de corticosteroide menor. Muitas não precisarão de tratamento com corticosteroides durante a gestação. Categoria C de Risco na Gravidez – não existem estudos clínicos bem controlados em gestantes. Tal como acontece com outros corticosteroides, a ciclesonida deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para a mãe, o feto ou o bebê. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ciclesonida é excretada no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides são excretados no leite humano. Deve-se tomar cuidado se Omnaris® for administrado a lactantes. Omnaris® só deve ser administrado quando o benefício para a mãe que estiver amamentando for considerado maior que o risco potencial para a mãe e/ou criança. Efeitos não-teratogênicos: Pode ocorrer hipoadrenalismo em bebês nascidos de mães que tenham recebido corticosteroides durante a gestação. Pacientes pediátricos: Estudos clínicos controlados demonstraram que os corticosteroides intranasais podem causar redução na velocidade de crescimento de pacientes pediátricos. Os potenciais efeitos sobre o crescimento do tratamento prolongado devem ser ponderados com os benefícios clínicos obtidos e a disponibilidade de tratamentos seguros e efetivos alternativos aos corticosteroides. Pacientes idosos: Os estudos clínicos de Omnaris® não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, normalmente começando na extremidade inferior da faixa de dosagem, considerando a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou aplicação de outras terapias. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetoticonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetoticonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaris® com a alimentação. POSOLOGIA: Para crianças acima de seis anos de idade e adultos recomendam-se duas doses (jatos) em cada narina uma vez ao dia (50 mcg por jato; total 200 mcg por dia). Não se devem aplicar mais de duas doses (jatos) em cada narina diariamente. Omnaris® deve ser administrado exclusivamente pela via intranasal. A dose máxima diária recomendada é de 200 mcg por dia. A duração do tratamento dependerá da resposta ao uso da medicação e deve ser estabelecida pelo médico. REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas mais comuns que podem ocorrer durante o uso prolongado de Omnaris® são dor de cabeça, sangramento no nariz e infecções das vias aéreas superiores. Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Respiratórias – sangramento do nariz (8,4%), irritação da mucosa do nariz (4,3%); Sistema nervoso – dor de cabeça (1,6%). Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Gastrointestinais – boca seca (0,2%), dispepsia (0,2%); Infecções – candidíase (0,2%), rinite (0,2%); Respiratórias – ressecamento nasal (0,4%), dor na garganta (0,4%), secreção nasal (0,3%), irritação na garganta (0,2%); Outras – transtorno do paladar (0,2%), aumento do número de leucócitos (0,3%). Reações com frequência não conhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Perfuração do septo nasal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Contraindicações: Omnaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. **Interações medicamentosas:** Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetoticonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetoticonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal.



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.3, maio/junho 2021

EDITOR CHEFE

Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

VICE-EDITORIA

Dra. Márcia Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

EDITORES ASSOCIADOS

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | Área: Doenças pulmonares intersticiais

Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | Área: Terapia intensiva/Ventilação mecânica

Danilo Cortozi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | Área: Fisiologia respiratória

Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | Área: Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Dirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | Área: Pneumopatia Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | Área: Imagem

Fabiano Di Marco - University of Milan - Italy | Área: Asma / DPOC

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | Área: Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu - SP | Área: DPOC/Fisiologia respiratória

Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | Área: Tuberculose

Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | Área: Imagem

Ricardo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | Área: Circulação pulmonar

Márcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | Área: Asma

Otávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | Área: Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratórias

Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | Área: Sono

Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | Área: Cirurgia torácica e broncoscopia

Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | Área: Fisioterapia respiratória/Exercício

Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | Área: Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionais

Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | Área: Fisiologia respiratória

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Alvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA

Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA

Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF

Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

Carmen Silvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Dany Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON - Canada

Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA

Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA

John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA

José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada

José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ

Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA

Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia - Spain

Marisa Dolnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ

Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canada

Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN - USA

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

Rubin Tudor - University of Colorado, Denver, CO - USA

Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Sonia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA

Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge, MEDLINE e
PubMed Central (PMC)

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br
e www.scielo.br/jbpneu

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 Brasília - DF, Brasil.
Telefone (55) (61) 3245- 1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br.
E- mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia (ISSN 1806-3756)**, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2021-2022):

Presidente: Dra. Irma de Godoy - SP
Presidente Eleita (biênio 2023/2024): Dra. Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ
Secretário Geral: Dra. Clarice Guimarães de Freitas - DF
Diretor de Defesa e Exercício Profissional: Dr. Augusto Manoel de Carvalho Farias - BA
Diretor Financeiro: Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin - RS
Diretor de Assuntos Científicos: Dra. Jaqueline Sonoe Ota Arakaki - SP
Diretor de Ensino: Dr. Ricardo Amorim Corrêa - MG
Diretora de Comunicação: Dr. Fabrício de Martins Valois - MA
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)

Efetivos: Dr. David Vogel Koza (MG), Dr. Jamocyr Moura Marinho (BA),
 Dr. Eduardo Felipe Barbosa Silva (DF)

Membros Suplentes: Dr. Fernando Antônio Mendonça Guimarães (AL),
 Dra. Janne Stella Takanara (PR), Dr. Elie Fiss (SP)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira
Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono: Sônia Maria G. P. Togeiro Moura
Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal
Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares
Departamento imagem: Bruno Hochegger
Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capellozzi
Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira
Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira
Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado
Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes
Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais: Carlos Nunes Tietboehl-Filho
Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira
Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni
Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla
Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanzio
Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva
Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales
Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira
Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa
Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br

Tiragem: 800 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.3, maio/junho 2021

EDITORIAL

Dia mundial da hipertensão pulmonar: reflexões e planejamentos

Jaqueline Sonoe Ota-Arakaki, Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos, Rogério Souza

O desafio de diagnosticar doença pulmonar intersticial por meio de TCAR: estado da arte e perspectivas futuras

Gaetano Rea, Marialuisa Bocchino

Novas percepções sobre pneumonia em pacientes em ventilação mecânica prolongada: necessidade de um novo paradigma que aborde a disbiose

Jordi Rello, Jacques Schrenzel, Alexandre M Tejo

O papel não tão pequeno da quimioterapia adjuvante no câncer de pulmão de células não pequenas ressecado

Daniel R. Almquist, Panayiotis Savvides, Vinicius Ernani

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Doença cística poupando as bases pulmonares

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

O que é diferença mínima clinicamente importante, e por que ela importa?

Maria do Socorro Simões, Cecília M. Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

Dispneia desproporcional e intolerância ao exercício na DPOC leve

José Alberto Neder, Danilo Cortozi Berton, Denis E O'Donnell

ARTIGO ORIGINAL

BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA

Isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* e fatores de risco de infecção das vias aéreas pela bactéria em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas

Mara Rúbia Figueiredo, Isabella Lomonaco, Amanda Souza Araújo, Fernando Lundgren, Eanes Delgado Barros Pereira

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Versão brasileira do *Clinical COPD Questionnaire*, aplicado por meio de entrevista: propriedades de medida de confiabilidade e validade

Alexânia de Rê, Fernanda Rodrigues Fonseca, Ana Paula Queiroz, Cardine Martins dos Reis, Marina Mônica Bahl, Janwillem Kocks, Thys van der Molen, Rosemeri Maurici

Qualidade e arquitetura do sono na DPOC: relação com anormalidades da função pulmonar

Renata D Marques, Danilo C Berton, Nicolle J Domnik, Helen Driver, Amany F Elbehairy, Michael Fitzpatrick, Denis E O'Donnell, Simone Fagundes, José Alberto Neder

NEOPLASIAS DE PULMÃO

Eficácia e toxicidade da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Guilherme Harada, Maria Fernanda Batistuzzo Vicentini Neffa, Renata Colombo Bonadio, Elizabeth Zambrano Mendoza, Rafael Caparica, Letícia Leone Lauricella, Teresa Yae Takagaki, Felipe Santa Rosa Roitberg, Ricardo Mingarini Terra, Gilberto De Castro Jr



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.3, maio/junho 2021

PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**Pico de fluxo inspiratório de crianças e adolescentes com asma que utilizam inaladores de pó: um estudo transversal**

Caroline Palácio da Silva, Jean Silva Aretakis Cordeiro, Murilo Carlos Amorim de Britto, Patrícia Gomes de Matos Bezerra, Lívia Barboza de Andrade

TERAPIA INTENSIVA**Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes em ventilação mecânica prolongada: descrição, fatores de risco associados à mortalidade e desempenho do escore SOFA**

Sebastián Ariel Núñez, Guillermina Roveda, Mariela Soledad Zárate, Mónica Emmerich, María Teresa Verón

ARTIGO DE REVISÃO**Importância da TCAR de tórax na avaliação de pneumopatias intersticiais fibrosantes**

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres, Marcelo Fouad Rabahi, Maria Auxiliadora do Carmo Moreira, Dante Luiz Escuissato, Gustavo de Souza Portes Meirelles, Edson Marchiori

Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil

José R Jardim, Francisco Casas-Maldonado, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Maria Vera Cruz de O Castellano, María Torres-Durán, Marc Miravittles

CARTAS AO EDITOR**Desenvolvimento de um capacete para oferta de CPAP e oxigenoterapia com alto fluxo: ELMO 1.0**

Marcelo Alcantara Holanda, Betina Santos Tomaz, David Guabiraba Abitbol de Menezes, Juliana Arcanjo Lino, Gabriela Carvalho Gomes

Hiperoxemia e uso excessivo de oxigênio na SDRA relacionada à COVID-19: resultados preliminares de um estudo de coorte prospectivo

Edimar Pedrosa Gomes, Maycon Moura Reboredo, Giovani Bernardo Costa, Erich Vidal Carvalho, Bruno Valle Pinheiro

Avaliação da função pulmonar em pacientes pós-COVID-19 - quando e como devemos realizá-la?

Ana Fonseca, Ricardo Lima, Inês Ladeira, Miguel Guimarães

Diagnóstico diferencial entre lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico e pneumonia por COVID-19

Augusto Kreling Medeiros, Felipe Marques da Costa, Milena Tenório Cerezoli, Huyler Lucena Chaves, Ulysses S Torres

Adesão à oxigenoterapia domiciliar prolongada em pacientes com doença respiratória crônica em duas cidades do estado de Minas Gerais, Brasil

Felipe Meirelles de Azevedo, Cristino Carneiro Oliveira, Deborah Gollner Evangelista, Leandro Ferracini Cabral, Carla Malaguti

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**Talcoose pulmonar relacionada à inalação de cocaína**

Tatiana Almeida Gonçalves, Miriam Menna Barreto, Edson Marchiori



Dia mundial da hipertensão pulmonar: reflexões e planejamentos

Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki¹ , Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos² , Rogério Souza³ 

Anualmente, no dia 5 de maio, é realizada uma campanha mundial sobre a hipertensão pulmonar (HP). O objetivo principal dessa ação global é aumentar o conhecimento sobre as doenças associadas ao aumento da pressão na circulação pulmonar, que ainda são subdiagnosticadas e têm alta morbidade e mortalidade. Nos últimos 20 anos, vem sendo construído um notório avanço científico na área das doenças vasculares pulmonares, sobretudo em relação à hipertensão arterial pulmonar (HAP) e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, com o desenvolvimento de várias opções e estratégias terapêuticas, proporcionando aumento da qualidade de vida e sobrevida de pacientes portadores dessas graves enfermidades.

O momento é oportuno para uma análise crítica sobre a situação do Brasil em relação a tudo que engloba esse grupo de doenças, desde a geração de conhecimento na área até o impacto das nossas ações na assistência ao paciente.

COMISSÃO DE CIRCULAÇÃO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

A Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) foi fundada em 1996 por iniciativa do Professor Sérgio Saldanha Menna-Barreto e tem atuado, ao longo dos anos, na educação continuada e na elaboração de diretrizes ou recomendações no manejo da HAP⁽¹⁾ e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.⁽²⁾ A atualização das recomendações no manejo da HAP está sendo programada pela comissão atual.

A nossa atuação nas políticas públicas de saúde ainda encontra muitos desafios, sobretudo na elaboração, junto ao Ministério da Saúde, de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) da HP, sendo o último divulgado em 2014. O PCDT depende também da incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Atualmente existem 16 medicamentos aprovados para o tratamento da HAP em diferentes países, mas apenas 4 desses são disponibilizados para o SUS no Brasil, e o acesso à terapia combinada é heterogêneo nos diferentes estados do país.

CENTROS DE REFERÊNCIA

Os primeiros centros de referência no tratamento da HP surgiram como consequência de programas de

transplante pulmonar que começavam a ser criados no país. Pacientes portadores de HP passavam a ser encaminhados para esses centros transplantadores, e com isso surgia a necessidade de se organizar a atenção específica a essa condição clínica. A evolução para a construção de centros específicos para o tratamento de HP foi natural a partir daí e certamente incentivada pelo surgimento de opções terapêuticas anos mais tarde.

Em 1998, com a fundação do centro de referência da Universidade de São Paulo (USP), surge o primeiro estágio em doenças da circulação pulmonar como parte do currículo obrigatório em um programa de residência médica em pneumologia. A seguir, tanto na USP quanto na Universidade Federal de São Paulo surgem áreas específicas dedicadas ao estudo da circulação pulmonar como parte dos programas de pós-graduação *stricto sensu*, iniciando-se a formação de doutores que, posteriormente, formariam centros de referência em outras regiões do país.

Em 2004, foi realizada a primeira reunião entre instituições que já contavam com setores de assistência específicos para o paciente com HP: Hospital das Clínicas e Instituto do Coração (USP), Hospital São Paulo (Universidade Federal de São Paulo), Hospital de Clínicas (Universidade Estadual de Campinas), Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Hospital Dante Pazzanese, Hospital do Fundão (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Hospital das Clínicas (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Santa Casa de Porto Alegre, Hospital Júlia Kubitschek de Belo Horizonte (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais) e PROCAPE (Universidade de Pernambuco). Atualmente contamos com pelo menos um centro de referência na maioria das capitais brasileiras e no Distrito Federal, porém o transplante pulmonar, a tromboendarterectomia e a angioplastia pulmonar ainda são modalidades terapêuticas limitadas a poucos locais.

PESQUISA E INTERNACIONALIZAÇÃO

O Brasil foi adquirindo posição de destaque ao longo dos últimos 20 anos na pesquisa das diferentes formas de HP, tanto no que tange a estudos de fisiopatologia quanto a estudos clínicos e epidemiológicos.

São vários os exemplos da participação nacional neste cenário. Talvez o exemplo mais marcante seja o da HAP associada à esquistossomose. A maior parte do conhecimento hoje existente quanto a essa condição, que é uma das causas mais prevalentes de HAP no mundo, é oriunda de nosso país. Desde os estudos do Professor Chaves nas décadas de 1950 e 1960 até os dias atuais,

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Hospital Júlia Kubitschek de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.

3. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (SP) Brasil.

a pesquisa brasileira caracterizou essa forma de HAP do ponto de vista clínico-funcional, hemodinâmico, radiológico e epidemiológico.⁽³⁻⁷⁾ Foram surgindo no país grupos com expertises distintas, se dedicando a áreas mais específicas do conhecimento das doenças da circulação pulmonar e criando um ambiente muito propício à colaboração.

Além disso, a organização de diferentes centros de referência em diversas regiões do país permitiu ampliar não apenas o acesso às alternativas terapêuticas existentes mas também a participação nacional em diversos estudos clínicos para o desenvolvimento dessas alternativas, incluindo nosso país de forma muito significativa no cenário mundial das pesquisas clínicas. O primeiro estudo clínico nacional com medicamentos para HAP teve início em 2002, e a participação em ensaios clínicos multicêntricos internacionais se iniciou já em 2003. Desde então, praticamente o desenvolvimento de todos os novos fármacos contou com a participação de pesquisadores nacionais, não apenas com a inclusão de um número significativo de pacientes em estudos clínicos de grande relevância,^(8,9) mas também no desenvolvimento de vários dos protocolos desses mesmos estudos. Portanto, nosso país contribuiu de forma objetiva para que hoje o mundo tenha 16 medicamentos aprovados para o tratamento da HAP.

Nosso país, representado pelo Professor Rogério Souza, teve participação marcante também nos diferentes simpósios mundiais de HP, inicialmente

como ouvinte em 1998, como parte dos grupos de trabalho em 2003 e 2008, na coordenação de grupos em 2013 e na coordenação geral do simpósio mundial em 2018.⁽¹⁰⁻¹²⁾

DESAFIOS

Médicos e pesquisadores brasileiros na área da circulação pulmonar têm contribuído de forma marcante nas inúmeras frentes de atuação, proporcionando melhor assistência de saúde aos pacientes e aumento no conhecimento científico disponível; ainda assim, os desafios são grandes. É necessário estabelecer redes de pesquisa de assistência que atuem de forma ainda mais integrada, compartilhando dados e ações que permitam estender o atendimento a pacientes portadores de HP a todas as regiões do país, assim como propiciar um número maior de estudos que representem toda a diversidade existente. Para isso, é premente o desenvolvimento de bases de dados unificadas e de políticas públicas de diagnóstico e tratamento baseadas no que de mais recente existe em termos de estratégias diagnósticas e opções terapêuticas. A SBPT, que teve destaque desde o nascimento da área de circulação pulmonar no Brasil, tem papel fundamental neste novo momento como balizadora e incentivadora dos esforços conjuntos de todos os pneumologistas que atuam em prol dos pacientes portadores das diferentes formas de HP.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 2):S1-S8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000800002>
2. Fernandes CJCDs, Ota-Arakaki JS, Campos FTAf, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Brazilian thoracic society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200204. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200204>
3. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):715-720. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.065>
4. Valois FM, Nery LE, Ramos RP, Ferreira EV, Silva CC, Neder JA, et al. Contrasting cardiopulmonary responses to incremental exercise in patients with schistosomiasis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension with similar resting hemodynamic impairment. *PLoS One*. 2014;9(2):e87699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087699>
5. Rahaghi FN, Hilton JF, Corrêa RA, Loureiro C, Ota-Arakaki JS, Verrastro CGY, et al. Arterial vascular volume changes with haemodynamics in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2003914. <https://doi.org/10.1183/13993003.03914-2020>
6. Barbosa MM, Lamounier JA, Oliveira EC, Souza MV, Marques DS, Silva AA, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119(11):1518-1523. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221>
7. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PMM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119(11):1518-1523. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221>
8. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204-1215. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024277>
9. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>
10. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-S54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.012>
11. Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):1S-90S. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.003>
12. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1802148. <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>



O desafio de diagnosticar doença pulmonar intersticial por meio de TCAR: estado da arte e perspectivas futuras

Gaetano Rea¹, Marialuisa Bocchino²

A TCAR de tórax é o padrão ouro para reconhecer padrões de alterações pulmonares subjacentes a doenças pulmonares intersticiais (DPI) e entidades com potencial de evolução fibrótica. Na era das terapias antifibróticas, é incontestável que os exames de imagem têm um papel fundamental no diagnóstico e prognóstico precoce. A precisão diagnóstica da TCAR de tórax é de fato suficientemente alta para detectar até mesmo alterações subclínicas que ocorrem nas DPI em estágio inicial. Qualquer alteração é uma peça de um quebra-cabeça que deve ser cuidadosamente analisado e revisado ao longo do tempo, com o acréscimo de novos elementos. A capacidade que a mente hábil do observador tem de interpretar o significado desses elementos e inseri-los em um padrão específico reduzirá, no contexto clínico apropriado, a gama de possíveis entidades patológicas.

O artigo de revisão de Torres et al.,⁽¹⁾ publicado neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, enfatiza o papel da TCAR de tórax na investigação diagnóstica de DPI. O primeiro aspecto que merece atenção é a metodologia, que exige parâmetros procedimentais e técnicos adequados: paciente em decúbito ventral, aquisição no momento da inspiração máxima, aquisição volumétrica, reconstrução de cortes finos (1,00-1,25 mm), uso de filtro de reconstrução de alta resolução e o menor tempo de rotação e maior *pitch* para reduzir o tempo de aquisição e os artefatos de movimento. A aquisição volumétrica é fundamental para a diferenciação entre bronquiectasias de tração e faveolamento, que por sua vez é fundamental para diagnosticar ou descartar fibrose pulmonar idiopática (FPI).^(2,3) Além disso, a reconstrução multiplanar do pulmão, que permite avaliar a distribuição e extensão das alterações intersticiais, só pode ser realizada por meio de TC volumétrica. A aquisição integrada de imagens em decúbito ventral ajuda na diferenciação entre reticulação muito precoce nas regiões subpleurais inferiores e aumento não patológico da densidade pulmonar induzido pela gravidade (pulmão dependente). Por fim, a TC volumétrica em cortes finos adquiridos no fim da expiração melhora ainda mais a confiabilidade do diagnóstico de doenças das pequenas vias aéreas.

Os autores⁽¹⁾ descrevem corretamente as características tomográficas comumente observadas nas DPI fibrosantes e analisam minuciosamente os sinais que diferenciam o padrão de imagem da FPI daquele associado a outras DPI fibrosantes. Com base nas diretrizes internacionais mais recentes de diagnóstico de FPI,⁽²⁾ os autores⁽¹⁾ discutem a nova classificação tomográfica de FPI em quatro padrões: PIU, provável de PIU, indeterminado para

PIU e diagnóstico alternativo. Os dois primeiros padrões tendem a ser considerados um só, pois bronquiectasia de tração e faveolamento têm o mesmo valor prognóstico quanto à profusão de focos fibroblásticos na análise histológica.⁽⁴⁾ Com efeito, no contexto clínico apropriado e na ausência de elementos que sugiram a presença de outras DPI, o padrão tomográfico provável de PIU é por si só altamente consistente com o diagnóstico de FPI, segundo a Sociedade Fleischner.⁽³⁾ Por outro lado, os padrões indeterminado para PIU e diagnóstico alternativo, embora não indiquem FPI, não excluem um padrão histológico de PIU. A TC nesses cenários é um componente fundamental da investigação diagnóstica porque facilita a identificação do melhor local para realizar a biópsia, o que aumenta o desempenho da amostragem. Isso significa que a combinação de radiologia com histologia é essencial, juntamente com as informações clínicas, no processo diagnóstico de DPI. Finalmente, para pacientes cujo diagnóstico permanece indeterminado apesar de todos os esforços, o comportamento clínico e a progressão da doença irão orientar o processo de decisão. Isso corrobora um estudo⁽⁵⁾ no qual se recomendou que uma equipe multidisciplinar discuta os casos atípicos para que se chegue a um "diagnóstico provisório", um procedimento que pode alcançar níveis de confiança elevados (> 70%). A equipe multidisciplinar é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de DPI que não a FPI, incluindo uma ampla gama de entidades que vão desde DPI com características de autoimunidade até pneumonia de hipersensibilidade crônica e pneumonia intersticial não específica.⁽⁶⁾ A falta de classificação e de critérios diagnósticos padronizados para algumas dessas entidades ainda é um desafio diagnóstico, principalmente porque uma proporção não desprezível de casos de DPI mediada por inflamação pode evoluir para fibrose.

Ainda se debate o momento em que se deve realizar a TCAR de tórax durante o acompanhamento dos pacientes porque não há consenso. O momento em que a TCAR é realizada permite que se diferenciem as DPI não fibróticas das fibróticas; entre essas, permite que se diferenciem as formas com progressão lenta daquelas com progressão rápida. Em particular, Torres et al.⁽¹⁾ ressaltam a importância da TCAR de tórax no acompanhamento das formas progressivas de DPI fibrosante, caracterizadas por episódios de exacerbação aguda e aceleração da doença, em que opacidades em vidro fosco sobrepostas à fibrose podem assumir um valor diferente.⁽⁷⁾ Atualmente, a atenção dada à identificação de alterações pulmonares intersticiais (API) também é um tópico interessante. Os achados radiológicos de API são precoces, subclínicos e

1. Dipartimento di Radiologia, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.

2. Sezione di Malattie Respiratorie, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Clinica, Università Federico II, Napoli, Italia.

limitados. Inicialmente atribuídas ao envelhecimento, as API são achados incidentais na maioria dos casos e são relativamente comuns em fumantes/ex-fumantes idosos na ausência de uma doença clinicamente relevante.⁽⁸⁾ Nesse contexto, a TCAR de tórax é a única ferramenta diagnóstica disponível que distingue as API não fibróticas das fibróticas. Essa diferenciação tem implicações prognósticas porque as API fibróticas podem evoluir para fibrose pulmonar ao longo de alguns anos de monitoramento em até 40% dos casos.

A TC é um campo de aplicação e estudo em evolução. Há uma necessidade crescente de melhorar o desempenho diagnóstico por meio da integração entre interpretação visual e quantificação do dano tecidual. O avanço da tecnologia tornou esse objetivo mais fácil de atingir. Foram criadas ferramentas tanto de código aberto como comerciais para traçar o perfil do paciente e estratificar o prognóstico de maneira melhor, com

dados matemáticos e estatísticos.^(9,10) A inteligência artificial é uma possibilidade emergente aguardada com esperança. As DPI fibróticas representam um setor altamente complexo da medicina, que exige a integração de conhecimentos específicos e profundos, além de uma interação estreita entre profissionais diferentes (e complementares). Nintedanibe e pirfenidona vêm sendo usados no tratamento de FPI, mas novas evidências sugerem que também podem ser usados como uma estratégia confiável contra outras DPI fibróticas progressivas.^(11,12)

O radiologista é um integrante insubstituível da equipe multidisciplinar. A TCAR de tórax é de fundamental importância na história natural das DPI: no diagnóstico precoce, na avaliação da gravidade, na estratificação do prognóstico, na progressão da doença e na identificação imediata de quaisquer complicações em curto e longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Torres PPTS, Rabahi MF, Moreira MAC, Escuissato DL, Meirelles GSP, Marchiori E. Importance of chest HRCT in the diagnostic evaluation of fibrosing interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20200096
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
3. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
4. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Devaraj A, von der Thüsen J, Yousem SA, et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med*. 2015;13:241. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0479-0>
5. Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, et al. Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1146-1153. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0493OC>
6. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Picciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-565. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30033-9)
7. Sverzellati N, Odone A, Silva M, Polverosi R, Florio C, Cardinale L, et al. Structured reporting for fibrosing lung disease: a model shared by radiologist and pulmonologist. *Radiol Med*. 2018;123(4):245-253. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0835-6>
8. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):726-737. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30168-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30168-5)
9. Rea G, De Martino M, Capaccio A, Dolce P, Valente T, Castaldo S, et al. Comparative analysis of density histograms and visual scores in incremental and volumetric high-resolution computed tomography of the chest in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Radiol Med*. 2021;126(4):599-607. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01307-7>
10. Bocchino M, Bruzzese D, D'Alto M, Argiento P, Borgia A, Capaccio A, et al. Performance of a new quantitative computed tomography index for interstitial lung disease assessment in systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):9468. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45990-7>
11. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
12. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>



Novas percepções sobre pneumonia em pacientes em ventilação mecânica prolongada: necessidade de um novo paradigma que aborde a disbiose

Jordi Rello^{1,2,3}, Jacques Schrenzel⁴, Alexandre M Tejo⁵

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) está relacionada a desfechos ruins e é mais comumente tratada com antibioticoterapia nas UTIs. A *Infectious Diseases Society of America* definiu PAVM como novo infiltrado pulmonar de origem infecciosa que ocorre ≥ 48 h após a intubação traqueal.⁽¹⁾ O uso sistêmico de antibióticos pode aumentar o risco de PAVM ao causar depleção de microrganismos comensais e selecionar bactérias gram-negativas que podem ter múltiplos mecanismos de resistência. As culturas de aspirado traqueal colhido por técnica tradicional são inespecíficas e levam ao uso generalizado de antimicrobianos. Como alternativa aos antibióticos sistêmicos, sugere-se a aerossolização,⁽²⁾ apesar da atual falta de evidências da redução da mortalidade ou do número de dias em ventilação mecânica (VM).⁽³⁾

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Núñez et al.⁽⁴⁾ abordam a ocorrência de PAVM em pacientes traqueostomizados e em VM prolongada (mediana = 56 dias). Os autores relataram taxas de mortalidade em 30 e 90 dias de 30,0% e 63,7%, respectivamente. A pontuação no escore SOFA e o uso de drogas vasoativas apresentaram associação significativa com a mortalidade em 30 dias, enquanto idade avançada, pontuação no escore SOFA, uso de drogas vasoativas e DPOC apresentaram associação com a mortalidade em 90 dias.⁽⁴⁾ *Pseudomonas aeruginosa* foi confirmada como o principal patógeno isolado, especialmente nos pacientes com DPOC. Curiosamente, embora o *Acinetobacter baumannii* tenha sido isolado de culturas microbiológicas de diversos pacientes,⁽⁴⁾ isso não apresentou associação com mortalidade, sugerindo que pacientes morrem de pneumonia como um evento final e não como uma consequência.

O motivo pelo qual a maioria dos episódios de PAVM se desenvolve nos primeiros 10 dias de VM é instigante. As recentes tecnologias metagenômicas oferecem o potencial de melhorar a compreensão da interação entre a microbiota respiratória, a resposta imune e as condições subjacentes dos indivíduos. Esses avanços colocam em questão a visão tradicional da patogênese da pneumonia — ou seja, a visão de que a pneumonia é causada por um único organismo e resulta da microaspiração. Estudos metagenômicos revelaram que outras bactérias (anaeróbios ou organismos “não cultiváveis”) frequentemente estão associadas ao patógeno principal⁽⁵⁾ e, como novo conceito,

que o desenvolvimento de PAVM é uma combinação de disbiose e falha da resposta imune do hospedeiro. Como a SDRA e a PAVM estão associadas a diferentes microbiomas respiratórios, uma melhor compreensão dessa interação deve ser valiosa para as estratégias de manejo dessas doenças. Os patógenos são introduzidos em uma comunidade microbiana complexa pré-existente, o que facilita ou impede o seu crescimento e, em última análise, determina a infecção. Uma melhor compreensão da microbiota utilizando metagenômica é necessária para melhorar o tratamento e para a efetiva prevenção da PAVM.⁽⁶⁾ O microbioma tem um papel crítico na ativação imunológica e na defesa do hospedeiro em pacientes em VM prolongada.

A PAVM deve ser diferenciada da traqueobronquite associada à VM,⁽¹⁾ que é mais comum e representa uma etapa intermediária entre a disbiose das vias aéreas e o desenvolvimento de PAVM,⁽²⁾ levando ao uso excessivo de antibióticos, que, por sua vez, aumenta o risco de surgimento de patógenos multirresistentes.^(5,7,8) Além disso, a maioria dos pacientes em VM prolongada já teve um ou mais episódios de infecção ou de recidiva causados pelo mesmo patógeno. Nosso grupo⁽⁹⁾ avaliou a colonização por *P. aeruginosa* em pacientes em VM, utilizando eletroforese em gel de campo pulsado, e constatou que 18% dos indivíduos apresentaram pneumonias recorrentes que não eram casos de reinfecção, mas recidivas causadas pelo mesmo clone com fenótipos mais resistentes. É preciso verificar se isso também é verdade para a colonização por *A. baumannii*.

Para romper o círculo vicioso de uso excessivo de antibióticos, resistência antimicrobiana e disbiose do microbioma do hospedeiro, é necessário um novo paradigma. Alterações na microbiota podem ser uma resposta a doenças crônicas e podem tornar o hospedeiro mais suscetível a infecção. Flanagan et al.⁽¹⁰⁾ foram os primeiros a sequenciar o gene *16S rRNA* a partir de espécimes de aspirado traqueal em pacientes ventilados colonizados por *P. aeruginosa*: as bactérias mais comuns pertenciam aos filos Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria. A antibioticoterapia reduziu a diversidade da microbiota e induziu uma predominância de *P. aeruginosa*.⁽¹⁰⁾ De acordo com a maioria dos estudos, existe uma interação entre as comunidades bacterianas e fúngicas, e modificações em uma comunidade afetam a

1. Clinical Research/Epidemiology in Pneumonia & Sepsis-CRIPS-Vall d'Hebron Institut de Recerca-VHIR-Barcelona, Espanha.

2. Centro de Investigación Biomedica En Red de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espanha.

3. Centre Hospitalier Universitaire, Nîmes, France.

4. Laboratoire de Bactériologie et Laboratoire de Recherche en Génomique, Service des Maladies Infectieuses et Service de Médecine de Laboratoire, Hôpitaux Universitaires Genève, Genève, Suisse.

5. Divisão de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

outra, enquanto a interação dessas comunidades com o viroma ainda não está elucidada. Apesar de não ter impacto na mortalidade, a colonização brônquica pelo filo Ascomyta (*Candida* spp.) é um conhecido fator de risco independente para PAVM por *Pseudomonas*.⁽¹¹⁾

Em suma, o paradigma tradicional da PAVM (de que ela é uma doença causada por um único patógeno bacteriano adquirido por microaspiração) precisa ser substituído por um modelo hipotético em que a PAVM estaria associada à disbiose. O microbioma intestinal contribui para a proteção contra patógenos oportunistas. Enriquecer a microbiota com membros do filo Proteobacteria, que são considerados comensais, aumenta os níveis séricos de IgA.⁽¹²⁾ Assim, disbiose pulmonar combinada com disbiose intestinal pode induzir imunossupressão local e disfunção pulmonar, facilitando

a ocorrência de PAVM. O papel da resposta Th17 provocada por bactérias filamentosas segmentadas, a qual fornece proteção contra pneumonia estafilocócica, parece crucial. Essas observações não são apenas de interesse acadêmico. A identificação precoce de pacientes com disbiose associada a maior risco de desenvolvimento de PAVM é uma necessidade clínica não atendida, e essa identificação precoce deve levar a estratégias preventivas inovadoras e direcionadas.

Enquanto baleias e golfinhos estão protegidos das consequências da aspiração faríngea e intestinal, ambos permanecem suscetíveis à pneumonia, causa comum de morte entre os cetáceos. Chegou a hora de considerar a imunidade do hospedeiro regulada pelo microbioma como um componente essencial da fisiopatologia da PAVM.

REFERÊNCIAS

1. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S12-S17. <https://doi.org/10.1086/653035>
2. Koulenti D, Arvaniti K, Judd M, Lalos N, Tjoeng J, Xu E, et al. Ventilator-Associated Tracheobronchitis: To Treat or Not to Treat?. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(2):51. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020051>
3. Sole-Lleonart C, Roberts JA, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, et al. Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(4):359-364. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.016>
4. Núñez SA, Roveda G, Zárate MS, Emmerich M, Verón MT. Ventilator-associated pneumonia in patients on prolonged mechanical ventilation: description, risk factors for mortality, and performance of the SOFA score. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):20200569.
5. Emonet S, Lazarevic V, Leemann Refondini C, Gaia N, Leo S, Girard M, et al. Identification of respiratory microbiota markers in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2019;45(8):1082-1092. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05660-8>
6. Fromentin M, Ricard JD, Roux D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2021;47(3):292-306. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06338-2>
7. Ahmed OA, Niederman MS. Respiratory infection in the chronically critically ill patient. Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis. *Clin Chest Med*. 2001;22(1):71-85. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70026-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70026-5)
8. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):764-774. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70171-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70171-7)
9. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection?. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):912-916. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.9703014>
10. Flanagan JL, Brodie EL, Weng L, Lynch SV, Garcia O, Brown R, et al. Loss of bacterial diversity during antibiotic treatment of intubated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1954-1962. <https://doi.org/10.1128/JCM.02187-06>
11. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(1):110-117. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.110>
12. Wilmore JR, Gaudette BT, Gomez Atria D, Hashemi T, Jones DD, Gardner CA, et al. Commensal Microbes Induce Serum IgA Responses that Protect against Polymicrobial Sepsis. *Cell Host Microbe*. 2018;23(3):302-311.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.005>



O papel não tão pequeno da quimioterapia adjuvante no câncer de pulmão de células não pequenas ressecado

Daniel R. Almquist¹, Panayiotis Savvides¹, Vinicius Ernani¹

Neste estudo retrospectivo de 231 pacientes, Harada e colegas avaliaram dados do mundo real sobre quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) em estágio I-IIIa que foram submetidos a lobectomia ou pneumonectomia com dissecação de linfonodo. O desfecho primário foi a sobrevida global (SG), enquanto os desfechos secundários foram a sobrevida livre de recorrência (SLD) e a segurança/viabilidade da cisplatina e vinorelbina. Oitenta pacientes receberam quimioterapia adjuvante, 62 dos quais (68%) receberam um regime baseado em cisplatina e 18 (22%), um regime baseado em carboplatina. Em pacientes com CPCNP em estágio II, a quimioterapia adjuvante melhorou a SLD e a SG; entretanto, em pacientes em estágio III, apenas a SLD mostrou melhora estatisticamente significativa.

Parabenizamos os autores por este estudo retrospectivo bem conduzido e desenhado em um único centro no Brasil. O estudo reforça o benefício significativo de sobrevida da quimioterapia adjuvante à base de cisplatina em pacientes com CPCNP em estágio IB-IIIa ressecado. Estamos todos cientes do extenso corpo de literatura avaliando quimioterapia adjuvante em CPCNP; no entanto, a maioria dos dados vem de grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados, em que a maioria dos pacientes inscritos não reflete nossa prática diária.⁽¹⁻⁸⁾ Portanto, não raramente, extrapolamos os resultados de uma população muito limitada e restrita para um grupo mais amplo e heterogêneo de pacientes. Nesse contexto, os dados do mundo real desempenham um papel cada vez maior nas decisões sobre cuidados de saúde e nos ajudam a preencher algumas lacunas na literatura. Embora os relatórios de eventos adversos em dados do mundo real tendam a ser menos precisos do que o monitoramento próximo de estudos randomizados, os primeiros ainda podem fornecer uma ideia da tolerabilidade e toxicidade do tratamento. No estudo de Harada *et al.*, 89% dos pacientes que receberam cisplatina e vinorelbina apresentaram toxicidade grau 3-4, 49% foram hospitalizados devido à toxicidade e 9% vieram a óbito. Esses números são alarmantes; no entanto, o tamanho da amostra foi pequeno ($n = 62$).⁽⁹⁾ Múltiplos estudos avaliaram a cisplatina combinada com vinorelbina comparado a outros dupletos de cisplatina e encontraram uma incidência notavelmente menor de neutropenia febril e neutropenia, sem diferença em SLD ou SG.^(7,8) Nos Estados Unidos, o regime adjuvante padrão é platina + pemetrexed para histologia não escamosa e platina + docetaxel/gemcitabina para histologia de células escamosas.

Depois de pelo menos uma década de estagnação, o papel do tratamento adjuvante no CPCNP ressecado está finalmente dando passos importantes à frente. O

ensaio ADAURA demonstrou recentemente uma redução de 80% no risco de recorrência da doença ou morte com osimertinibe em comparação com placebo em CPCNP IB-IIIa ressecado abrigando mutações sensíveis a *EGFR*.⁽¹⁰⁾ Isto levou à aprovação deste inibidor da tirosina quinase (ITQ) de terceira geração pela *Food and Drug Administration* (FDA) na configuração adjuvante. Os dados de sobrevida ainda são imaturos; contudo, devido a sua melhora impressionante na SLD e na SLD do sistema nervoso central em comparação ao placebo, o osimertinibe rapidamente se tornou amplamente adotado nos Estados Unidos. Continuando a desenvolver a terapia adjuvante orientada por biomarcadores, o *Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial* (ALCHEMIST) (NCT02194738) é uma iniciativa da Rede Nacional de Estudos Clínicos (NCTN - *National Clinical Trials Network*) patrocinada pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI - *National Cancer Institute*) para abordar o papel dos testes genômicos e terapias personalizadas no tratamento adjuvante do CPCNP. O estudo avalia a crizotinibe em CPCNP IB-IIIa ressecado com um rearranjo *ALK* e erlotinibe em pacientes ressecados com mutações sensíveis a *EGFR*. Em virtude dos resultados do estudo ADAURA, a inscrição no braço do erlotinibe foi recentemente suspensa. O LIBRETTO-432 (NCT 04819100) é um estudo de fase III que inscreverá pacientes ressecados com CPCNP IB-IIIa positivo para fusão *RET* para selpercatinibe ou placebo. Muitos outros estudos estão em andamento, e espera-se que o paradigma do tratamento continue a evoluir no cenário adjuvante.

Há uma forte razão para a incorporação da imunoterapia no CPCNP em estágio inicial, dados os resultados inovadores com inibidores de *checkpoint* imunológicos como monoterapia ou combinados com terapia citotóxica em pacientes com doença metastática. A imunoterapia produziu respostas duráveis e taxas de sobrevida impressionantes em CPCNP avançado. O braço ANVIL do estudo ALCHEMIST randomizou pacientes em mais de 600 locais nos Estados Unidos para nivolumabe ou observação após ressecção cirúrgica e terapia adjuvante padrão (quimioterapia, se indicada) em CPCNP IB-IIIa ressecado. Os desfechos primários têm sido SLD e SG.⁽¹¹⁾ O IMPOWER-010 é um estudo de fase III que randomizou 1.280 pacientes com CPCNP IB-IIIa ressecado para atezolizumabe ou melhor terapêutica de suporte (MTS) após quimioterapia adjuvante. O atezolizumabe mostrou um benefício significativo de SLD em relação ao MTS no estágio II-IIIa ressecado, com um benefício mais significativo em tumores positivos para PD-L1.⁽¹²⁾ O KEYNOTE-091 é outro estudo de fase III que randomizou 1.177 pacientes com CPCNP IB-IIIa ressecado para pembrolizumabe ou MTS após quimioterapia adjuvante.

1. Divisão de Hematologia e Oncologia Médica, Departamento de Medicina, Mayo Clinic, Phoenix, Arizona, EUA.

Tabela 1. Estudos adjuvantes de fase III em andamento em CPCNP.

Tratamento	Braço Comparador	N	Biomarcador	Desfecho	Número do Estudo
Durvalumabe	Placebo	332	ctDNA	SLD	NCT04385368
Durvalumabe	Placebo	1.360	Positividade para PD-L1	SLD em pacientes com PD-L1 $\geq 25\%$ em células tumorais, $>1\%$ e em todos os pacientes randomizados	NCT02273375
Atezolizumabe	Observação	1.280	Positividade para PD-L1	SLD em todos os pacientes (incluindo o subgrupo PD-L1)	NCT02486718
Pembrolizumabe	Placebo	1.177	Positividade para PD-L1	SLD	NCT02504372
Nivolumabe	Observação	903	Positividade para PD-L1	SLD e SG em todos os pacientes; SLD em pacientes com PD-L1 alto ($\geq 50\%$ coloração)	NCT02595944
Crizotinibe	Observação	168	Fusão <i>ALK</i>	SG	NCT02201992
Erlotinibe	Observação	450	Mutação <i>EGFR</i>	SG	NCT02193282
Osimertinibe	Placebo	688	Mutação <i>EGFR</i>	SLD	NCT02511106
Alectinibe	Dublete de Platina	255	Fusão <i>ALK</i>	SLD	NCT03456076
Icotinibe	Placebo	124	Mutação <i>EGFR</i>	SLD	NCT02125240
Selpercatinibe	Placebo	170	Fusão <i>RET</i>	SLE	NCT04819100
Almonertinibe	Dublete de Platina	606	Mutação <i>EGFR</i>	SLD	NCT04762459

SG: Sobrevida Global; SLD: Sobrevida Livre de Doença; SLE: Sobrevida Livre de Eventos; ctDNA: DNA Tumoral Circulante.

O desfecho primário também tem sido SLD. Existem vários ensaios clínicos de imunoterapia adjuvante em andamento, e estamos aguardando ansiosamente os resultados. A Tabela 1 resume a imunoterapia atual e os estudos adjuvantes direcionados.

Temos visto um número esmagador de inibidores de tirosina quinase (ITQ), imunoterapias e combinações de quimioimunoterapia no estágio final do CPCNP aprovados pela FDA. Infelizmente, e paradoxalmente, não observamos esse progresso nos estágios iniciais, onde busca-se a cura. Com a aprovação do osimertinibe e o possível papel do atezolizumabe adjuvante, estamos finalmente começando a mudar para melhor

nesta área. Além do pequeno benefício histórico da quimioterapia adjuvante, reiterado por Harada e colegas, a quimioterapia à base de cisplatina ainda desempenha um papel importante como pilar para a maioria dos estudos de ITQ adjuvantes e para todos os ensaios de imunoterapia adjuvante. Portanto, a seleção do regime de quimioterapia adjuvante menos tóxico será ainda mais importante à medida que começamos a incorporar ITQs e inibidores de *checkpoint* imunológico no tratamento adjuvante desses pacientes. Com base nos dados do mundo real apresentados no adjuvante platina-vinorelbina, este regime deve ser desencorajado na prática de hoje. Primeiro, não prejudicar, certo?

REFERÊNCIAS

1. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. Nov 2008; 26(31): 5043-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4855>.
2. Douillard JY, De Lena RRM, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, Grodzki T et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Sep 2006; 7(9): 719-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X).
3. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. Jun 2005; 352(25): 2589-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>.
4. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer*. Jun 2005; 48(3):389-97. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.11.007>.
5. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. Oct 2003; 95(19):1453-61. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg059>.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol*. Jun 2006; 24(18_suppl):7008-7008. https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7008.
7. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. Jul 2020; 38(19):2187-2196. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02674>.
8. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Dec 2017; 18(12):1610-1623. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30691-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30691-5).
9. Harada G, Neffa MFBV, Bonadio RC, Mendoza EZ, Caparica R, Lauricella LL et al. Effectiveness and toxicity of adjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. Feb 2021; 47(3): e20200378. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200378>.
10. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Oct 2020; 383(18):1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
11. Chaft JE, Dahlberg SE, Khullar OV, Edelman MJ, Simone CB, Heymachet J et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL). *J Clin Oncol*. Jun 2018; 36(15_suppl): p. TPS8581-TPS8581. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8581.
12. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko IO, Goloborodko O et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. May 2021; 39(15_suppl):8500-8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.



Doença cística poupando as bases pulmonares

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 39 anos, tabagista, foi ao ambulatório com queixa de tosse seca e dispneia aos médios esforços. Exames laboratoriais normais. A TC de tórax evidenciou múltiplos cistos pulmonares bilaterais, predominando nos campos superiores dos pulmões (Figura 1).

Cistos pulmonares caracterizam-se por áreas arredondadas de baixo coeficiente de atenuação no parênquima pulmonar, com uma interface bem definida com o pulmão normal adjacente. A espessura da parede do cisto pode variar, sendo normalmente fina. Cistos geralmente contêm ar, mas, ocasionalmente, podem conter líquido. O padrão cístico é observado em uma série de doenças, sendo as mais características a linfangioliomatose, a histiocitose de células de Langerhans (HCL), a pneumonia intersticial linfocítica e a síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD).



Figura 1. TC com reconstrução coronal evidenciando múltiplos cistos de formatos irregulares, predominando nas metades superiores dos pulmões. Observar que existe relativa preservação das bases pulmonares.

Alguns critérios tomográficos podem servir para o diagnóstico diferencial. Na pneumonia intersticial linfocítica, os cistos são menos numerosos e podem estar associados a opacidades em vidro fosco. Dois quadros sintomáticos podem cursar com cistos pulmonares e massas renais: a esclerose tuberosa e a SBHD. Na SBHD, os cistos são menos numerosos e maiores, predominando nos lobos inferiores. Na esclerose tuberosa, os cistos correspondem a linfangioliomatose, sendo mais numerosos e difusos, acometendo também as bases pulmonares. Na HCL, os cistos podem ter formas mais bizarras e, o que é mais relevante, predominam nos campos pulmonares superiores, preservando as bases pulmonares, especialmente os seios costofrênicos.

A HCL é uma doença rara de origem desconhecida, caracterizada por uma proliferação não maligna e anormal de células monoclonais de Langerhans (histiócitos). Ainda é controverso se a HCL é uma doença neoplásica ou inflamatória. A HCL pulmonar é observada quase exclusivamente em fumantes de cigarros. Clinicamente os pacientes podem ser assintomáticos ou cursar com tosse e dispneia. Muitas vezes a doença é descoberta em exames de rotina ou devido a complicações, como pneumotórax.^(1,2)

À TC, numa fase inicial, aparecem nódulos centrolobulares, que correspondem a granulomas. Eles tendem a escavar, evoluindo para cistos. Os cistos podem ter formatos irregulares e bizarras, o que os difere dos cistos regulares da linfangioliomatose. As lesões predominam nos lobos superiores e poupam as bases pulmonares. No estágio final da HCL, pode haver apenas cistos difusos, grandes e irregulares, sem nódulos.^(1,2)

O encontro de cistos de formatos irregulares, predominando nos campos superiores e preservando os seios costofrênicos, associados a pequenos nódulos, é altamente sugestivo para o diagnóstico de HCL, em geral dispensando a biópsia pulmonar, que fica reservada apenas para os casos atípicos. No caso de nosso paciente, o diagnóstico final foi de HCL.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24(138):552-564. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
2. Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochhegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):140-149. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000341>



O que é diferença mínima clinicamente importante, e por que ela importa?

Maria do Socorro Simões^{1,2}, Cecília M. Patino^{1,3},
Juliana Carvalho Ferreira^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Em um ensaio clínico controlado randomizado hipotético, os pesquisadores compararam o efeito do broncodilatador A vs. broncodilatador B sobre o VEF₁ em pacientes com DPOC. Embora os resultados tenham mostrado que o broncodilatador A foi superior ao B na melhora do VEF₁ e que essa diferença foi estatisticamente significativa, essa mudança no VEF₁ resultou em menos sintomas ou aumentou a autopercepção dos participantes sobre sua capacidade de realizar atividades cotidianas?

Para responder a essa e outras questões relacionadas a desfechos clínicos, é crucial compreender o conceito de diferença mínima clinicamente importante (DMCI).

DEFINIÇÃO DE DMCI

Um dos muitos desafios de traduzir evidências científicas para a prática clínica é a interpretação dos dados à luz do significado clínico. Comumente encontramos relatos de resultados estatísticos, como valores de *p*, intervalos de confiança e tamanhos de efeito. A DMCI comunica resultados que têm significado para o paciente. Dependendo do desfecho que estamos medindo, essa mudança pode ser autorrelatada ou medida objetivamente.

A DMCI refere-se à menor mudança em um desfecho que representa uma mudança significativa para o paciente.^(1,2) Existem diferentes métodos para determinação da DMCI, mas os pontos principais são que a mudança deve ser maior do que o erro de medição do instrumento que estamos utilizando para avaliar o desfecho e deve ser grande o suficiente para que os pacientes percebam a mudança clínica.

DMCI EM CONTEXTOS DE PESQUISA E CONTEXTOS CLÍNICOS

Quando da elaboração de estudos comparando os efeitos de intervenções, os pesquisadores devem considerar a inclusão dos limiares da DMCI juntamente com a significância estatística.⁽²⁾

A DMCI para um determinado teste pode ser definida utilizando consenso de especialistas, utilizando avaliações do paciente que ancoram a mudança em uma percepção subjetiva de mudança ou utilizando métodos estatísticos, os quais geralmente precisam de validação. Curiosamente, o mesmo instrumento pode ter diferentes limiares de DMCI de acordo com populações de estudo específicas. Por exemplo, o teste de caminhada de seis minutos possui

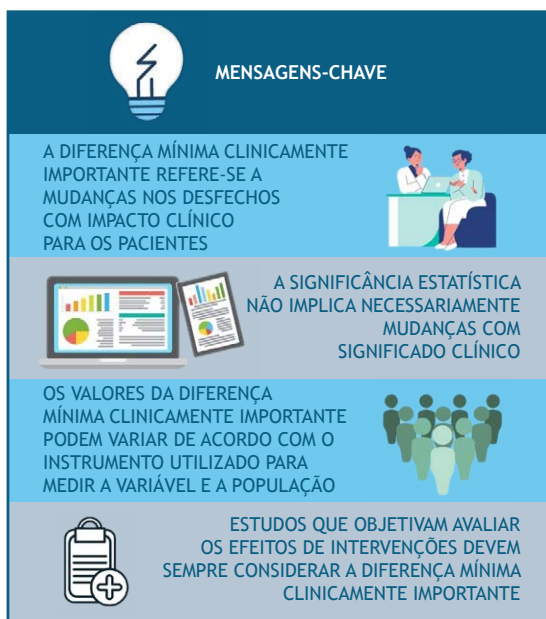


Figura 1. Mensagens-chave.

DMCI diferentes para pacientes com DPOC, pacientes com insuficiência cardíaca e adultos aparentemente saudáveis.

No ensaio hipotético de nosso cenário prático, os pesquisadores constataram que a variação do VEF₁ foi de 241 ± 38 mL no grupo broncodilatador A e de 91 ± 14 mL no grupo broncodilatador B. Considerando que a DMCI para o VEF₁ em pacientes com DPOC é de 100 mL, podemos concluir que o broncodilatador A é estatisticamente superior ao broncodilatador B e que a mudança no VEF₁ tem significado clínico.

CONCLUSÃO

Usar desfechos centrados no paciente e alinhar os efeitos clinicamente relevantes com significância estatística são etapas importantes no processo de tradução do conhecimento clínico-científico para a prática baseada em evidências. A compreensão do conceito de DMCI é crucial para a análise e interpretação dos resultados de intervenções clínicas. Tanto em contextos de pesquisa quanto em contextos clínicos, devemos considerar as DMCI na análise e interpretação dos resultados de desfechos clínicos (Figura 1).

REFERÊNCIAS

1. Maltenfort MG. The Minimally Important Clinical Difference. Clin Spine Surg. 2016;29(9):383. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000446>
2. Embry TW, Piccirillo JF. Minimal Clinically Important Difference Reporting in Randomized Clinical Trials. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;146(9):862-863. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1586>
3. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
4. Departamento de Ciências do Movimento Humano, Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
6. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



Dispneia desproporcional e intolerância ao exercício na DPOC leve

José Alberto Neder¹, Danilo Cortozi Berton², Denis E O'Donnell¹

CONTEXTO

A maioria dos pacientes com DPOC apresenta apenas uma leve limitação do fluxo aéreo na espirometria. Entretanto, embora o VEF₁ possa estar normal, a dispneia aos esforços é uma queixa frequente. Investigações estruturais e funcionais em pacientes com dispneia e DPOC leve revelaram alterações importantes na eficiência das trocas gasosas, causadas por uma complexa interação entre doença das pequenas vias aéreas, enfisema e disfunção microvascular.⁽¹⁾ O teste de exercício cardiopulmonar é invariavelmente útil para indicar se pacientes com dispneia desproporcional podem ou não ser considerados pacientes com DPOC leve.⁽²⁾

VISÃO GERAL

Uma mulher de 47 anos (com carga tabágica = 15 anos-maço) foi encaminhada para uma clínica pulmonar

em virtude de dispneia crônica (com pontuação = 2 na escala modificada do *Medical Research Council*) e intolerância progressiva ao exercício. Os testes de função pulmonar revelaram defeito ventilatório obstrutivo leve, VEF₁ preservado, hiperinsuflação pulmonar (capacidade residual funcional↑), aprisionamento aéreo (VR↑) e DL_{CO}↓ (Figura 1A). Ventilação excessiva, demonstrada por elevada ventilação minuto (V_E)/produção de dióxido de carbono (V̇CO₂), foi observada em repouso e ao longo do teste de exercício cardiopulmonar incremental (Figura 1B, primeiro gráfico). Esses achados apresentaram relação com ↑pontuação na escala de dispneia de Borg em função da taxa de trabalho (Figura 1B, segundo gráfico). Por outro lado, a pontuação da dispneia em relação à V_E aumentada ficou inicialmente dentro da faixa esperada para mulheres da mesma idade.⁽³⁾ No entanto, em intensidades de V_E acima de 35 L/min observa-se um aumento da pontuação da dispneia (Figura 1B, terceiro

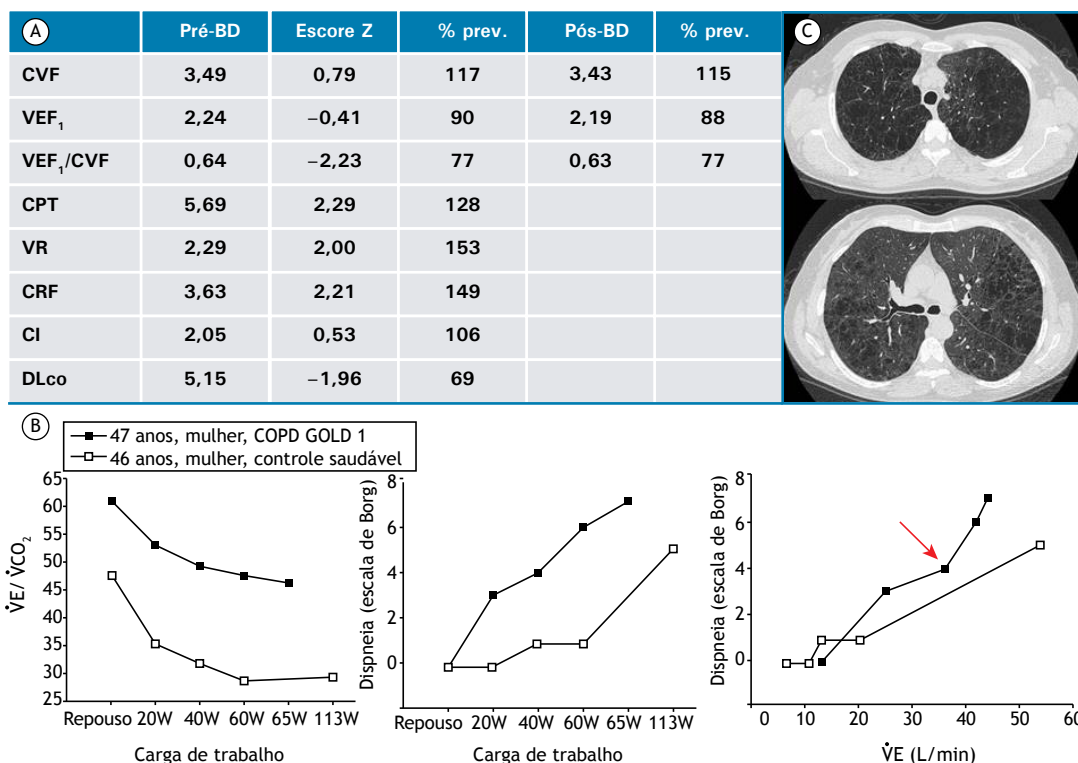


Figura 1. Dados referentes a uma fumante de 47 anos de idade com dispneia desproporcional e DPOC leve. Em A, resultados dos testes de função pulmonar com a paciente em repouso. Em B, resposta ventilatória e percepção da dispneia durante o teste de exercício cardiopulmonar incremental. Em C, TC de tórax mostrando enfisema extenso. BD: broncodilatador; CRF: capacidade residual funcional; CI: capacidade inspiratória; GOLD 1: VEF₁ ≥ 80% do previsto; V_E: ventilação minuto; e V̇CO₂: produção de dióxido de carbono.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respiriology, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston (ON) Canada.
2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

gráfico; seta vermelha) concomitante a restrições críticas à expansão do V_T (V_T /capacidade inspiratória $\sim 0,70$). A paciente então interrompeu o exercício com baixo consumo de O_2 no pico (69% do valor previsto) e baixa taxa de trabalho (48% do previsto), não obstante a “reserva respiratória” preservada ($\dot{V}_E$ de pico/ventilação voluntária máxima estimada $\sim 0,6$). A ecocardiografia foi normal, mas a TC de tórax revelou enfisema extenso (Figura 1C).

A eficiência dos pulmões como trocadores de gases melhora durante o exercício porque uma fração menor do V_T é “desperdiçada” no espaço morto (VD, do inglês *dead space*) alveolar. Sua eficiência como movedores de gases é mantida porque o volume pulmonar expiratório final diminui, e o V_T ocorre na porção mais complacente da relação pressão-volume do sistema respiratório. Em pacientes com DPOC leve e dispneia, áreas aumentadas de alta relação ventilação alveolar-perfusão capilar resultam em elevada relação $VD/\dot{V}_T$ ⁽⁴⁾ Esse comprometimento da eficiência das trocas gasosas frequentemente se reflete em $DL_{CO}\downarrow$ (Figura 1A). ⁽⁵⁾ A ventilação excessiva está relacionada com um alto estímulo dos músculos respiratórios, o que leva ao

aumento da dispneia para uma determinada intensidade de exercício (Figura 1B, segundo gráfico). Como a bomba ventilatória ainda é capaz de responder a esse estímulo tão alto, a dispneia permanece proporcional à $\dot{V}_E$ aumentada. À medida que a $\dot{V}_E$ aumenta ainda mais e o tempo expiratório se torna progressivamente mais curto, ocorre o aprisionamento aéreo agudo (dinâmico); assim, o V_T acaba ocorrendo próximo demais à CPT. Desse ponto em diante, a dispneia aumenta mais rapidamente do que a $\dot{V}_E$ porque a bomba ventilatória já não consegue mais traduzir o alto drive respiratório em ato de respirar (Figura 1B, terceiro gráfico). ⁽²⁾

MENSAGEM CLÍNICA

Embora seja útil para o diagnóstico e gradação da limitação do fluxo aéreo na DPOC, a espirometria fornece uma visão incompleta das alterações funcionais que são pertinentes para um desfecho fundamental centrado no paciente: a dispneia relacionada com a atividade física. $DL_{CO}\downarrow$ e $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2\uparrow$ durante o exercício indicam ineficiência das trocas gasosas na DPOC leve, estabelecendo uma ligação causal entre DPOC leve e intolerância ao exercício em certos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Neder JA, de Torres JP, O'Donnell DE. Recent Advances in the Physiological Assessment of Dyspneic Patients with Mild COPD [published online ahead of print, 2021 Apr 26]. COPD. 2021;1-14. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1913110>
2. James MD, Milne KM, Phillips DB, Neder JA, O'Donnell DE. Dyspnea and Exercise Limitation in Mild COPD: The Value of CPET. Front Med (Lausanne). 2020;7:442. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00442>
3. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE, et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. Eur Respir J. 2020;56(4):2000191. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2020>
4. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(12):1384-1394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0157OC>
5. Phillips DB, James MD, Elbehairy AF, Milne KM, Vincent SG, Domnik NJ, et al. Reduced exercise tolerance in mild chronic obstructive pulmonary disease: The contribution of combined abnormalities of diffusing capacity for carbon monoxide and ventilatory efficiency [published online ahead of print, 2021 Apr 7]. Respirology. 2021;10.1111/resp.14045. <https://doi.org/10.1111/resp.14045>



Isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* e fatores de risco de infecção das vias aéreas pela bactéria em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas

Mara Rúbia Figueiredo^{1,2}, Isabella Lomonaco³, Amanda Souza Araújo^{1,2}, Fernando Lundgren⁴, Eanes Delgado Barros Pereira³

1. Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
3. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
4. Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

Recebido: 21 janeiro 2021.

Aprovado: 29 abril 2021.

Trabalho realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart, Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar microrganismos em amostras de escarro de pacientes com bronquiectasia não fibrocística estável e determinar os fatores de risco relacionados com o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nesses pacientes. **Métodos:** Pacientes consecutivos foram recrutados em um ambulatório de um hospital terciário em Fortaleza (CE). Os pacientes foram submetidos a espirometria, teste de caminhada de seis minutos, TCAR e coleta de escarro. Foram coletados dados referentes ao fibrinogênio sérico, gravidade da doença, cor do escarro e histórico de tratamento com azitromicina. **Resultados:** O estudo incluiu 112 pacientes, com predomínio do sexo feminino (68%). A média de idade foi de $51,6 \pm 17,4$ anos. A maioria dos pacientes apresentou doença leve a moderada (83%). A média da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foi de $468,8 \pm 87,9$ m. A média do VEF₁ em % do previsto foi de $60,4 \pm 21,8$ %, e a da CVF em % do previsto foi de $69,9 \pm 18,5$ %. A média do fibrinogênio sérico foi de $396,1 \pm 76,3$ mg/dL. PA foi isolada em 47 pacientes; outros microrganismos potencialmente patogênicos (MPP) foram isolados em 31; não MPP foram isolados em 34. Escarro purulento foi identificado em 77 pacientes (68%). Os pacientes com PA, em comparação com aqueles sem, apresentaram doença mais grave, fibrinogênio sérico mais elevado e menor CVF%. Além disso, escarro purulento e tratamento prolongado com azitromicina foram mais comuns naqueles com PA. A análise de regressão multivariada mostrou que os fatores independentes relacionados com PA foram fibrinogênio sérico > 400 mg/dL (OR = 3,0; IC95%: 1,1-7,7) e escarro purulento (OR = 4,3; IC95%: 1,6-11,3). **Conclusões:** Em nossa amostra, a prevalência de PA no escarro foi de 42%. A cor do escarro e os marcadores inflamatórios foram capazes de prever o isolamento de PA, o que enfatiza a importância do monitoramento rotineiro do escarro.

Descritores: Bronquiectasia; *Pseudomonas aeruginosa*; Escarro/microbiologia.

INTRODUÇÃO

A bronquiectasia é um problema de saúde crescente em todo o mundo. A prevalência da doença aumentou mais de 40% na Europa e nos EUA nos últimos 10 anos.⁽¹⁾ A bronquiectasia não fibrocística é caracterizada por dilatação brônquica irreversível, geralmente acompanhada de tosse, produção de escarro e infecções respiratórias recorrentes.⁽²⁾

Infecções bacterianas crônicas são frequentes em pacientes com bronquiectasias e contribuem para a manutenção do círculo vicioso de inflamação e destruição progressiva das vias aéreas. A inflamação sistêmica é fundamental para a progressão da doença, e isso pode estar relacionado com mais eventos adversos e desfechos piores. Existem vários marcadores inflamatórios que podem ser usados para avaliar a progressão da doença: interleucinas, TNF- α , proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio.⁽³⁾ A inflamação está relacionada com infecção

bacteriana das vias aéreas e pode ser responsável pela destruição das vias aéreas e perda da função pulmonar. *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* têm sido as bactérias potencialmente patogênicas mais comuns na bronquiectasia.^(3,4)

Murray et al.⁽⁵⁾ elaboraram um método qualitativo rápido e fácil para identificar a cor do escarro em pacientes com bronquiectasia estável. A cartela de cores do escarro usa fotografias do escarro de pacientes com bronquiectasia e representa de modo preciso as três principais cores do escarro; a cartela apresentou boa confiabilidade interobservadores (médicos e pacientes). A infecção bacteriana causa um aumento pronunciado dos marcadores inflamatórios que pode ser refletido pela purulência do escarro. Essa característica pode ser explorada pelos clínicos com a cartela de cores do escarro.

Os efeitos da *P. aeruginosa* na destruição das vias aéreas podem ser refletidos indiretamente pelo comprometimento

Endereço para correspondência:

Eanes Delgado Barros Pereira. Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP 60020-181, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel./Fax: 55 85 3366-8054. E-mail: eanes@fortalnet.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

da função pulmonar.⁽⁶⁾ Guan et al.⁽⁷⁾ relataram que um grupo de 144 pacientes com bronquiectasias e isolados de *P. aeruginosa* ou infecção pela bactéria apresentou resultados espirométricos piores. Um estudo recente com 186 pacientes acompanhados em um centro terciário de referência para o tratamento de bronquiectasias em Portugal relatou pior função pulmonar em pacientes com infecção bacteriana crônica do que naqueles sem esse tipo de infecção.⁽⁸⁾

A maioria dos estudos sobre o tema abordou a diversidade de isolados de microrganismos potencialmente patogênicos (MPP).^(9,10) Em pacientes com bronquiectasias, os poucos dados disponíveis baseiam-se principalmente na infecção por *P. aeruginosa*.⁽¹¹⁾ Não se sabe o suficiente sobre a infecção por *P. aeruginosa*, suas associações e métodos clínicos úteis para distinguir *P. aeruginosa* de outros MPP.

Em virtude da importância de identificar pacientes com bronquiectasias potencialmente infectados por *P. aeruginosa*, foram elaborados novos escores de gravidade, tais como o FACED (FEV₁, Age, Chronic colonization with *P. aeruginosa*, Extent [of CT findings], and Dyspnea), que avalia o VEF₁, idade, colonização crônica por *P. aeruginosa*, extensão dos achados tomográficos e dispneia.⁽¹²⁾

Com base na hipótese de que pacientes infectados por *P. aeruginosa* formam um grupo distinto dentro do grupo de pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de isolamento de *P. aeruginosa* e infecção pela bactéria em pacientes ambulatoriais com bronquiectasias. Além disso, havia a expectativa de que resultados positivos pudessem estar relacionados com fatores como marcadores inflamatórios e cor do escarro, bem como com parâmetros clínicos, radiológicos e de função pulmonar.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com um grupo de pacientes adultos com bronquiectasias não fibrocísticas, selecionados consecutivamente em um ambulatório de um hospital terciário entre março de 2018 e outubro de 2019. O diagnóstico de bronquiectasia baseou-se na TCAR de tórax realizada nos 12 meses anteriores. Para que pudessem participar do estudo, os pacientes não podiam apresentar exacerbações durante quatro semanas. Foi considerada exacerbação a presença ou piora de três ou mais dos seguintes sintomas-chave durante pelo menos 48 h: tosse, escarro com volume/consistência elevados, escarro purulento, falta de ar, intolerância ao exercício, fadiga, mal-estar e hemoptise.⁽²⁾ O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 1.844.662). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram coletados os seguintes dados: dados demográficos; histórico de infecções respiratórias na infância (coqueluche, pneumonia e sarampo); histórico de tuberculose pulmonar; diagnóstico

de asma, DPOC, doenças do tecido conjuntivo e deficiências imunológicas; tabagismo; histórico de uso prolongado de azitromicina; tratamento no momento da última avaliação em fase clinicamente estável. Os participantes foram avaliados quanto à percepção da dispneia (pontuação na escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*), purulência/cor do escarro (cartela de cores do escarro),⁽⁵⁾ gravidade das bronquiectasias (escore FACED)⁽¹²⁾ e função pulmonar (espirometria). A avaliação clínica foi realizada pelo médico assistente. Os níveis séricos de fibrinogênio também foram medidos e compilados.

Foram coletadas amostras de escarro espontâneo de todos os pacientes na manhã da consulta clínica. As amostras com coloração de Gram mostrando ≥ 25 leucócitos/campo e ≤ 10 células epiteliais/campo (aumento: 100 $\times$) foram consideradas amostras de escarro válidas e processadas para cultura qualitativa de bactérias (inclusive BAAR) e fungos. Todas as amostras microbiológicas foram semeadas em ágar sangue, ágar chocolate, ágar Wilkins-Chalgren, meio de Löwenstein-Jensen e ágar Sabouraud. Além disso, foram preparados esfregaços para coloração de Ziehl-Neelsen. As culturas foram avaliadas quanto ao crescimento após 48 h. As culturas bacterianas negativas foram descartadas após 5 dias, as culturas fúngicas negativas foram descartadas após quatro semanas, e as culturas negativas em meio de Löwenstein-Jensen foram descartadas após seis semanas. Calculava-se a carga bacteriana/fúngica ($\times 10^5$ UFC/mL) quando se isolava um MPP. Com base nos resultados da cultura, os pacientes foram divididos nos seguintes grupos: PA (*P. aeruginosa*), MPP (que não *P. aeruginosa*) e não MPP. A cartela de cores do escarro⁽⁵⁾ foi mostrada aos pacientes para que pudessem identificar a cor de seu escarro entre as três típicas: claro (mucoide), amarelo-claro/verde-claro (mucopurulento) e amarelo-escuro/verde-escuro (purulento).⁽⁵⁾

A TCAR foi avaliada quanto ao número de lobos envolvidos (a língua foi considerada um lobo separado) e o tipo mais comum de dilatação brônquica (cilíndrica, varicosa ou cística).⁽¹³⁾

A espirometria foi realizada com um espirômetro eletrônico (WinDX; Creative BioMedics Inc., San Clemente, CA, EUA) em conformidade com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*,⁽¹⁴⁾ e os resultados de VEF₁ e CVF foram coletados e analisados.

A capacidade de exercício foi avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos, que mede a distância que um participante é capaz de percorrer em um corredor plano de 30 m em seis minutos.⁽¹⁵⁾ Os pacientes, sob supervisão direta de um dos pesquisadores, foram orientados a caminhar o mais rápido possível de uma ponta a outra do corredor, tantas vezes quanto possível, dentro do tempo estabelecido. Todos os pacientes realizaram dois testes, com intervalo mínimo de 30 min, e o melhor resultado foi registrado.

O escore FACED já foi usado para avaliar a gravidade da bronquiectasia.⁽¹²⁾ Conforme mencionado

anteriormente, o escore incorpora cinco variáveis dicotômicas, e os pontos de cada variável são somados para que se obtenha a pontuação total, que pode variar de 0 a 7 pontos. A pontuação total classifica a bronquiectasia em três níveis de gravidade: leve (0-2 pontos), moderada (3-4 pontos) e grave (5-7 pontos). O escore FACED já foi validado para uso no Brasil.⁽¹⁶⁾

Tamanho da amostra

Um estudo anterior mostrou que a prevalência de *P. aeruginosa* e de outros microrganismos em pacientes com bronquiectasia foi de 15% e 40%, respectivamente.⁽¹⁷⁾ Para a análise de regressão logística multivariada, a variável dependente foi dicotomizada: grupo PA e grupo não PA (isto é, grupo MPP + grupo não MPP), presumindo-se que as taxas desses grupos seriam de 15% e 40%, respectivamente. Com $\alpha < 0,05$ e $\beta < 0,20$, seriam necessários pelo menos 57 participantes para um braço.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa, ao passo que as variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão, quando apropriado.

A ANOVA de uma via foi usada para comparar as médias dos três grupos individualmente, e foi seguida de análise *post hoc* com correção de Bonferroni para esclarecer as diferenças entre os pares de grupos (PA vs. MPP; PA vs. não MPP e MPP vs. não MPP). Para comparar as proporções, o teste do qui-quadrado com análise *post hoc* para comparações pareadas foi usado com valor de p ajustado pela correção de Bonferroni.⁽¹⁸⁾ Conforme mencionado anteriormente, a variável dependente foi dicotomizada: grupo PA e grupo não PA. Os fatores independentes selecionados para a análise multivariada

foram aqueles considerados clinicamente relevantes ou possíveis fatores de confusão para a identificação de isolados de PA: sexo (feminino); CVF ($< 80\%$ do valor previsto); cor do escarro⁽⁵⁾ (purulento); fibrinogênio sérico (> 400 mg/dL) e pontuação total no FACED⁽¹²⁾ (≥ 5). A multicolinearidade foi avaliada pelo fator de inflação da variância (FIV); um FIV $< 2,5$ significou a exclusão de qualquer interação significativa.⁽¹⁹⁾ Os resultados foram relatados em forma de OR e IC95%. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

O fluxograma de recrutamento de pacientes é apresentado na Figura 1. Um total de 122 pacientes consecutivos com bronquiectasias não fibrocísticas foram inicialmente incluídos no estudo. Destes, 10 não preencheram os critérios de inclusão e foram excluídos. Portanto, a amostra consistiu em 112 pacientes.

A Tabela 1 mostra que 77 pacientes (68%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de $51,7 \pm 17,4$ anos. Pela pontuação no FACED, 83% dos pacientes apresentavam doença leve a moderada. Predominou o escarro mucopurulento/purulento ($n = 77$; 68%). Dos 77 pacientes com escarro mucopurulento/purulento, 70 (62% da amostra) foram submetidos a tratamento prolongado com azitromicina (500 mg, três vezes/semana).

A etiologia das bronquiectasias foi determinada por meio da análise dos prontuários médicos clínicos. Uma etiologia subjacente foi identificada em 65% dos pacientes. Em 35% dos pacientes, não se estabeleceu nenhuma causa (bronquiectasias idiopáticas). As demais

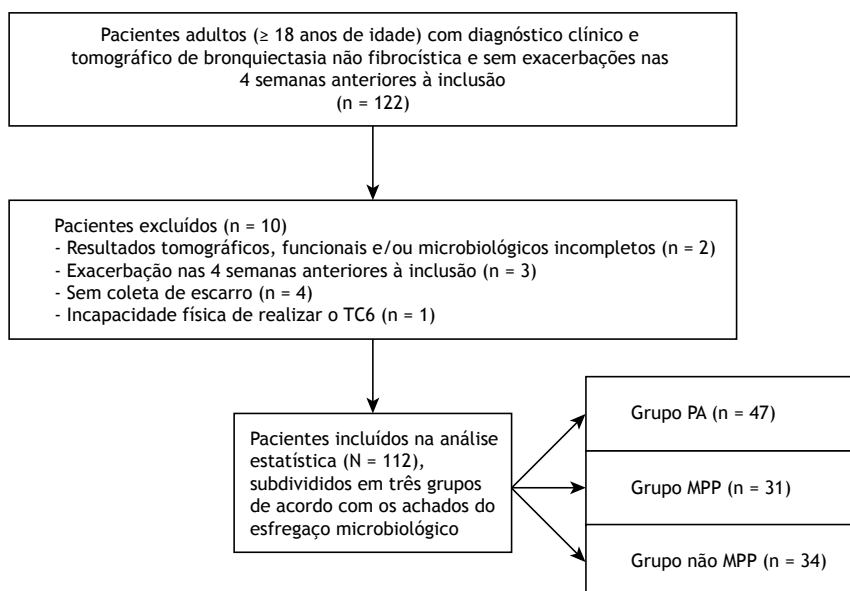


Figura 1. Fluxograma de recrutamento de pacientes. TC6: teste de caminhada de seis minutos; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; e MPP: microrganismos potencialmente patogênicos (que não *P. aeruginosa*).

Tabela 1. Características dos pacientes.^a

Variável	(N = 112)
Sexo	
Feminino	77 (68)
Masculino	35 (31)
Idade, anos	51,7 ± 17,4
Tabagismo	
Nunca fumou	81 (73)
Ex-fumante	31 (27)
IMC, kg/m ²	22,5 ± 4,5
Escore FACED	3 [1-4]
Gravidade da doença (escore FACED)	
Leve	60 (53)
Moderada	34 (30)
Grave	18 (16)
Exacerbações no último ano	
0	40 (35)
1-2	54 (48)
> 3	18 (16)
Hospitalizações no último ano	
Sim	19 (17)
Não	93 (83)
VEF ₁ , % do previsto	60,4 ± 21,8
CVF, % do previsto	69,9 ± 18,5
VEF ₁ /CVF	71,1 ± 15,0
DTC6, m	468,8 ± 87,9
Fibrinogênio, mg/dL	396,1 ± 76,3
Pontuação na mMRC	
0-1	45 (40)
≥ 2	67 (60)
Número de lobos envolvidos	
< 2	8 (7)
≥ 2	104 (93)
Grupo	
PA	47 (42)
MPP	31 (27)
Não MPP	34 (30)
Classificação do escarro conforme a cor	
Mucoide	35 (31)
Mucopurulento	31 (27)
Purulento	46 (41)
Tratamento prolongado com azitromicina	70 (62)

FACED: FEV₁, Age, chronic Colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, Extent (of CT findings), and Dyspnea (VEF₁, idade, colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, extensão dos achados tomográficos e dispneia); DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; mMRC: (escala) modificada do Medical Research Council; PA: *P. aeruginosa*; e MPP: microrganismos potencialmente patogênicos (que não *P. aeruginosa*). ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

etiologias foram bronquiectasias pós-tuberculose (em 30%), bronquiectasias pós-infecção (em 5%), síndrome de Kartagener (em 8%) e outras etiologias (em 22%).

A Tabela 2 apresenta os microrganismos identificados no escarro dos pacientes. A Tabela 3 mostra a

comparação entre os grupos (PA, MPP e não MPP) quanto às variáveis selecionadas. Foram observadas diferenças significativas quanto às seguintes variáveis: fibrinogênio sérico, que foi maior no grupo PA que no grupo MPP (425,4 ± 78,3 mg/dL vs. 380,5 ± 72,2 mg/dL; p = 0,04) e no grupo não MPP (425,4 ± 78,3 mg/dL vs. 357,4 ± 75,5 mg/dL; p = 0,001); CVF em % do previsto, que foi menor no grupo PA que no grupo MPP (64,3% ± 16,5% vs. 75,9% ± 14,7%; p = 0,02); proporção de pacientes com escarro purulento, que foi maior no grupo PA que no grupo MPP (66,0% vs. 32,3%; p = 0,003) e no grupo não MPP (66,0% vs. 14,7%; p < 0,001); bronquiectasia grave, que foi maior no grupo PA que no grupo não MPP (29,8% vs. 2,9%; p = 0,002); tratamento prolongado com azitromicina, que foi mais comum no grupo PA que no grupo não MPP (80,9% vs. 41,2%; p < 0,001).

A análise de regressão logística multivariada foi realizada para determinar os fatores relacionados com isolados de *P. aeruginosa* (Tabela 4). As variáveis independentes foram sexo, pontuação no FACED, fibrinogênio sérico, CVF% e classificação do escarro conforme a cor. Todos os fatores apresentaram FIV < 2,0. Os fatores independentes relacionados com o isolamento de *P. aeruginosa* foram fibrinogênio > 400 mg/dL (OR = 3,00; IC95%: 1,10-7,77) e escarro purulento (OR = 4,33; IC95%: 1,60-11,38).

DISCUSSÃO

O presente estudo transversal mostrou que, em pacientes com bronquiectasia estável, 47 (42%) apresentavam *P. aeruginosa* nas vias aéreas. A taxa de isolados de *P. aeruginosa* foi significativamente maior do que a de *H. influenzae*, o que corrobora os achados de Guan et al.⁽⁷⁾ A análise de regressão logística multivariada revelou que níveis elevados de fibrinogênio sérico e escarro purulento apresentavam relação com o isolamento de *P. aeruginosa*. Gostaríamos de enfatizar que o uso da cartela de cores do escarro por Murray et al.⁽⁵⁾ forneceu novas evidências a respeito dessa maneira rápida e prática de prever a presença de *P. aeruginosa* nas vias aéreas e distingui-la de outros estados microbiológicos. Essa ferramenta útil indica a gravidade da inflamação, destruição das vias aéreas e atividade enzimática proteolítica/presença de doença neutrofílica das vias aéreas, como bronquiectasia não fibrocística, bem como DPOC ou asma.⁽²⁰⁻²²⁾

A correlação entre a cor do escarro e culturas positivas não está muito clara; há relatos de relações positivas e negativas.⁽²²⁻²⁴⁾ Uma meta-análise recente⁽²⁵⁾ de seis estudos sobre coloração do escarro e culturas positivas em pacientes com DPOC mostrou que é menos provável que ocorra o isolamento de bactérias no escarro quando este é classificado em mucoide. Mais pacientes com escarro purulento apresentaram colonização bacteriana do que pacientes com escarro mucopurulento ou mucoide.

Observamos uma relação entre a presença de resposta inflamatória sistêmica (evidenciada por níveis

elevados de fibrinogênio circulante) e o isolamento de *P. aeruginosa*. Os níveis de fibrinogênio foram maiores no grupo PA que nos grupos MPP e não MPP, o que

pode explicar o papel da *P. aeruginosa* na inflamação sistêmica. Estudos anteriores revelaram que vias aéreas que abrigam *P. aeruginosa* apresentam inflamação significativamente maior.^(7,26-29)

Tabela 2. Microrganismos isolados em amostras de escarro de pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas (N = 112).

Isolado	n
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47
Cepa não mucoide	28
Cepa mucoide	19
<i>Haemophilus influenzae</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a metilicina	1
Outros MPP ^a	7
Não MPP	34

MPP: microrganismos potencialmente patogênicos.

^a*Achromobacter xylosoxidans* (n = 2); *Aspergillus* sp. (n = 3); *Candida albicans* (n = 1); e *Mycobacterium tuberculosis* (n = 1).

Menéndez et al.⁽²⁹⁾ realizaram um estudo observacional prospectivo e observaram aumentos progressivos dos níveis de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e PCR em pacientes hospitalizados com bronquiectasias nos quais *P. aeruginosa* foi isolada durante as fases aguda e crônica das exacerbações. O nível de inflamação sistêmica permaneceu alto após a fase aguda. Jin et al.⁽³⁰⁾ observaram que marcadores inflamatórios sistêmicos, incluindo PCR e fibrinogênio, estavam significativamente elevados em pacientes com DPOC com bronquiectasias. O uso de outros marcadores inflamatórios é necessário para detectar a gravidade da inflamação de modo a melhorar o tratamento oferecido a pacientes com bronquiectasias. Decidimos medir os níveis séricos de fibrinogênio porque o fibrinogênio sérico é um biomarcador cuja medida está disponível na rotina da prática clínica.

Tabela 3. Comparações entre os grupos formados de acordo com o estado microbiológico dos pacientes.

Variável	PA (n = 47)	Grupo MPP (n = 31)	Não MPP (n = 34)	p
Idade, anos*	52,6 ± 19,0	53,8 ± 16,5	48,5 ± 16,0	0,430
Sexo feminino*	32 (68,0)	19 (61,3)	26 (23,4)	0,400
IMC, kg/m ^{2†}	22,7 ± 5,0	21,9 ± 3,9	22,9 ± 4,5	0,650
Gravidade da doença (escore FACED) [‡]				
Leve/moderada	33 (70,0)	28 (90,3)	33 (97,1)	0,003
Grave	14 (29,8) [‡]	3 (9,7)	1 (2,9)	
Número de lobos envolvidos				
< 2	3 (6,4)	3 (9,7)	2 (5,9)	0,810
≥ 2	44 (93,6)	28 (90,3)	32 (94,1)	
Fibrinogênio sérico, mg/dL*	425,4 ± 78,3 ^{§,5}	380,5 ± 72,2	357,4 ± 75,5	0,001
VEF ₁ , % do previsto*	55,1 ± 18,9	63,7 ± 21,8	62 ± 25,3	0,180
CVF, % do previsto*	64,3 ± 16,5 [‡]	75,9 ± 14,7	69,5 ± 22,7	0,020
DTC6, m*	457,5 ± 98,8	459,1 ± 85,8	493 ± 87,5	0,180
Pontuação na mMRC (dispneia)				
0-1	15 (31,9)	15 (48,4)	15 (44,1)	0,290
≥ 2	32 (68,1)	16 (51,6)	19 (55,9)	
Classificação do escarro conforme a cor [‡]				
Mucoide/mucopurulento	16 (34,0)	21 (67,7)	29 (85,3)	0,001
Purulento	31 (66,0) ^{§,5}	10 (32,0)	5 (14,7)	
Exacerbações no último ano				
0-2	35 (74,5)	29 (93,5)	30 (88,2)	0,050
3-4	12 (25,5)	2 (6,5)	4 (11,8)	
Hospitalizações no último ano				
Sim	10 (21,3)	4 (12,2)	5 (14,7)	0,500
Não	37 (78,7)	27 (87,1)	29 (85,3)	
Tratamento prolongado com azitromicina	38 (80,9) [‡]	18 (58,1)	14 (41,2)	0,001

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MPP: microrganismos potencialmente patogênicos (que não *P. aeruginosa*); FACED: FEV₁, Age, chronic Colonization by *P. aeruginosa*, Extent (of CT findings), and Dyspnea (VEF₁, idade, colonização crônica por *P. aeruginosa*, extensão dos achados tomográficos e dispneia); DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e mMRC: (escala) modificada do Medical Research Council. *ANOVA com correção de Bonferroni. [‡]Teste do qui-quadrado e análise *post hoc* para comparações pareadas. [§]PA vs. não MPP (p < 0,05).

⁵PA vs. MPP (p < 0,05).

Tabela 4. Análise de regressão logística multivariada de fatores relacionados com o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro de pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas.

Fator	OR	IC95%	p
Escarro purulento	4,33	1,60-11,38	0,003
Fibrinogênio >400 mg/dL	3,00	1,10-7,77	0,020
Sexo feminino	0,98	0,34-2,78	0,970
Doença grave	2,42	0,61-9,60	0,200
CVF < 80% do previsto	2,32	0,82-6,50	0,110

Ergan Arsava & Cöplü⁽³¹⁾ estudaram 50 pacientes com bronquiectasia estável e constataram que os níveis de fibrinogênio e PCR foram maiores naqueles com colonização das vias aéreas do que naqueles sem. Em um subgrupo de pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, os níveis de fibrinogênio e PCR foram ainda mais elevados do que nos demais.

Em nosso estudo, a presença de *P. aeruginosa* nas vias aéreas dos pacientes relacionou-se com CVF reduzida. Isso pode ser explicado pelos efeitos da *P. aeruginosa* na inflamação e destruição das vias aéreas. Estudos mostram que quando *P. aeruginosa* ou *H. influenzae* dominam o microbioma de pacientes com bronquiectasias, sua função pulmonar diminui significativamente.^(10,32)

A frequência de exacerbações e hospitalizações no ano anterior em nossos pacientes com *P. aeruginosa* não foi estatisticamente significativa. Isso pode ser explicado pelo uso prolongado de azitromicina por esses pacientes. Um ensaio clínico realizado por Richardson et al.⁽³²⁾ demonstrou uma redução significativa do número de exacerbações em pacientes tratados com eritromicina em comparação com aqueles tratados com placebo. Uma meta-análise de nove estudos (530 pacientes) demonstrou que o uso de macrolídeos reduziu o número de pacientes com exacerbações e o número de exacerbações por paciente.⁽³³⁾ É provável que tenha havido uma relação entre o pequeno número de hospitalizações e o pequeno número de exacerbações em nosso estudo.

A doença mais grave, medida pela pontuação obtida no FACED, relacionou-se com o isolamento de *P.*

aeruginosa. Isso é esperado porque o FACED mede a colonização por *P. aeruginosa*, enfatizando a importância da infecção crônica na gravidade da bronquiectasia.⁽¹²⁾

Não observamos relação entre o número de lobos afetados na TC e o isolamento de *P. aeruginosa*. Portanto, não podemos nem negar nem confirmar que a presença de *P. aeruginosa* seja um fator relacionado com maior dano estrutural radiológico nesses pacientes.

As limitações do presente estudo são as seguintes: i) a amostra foi pequena, mas conseguimos identificar variáveis com plausibilidade biológica; ii) os pacientes foram recrutados em um centro de referência, o que dificulta a extrapolação de nossos resultados para outras realidades; iii) o período de acompanhamento foi curto, e não foram usados métodos moleculares para compreender o papel que cada microrganismo desempenha na progressão da doença; iv) o desenho transversal observacional torna difícil estabelecer a ordem temporal e a direção causal.

O presente estudo é relevante porque podemos pressupor que um método clínico útil como a cartela de cores do escarro⁽⁵⁾ é capaz de prever a infecção das vias aéreas por *P. aeruginosa*. Identificar a cor do escarro e sua relação com manifestações clínicas de infecção pode ser uma estratégia útil para que os clínicos gerenciem esses pacientes enquanto aguardam os resultados formais da microbiologia do escarro. Além disso, o uso do fibrinogênio sérico como marcador é um método simples e confiável para identificar pacientes infectados e, portanto, deveria fazer parte da prática clínica rotineira. Estudos longitudinais multicêntricos maiores são necessários para melhorar a caracterização de outros MPP e seu impacto clínico individual.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

IL e AA: desenho do estudo; coleta de dados; pesquisa bibliográfica; aprovação da versão final. MRF: desenho do estudo; coleta de dados; pesquisa bibliográfica; redação do manuscrito; aprovação da versão final. FL: redação do manuscrito; aprovação da versão final. EDBP: desenho do estudo; redação do manuscrito; revisão final; aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Henkle E, Chan B, Curtis JR, Aksamit TR, Daley CL, Winthrop KL. Characteristics and Health-care Utilization History of Patients With Bronchiectasis in US Medicare Enrollees With Prescription Drug Plans, 2006 to 2014. *Chest*. 2018;154(6):1311-1320. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.014>
- Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20190122. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
- O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134(4):815-823. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0776>
- Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57(1):15-19. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.1.15>
- Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(2):361-364. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163208>
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132(5):1565-1572. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0490>
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Effect of airway *Pseudomonas aeruginosa* isolation and infection on steady-state bronchiectasis in Guangzhou, China. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):625-636.
- Amorim A, Meira L, Redondo M, Ribeiro M, Castro R, Rodrigues M, et al. Chronic Bacterial Infection Prevalence, Risk Factors, and Characteristics: A Bronchiectasis Population-Based Prospective Study. *J Clin Med*. 2019;8(3):315. <https://doi.org/10.3390/jcm8030315>
- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(8):1633-1638. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.03.009>

10. Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML, et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax*. 2013;68(8):731-737. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203105>
11. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1602-1611. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-333OC>
12. de la Rosa Carrillo D, Athanazio R, Girón Moreno RM, Máiz Carro L, Oliveira C, de Gracia J, et al. The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00139-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00139-2017>
13. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón RM, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357-1367. <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
14. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
16. Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, et al. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0417-3>
17. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2019 Dec;7(12):e1621]. *Lancet Glob Health*. 2019;7(9):e1269-e1279. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30445-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30445-0)
18. MacDonald PL, Gardner RC. Type I Error Rate Comparisons of Post Hoc Procedures for I j Chi-Square Tables. *Educ Psychol Meas*. 2000;60(5):735-754. doi:10.1177/00131640021970871 <https://doi.org/10.1177/00131640021970871>
19. Allison PD, editor. Logistic Regression Using the SAS System: Theory and Application. New York: John Wiley & Sons; 2001
20. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1354-1360. <https://doi.org/10.1183/09031936.00042111>
21. Pabreja K, Gibson P, Lochrin AJ, Wood L, Baines KJ, Simpson JL. Sputum colour can identify patients with neutrophilic inflammation in asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000236. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000236>
22. Goeminne PC, Vandooren J, Moelants EA, Decraene A, Rabaey E, Pauwels A, et al. The Sputum Colour Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis. *Respirology*. 2014;19(2):203-210. <https://doi.org/10.1111/resp.12219>
23. Bruske-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, Telgen MC, van der Palen J, Hendrix MG, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2009;103(4):601-606. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.012>
24. Chalmers JD, Finch S. Sputum colour in non-CF bronchiectasis: the original neutrophil biomarker. *Respirology*. 2014;19(2):153-154. <https://doi.org/10.1111/resp.12228>
25. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD*. 2020;17(3):311-317. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1766433>
26. Hartl D, Griesse M, Kappler M, Zissel G, Reinhardt D, Rebhan C, et al. Pulmonary T(H)2 response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):204-211. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.023>
27. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):657-665. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0487OC>
28. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1113-1122. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2015>
29. Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Reyes S, Montull B, Fedec L, et al. Systemic Inflammation during and after Bronchiectasis Exacerbations: Impact of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Med*. 2020;9(8):2631. <https://doi.org/10.3390/jcm9082631>
30. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4219. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004219>
31. Ergen Arsava B, Cöplü L. Does airway colonization cause systemic inflammation in bronchiectasis?. *Tuberk Toraks*. 2011;59(4):340-347. <https://doi.org/10.5578/tt.2934>
32. Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, Chalmers JD. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190048. <https://doi.org/10.1183/16000617.0048-2019>
33. Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhou X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014;19(3):321-329. <https://doi.org/10.1111/resp.12233>



Versão brasileira do *Clinical COPD Questionnaire*, aplicado por meio de entrevista: propriedades de medida de confiabilidade e validade

Alexânia de Rê^{1,2}, Fernanda Rodrigues Fonseca^{1,2}, Ana Paula Queiroz^{1,2}, Cardine Martins dos Reis¹, Marina Mônica Bahl¹, Janwillem Kocks^{3,4,5}, Thys van der Molen⁶, Rosemeri Maurici^{1,2,7,8}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
2. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
3. General Practitioners Research Institute, Groningen, The Netherlands.
4. University of Groningen, University Medical Center Groningen, GRIAC Research Institute, Groningen, The Netherlands.
5. Observational and Pragmatic Research Institute, Singapore.
6. Department of General Practice, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands.
7. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
8. Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

Recebido: 25 julho 2020.

Aprovado: 6 fevereiro 2021.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

INTRODUÇÃO

As avaliações do impacto da doença e da estabilidade clínica em pacientes com DPOC devem ajudar os médicos a tomar decisões terapêuticas.⁽¹⁾ Medidas de desfechos relatados pelo paciente (PROMs, do inglês *patient-reported outcome measures*), como o *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) e o *COPD Assessment Test* (CAT), são úteis para a avaliação transversal do impacto da doença e para a avaliação longitudinal da estabilidade clínica.⁽¹⁾ De acordo com as recomendações da GOLD, o CCQ e o CAT são PROMs abrangentes e adequadas para a avaliação de sintomas em pacientes com DPOC.⁽²⁾

A maioria dos pacientes com DPOC prefere o CCQ ao CAT, pois o CCQ incorpora mais detalhes sobre problemas respiratórios diários do que o CAT e, portanto, reflete melhor seu estado de saúde. Alguns pacientes ressaltam

também que o CCQ apresenta um sistema de opções de resposta que é mais fácil de entender em comparação com o do CAT.⁽³⁾ Além disso, o *International Primary Care Respiratory Group*⁽⁴⁾ elegeu o CCQ como a melhor PROM para avaliar pacientes com DPOC na atenção primária. O CCQ foi a única PROM que recebeu nota máxima na pesquisa.

A seleção de uma PROM adequada para a avaliação do estado de saúde deve ser baseada na qualidade de suas propriedades de medida — uma PROM deve ser confiável e válida. Existem inúmeras PROMs que podem ser utilizadas para medir o estado de saúde. No entanto, uma seleção criteriosa é de extrema importância para evitar o risco de resultados imprecisos ou tendenciosos, os quais podem levar a conclusões errôneas.⁽⁵⁾ As propriedades de medida podem diferir entre populações e, portanto,

RESUMO

Objetivo: Testar a confiabilidade, validade e interpretabilidade da versão brasileira do *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) em pacientes com DPOC. **Métodos:** Cinquenta pacientes com DPOC preencheram o CCQ por meio de entrevista em duas ocasiões. Na primeira visita, o CCQ foi aplicado duas vezes, por dois avaliadores, com intervalo de aproximadamente 10 min; os pacientes também foram submetidos a espirometria e aplicação do *COPD Assessment Test*, da escala modificada do *Medical Research Council* e do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Na segunda visita (1-2 semanas depois), o CCQ foi reaplicado. Testamos a hipótese de que a pontuação total no CCQ se correlacionaria positivamente com a pontuação total e a pontuação nos domínios do SGRQ ($r \geq 0,5$). **Resultados:** Dos 50 pacientes, 30 (60%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 66 ± 8 anos, e a média do VEF₁ foi de $44,7 \pm 17,9\%$ do valor previsto. Para todos os itens do CCQ, o coeficiente alfa de Cronbach (IC95%) foi de 0,93 (0,91-0,96). Para analisar a confiabilidade interavaliadores e teste-reteste do CCQ, calculamos o coeficiente de correlação intraclasse de duas vias modelo de efeitos mistos para medidas únicas (0,97 [IC95%: 0,95-0,98] e 0,92 [IC95%: 0,86-0,95], respectivamente); erro-padrão de medida do tipo concordância (0,65 para ambas); a mínima mudança detectável individual (1,81 e 1,80, respectivamente) e no grupo (0,26 e 0,25, respectivamente); e os limites de concordância (-0,58 a 0,82 e -1,14 a 1,33, respectivamente). A pontuação total no CCQ correlacionou-se positivamente com todas as pontuações no SGRQ ($r \geq 0,70$ para todas). **Conclusões:** A versão brasileira do CCQ apresentou erro de medida indeterminado, assim como a confiabilidade interavaliadores/teste-reteste e validade de construto satisfatórias.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Nível de saúde; Medidas de resultados relatados pelo paciente; Estudo de validação.

Endereço para correspondência:

Alexânia de Rê. Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas, Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Campus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n, Trindade, CEP 88036-800, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel./Fax: 55 48 3234-7711. E-mail: alexania_dere@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Alexânia de Rê foi bolsista de mestrado e Fernanda Rodrigues Fonseca foi bolsista de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Rosemeri Maurici é bolsista de produtividade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

devem ser testadas e consideradas adequadas para a população específica a ser avaliada.⁽⁶⁾

O CCQ foi desenvolvido por van der Molen et al.⁽⁷⁾ em 2003 com o objetivo de promover a avaliação do controle clínico em pacientes com DPOC. Os domínios selecionados como os mais importantes para o controle clínico foram estado funcional, sintomas e estado mental.⁽⁷⁾ Uma versão em português do CCQ para uso no Brasil está disponível no site do CCQ, mas suas propriedades de medida ainda não foram investigadas. O presente estudo objetivou analisar a consistência interna, confiabilidade, erro de medida e validade de construto, assim como os efeitos de piso e teto, da versão brasileira do CCQ, quando aplicada por meio de entrevista, em pacientes com DPOC.

MÉTODOS

Seleção de pacientes

Pacientes encaminhados a um ambulatório público especializado em DPOC foram convidados a participar do estudo. Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter diagnóstico confirmado de DPOC, ter idade ≥ 40 anos, ser fumante ou ex-fumante, não apresentar outra comorbidade (como doenças cardiovasculares, neurológicas, ortopédicas, reumáticas ou respiratórias além da DPOC) que tivesse impacto negativo nas atividades da vida diária, e apresentar pontuação ≥ 25 (indivíduos alfabetizados) ou ≥ 19 (analfabetos) no Miniexame do Estado Mental.⁽⁸⁾ Os critérios de exclusão foram apresentar alterações na estabilidade clínica ou no impacto da doença no mês anterior ao estudo ou durante a coleta de dados, avaliadas por meio de perguntas fechadas, e não participar das avaliações do estudo. Todos os pacientes que aceitaram participar assinaram um termo de consentimento informado. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE n. 33299214.8.0000.0121).

Desenho do estudo

O estudo foi realizado em um ambulatório público especializado em DPOC em duas visitas no período da manhã entre 2017 e 2019. As PROMs selecionadas — CAT, CCQ, escala modificada *Medical Research Council* (mMRC) e *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) — foram aplicadas por meio de entrevistas em razão da baixa escolaridade de parte da amostra. As PROMs foram aplicadas em uma sala separada, com a presença apenas do paciente e do avaliador. Os avaliadores apenas leram as instruções e itens da PROM e anotaram as escolhas dos pacientes. Os avaliadores são fisioterapeutas com experiência na avaliação do estado de saúde em pacientes com DPOC. Na primeira visita, foi realizada espirometria, e foram aplicados o CAT, a escala do mMRC e o SGRQ. Além disso, o CCQ foi aplicado primeiro pelo avaliador 1 e então, após aproximadamente 10 min, pelo avaliador 2, para análise da confiabilidade interavaliadores. Na segunda visita, após uma a duas semanas, o CCQ foi

reaplicado pelo avaliador 1 para análise da confiabilidade teste-reteste.⁽⁹⁾

Avaliações

A função pulmonar foi avaliada segundo os padrões recomendados pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*⁽¹⁰⁾ utilizando um espirômetro (KoKo Sx 1000; nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA). Os valores de referência para variáveis espirométricas pós-broncodilatador foram os estabelecidos por Pereira et al.⁽¹¹⁾ A gravidade da limitação do fluxo aéreo foi baseada no VEF₁ e classificada como GOLD I, II, III ou IV.⁽¹²⁾

As pontuações no CAT⁽¹³⁾ e na escala mMRC,⁽¹⁴⁾ assim como o número de exacerbações nos últimos 12 meses, independentemente das internações hospitalares, foram utilizadas para classificar o impacto da DPOC no estado de saúde e o risco de futuros eventos como GOLD A, B, C ou D.⁽¹²⁾

O SGRQ⁽¹⁵⁾ foi utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde. O questionário é composto por 76 itens distribuídos em três domínios (sintomas, atividade e impacto psicossocial). A pontuação total varia de 0 a 100, sendo que pontuações mais altas significam pior qualidade de vida.

O CCQ⁽⁷⁾ foi utilizado para avaliar o controle clínico. É composto por 10 itens distribuídos em três domínios (sintomas, estado mental e estado funcional). A pontuação total e a pontuação nos domínios variam de 0 a 6, sendo que pontuações mais altas significam pior controle.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi analisada por meio do teste de Shapiro-Wilk. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. A consistência interna dos itens do CCQ foi analisada por meio do coeficiente alfa de Cronbach (α) e do respectivo IC95%.⁽¹⁶⁾ Para comparar as pontuações entre os avaliadores e entre o teste e reteste, utilizou-se o teste t de Student ou o teste de Wilcoxon, de acordo com a normalidade dos dados. A confiabilidade interavaliadores e teste-reteste das pontuações no CCQ foram analisadas por meio do coeficiente de correlação intraclasse de duas vias/modelo de efeitos mistos para medidas únicas (CCI_{3,1}) e o do respectivo IC95%.⁽¹⁷⁾ Para as análises de confiabilidade interavaliadores, confiabilidade teste-reteste e erro-padrão de medida do tipo concordância (EPM_{concordância}), calculamos a mínima mudança detectável individual (MMD_{individual}) e no grupo (MMD_{grupo}) e os limites de concordância (LC).⁽⁹⁾ Para visualizar a pontuação total e a concordância entre as medidas do CCQ, foram utilizadas disposições gráficas de Bland-Altman.⁽¹⁸⁾ Para analisar a validade de construto, as seguintes hipóteses foram utilizadas: a pontuação total no CCQ se correlacionaria com a pontuação total e a pontuação nos domínios do SGRQ, e o coeficiente de correlação (r) seria $\geq 0,5$. A proporção de ocorrência da pontuação mínima e máxima no CCQ foi utilizada para analisar os efeitos de piso e teto, respectivamente, que foram classificados como ausentes ou presentes.⁽⁹⁾

RESULTADOS

Cinquenta pacientes com DPOC foram incluídos no estudo. As características gerais da amostra são descritas na Tabela 1.

A mediana do tempo de aplicação do CCQ por meio de entrevista foi de 2,76 min (2,38-3,38 min). Na análise

Tabela 1. Características gerais da amostra.^a

Variáveis	(N = 50)
Sexo masculino	30 (60)
Idade, anos	66 ± 8
IMC, kg/m ²	24,7 ± 4,7
Carga tabágica, anos-maço	50 [23-73]
Função pulmonar	
VEF ₁ /CVF	0,53 [0,44-0,61]
VEF ₁ , L	1,15 [0,80-1,69]
VEF ₁ , % do previsto	44,7 ± 17,9
CVF, L	2,14 [1,69-2,80]
CVF, % do previsto	66,2 [54,0-75,5]
GOLD, gravidade	
I	1 (2)
II	17 (34)
III	21 (42)
IV	11 (22)
GOLD, classificação	
A	12 (24)
B	19 (38)
C	0 (0)
D	19 (38)
Pontuação no CAT	18 ± 10
Pontuação na escala mMRC	1 [1-4]
Pontuação no SGRQ	
Total	38,3 [18,0-67,8]
Sintomas	44,6 ± 22,9
Atividade	51,5 [25,1-85,1]
Impacto psicossocial	28,9 [14,4-55,8]

CAT: *COPD Assessment Test*; mMRC: modificada do *Medical Research Council*; e SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*. ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

de consistência interna, os valores de α (IC95%) para todos os itens do CCQ (pontuação total no CCQ) e para os domínios sintomas (itens 1, 2, 5 e 6), estado mental (itens 3 e 4) e estado funcional (itens 7, 8, 9 e 10) foram, respectivamente, de 0,93 (0,91-0,96), 0,77 (0,66-0,85), 0,79 (0,64-0,87) e 0,94 (0,91-0,96).

A Tabela 2 apresenta a pontuação total e a pontuação nos domínios do CCQ em cada aplicação. Foram observadas diferenças entre os avaliadores para a pontuação total e nos domínios estado mental e estado funcional, assim como para a pontuação no domínio estado mental entre o teste e reteste ($p \leq 0,05$ para todas). A Tabela 2 também apresenta a análise da confiabilidade interavaliadores, da confiabilidade teste-reteste e do erro de medida. Todos os CCI_{3,1} foram $\geq 0,80$, sendo que a faixa de IC95% foi mais ampla entre o teste e reteste do que entre os avaliadores. Os resultados de EPM_{concordância}, MMD_{individual} e MMD_{grupo} foram semelhantes entre os avaliadores e entre o teste e reteste para a pontuação total no CCQ, mas foram menores entre os avaliadores para os domínios sintomas e estado mental, assim como entre o teste e reteste para o domínio estado funcional. A Figura 1 também apresenta o erro de medida segundo os LC da pontuação total no CCQ, que foram mais amplos entre o teste e reteste do que entre os avaliadores.

A Tabela 3 e a Figura 2 apresentam as correlações entre as pontuações no CCQ e as pontuações no SGRQ. Todas as correlações foram fortes ($r > 0,70$), exceto a correlação entre o domínio estado mental do CCQ e os domínios sintomas e atividade do SGRQ, que foram boas ($0,50 < r < 0,70$).⁽¹⁹⁾

Apenas 4 pacientes apresentaram pontuação mínima (8%), e 1 apresentou pontuação máxima (2%), indicando a ausência de efeitos de piso e teto.⁽⁹⁾

DISCUSSÃO

No presente estudo, as propriedades de medida da versão brasileira do CCQ foram testadas em uma amostra de pacientes com DPOC no Brasil. Os resultados sugerem que essa PROM é confiável e válida quando

Tabela 2. Pontuações, confiabilidade e erro de medida do *Clinical COPD Questionnaire* entre as medidas.^a

CCQ	Avaliador 1 (Teste)		Avaliador 2				Avaliador 1 (Reteste)			
	Pontuação	Pontuação	CCI _{3,1} (IC95%)	EPM _c	MMD _i	MMD _g	Pontuação	CCI _{3,1} (IC95%)	EPM _c	MMD _i MMD _g
Total	1,85 [0,77-3,52]	1,65 [0,60-3,07]	0,97 (0,95-0,98)	0,65	1,81	0,26	1,50 [0,80-3,10]	0,92 (0,86-0,95)	0,65	1,80 0,25
Sintomas	2,21 ± 1,44	2,25 ± 1,60	0,92 (0,86-0,95)	0,47	1,30	0,18	2,30 ± 1,42	0,81 (0,69-0,89)	0,77	2,14 0,30
Estado mental	1,5 [0,0-4,0]	1,00 [0,00-3,50]	0,96 (0,92-0,97)	0,70	1,91	0,27	0,75 [0,00-2,50]	0,80 (0,67-0,88)	2,04	5,66 0,80
Estado funcional	1,75 [0,68-3,5]	1,50 [0,44-3,00]	0,93 (0,85-0,96)	1,46	4,06	0,57	1,37 [0,25-3,06]	0,90 (0,83-0,94)	0,90	2,49 0,35

CCQ: *Clinical COPD Questionnaire*; CCI_{3,1}: coeficiente de correlação intraclasse de duas vias modelo de efeitos mistos para medidas únicas; EPM_c: erro-padrão de medida do tipo concordância; MMD_i: mínima mudança detectável individual; e MMD_g: mínima mudança detectável no grupo. ^aValores expressos em mediana. [IIQ] ou média ± dp. * $p > 0,05$ vs. avaliador 1 (teste).

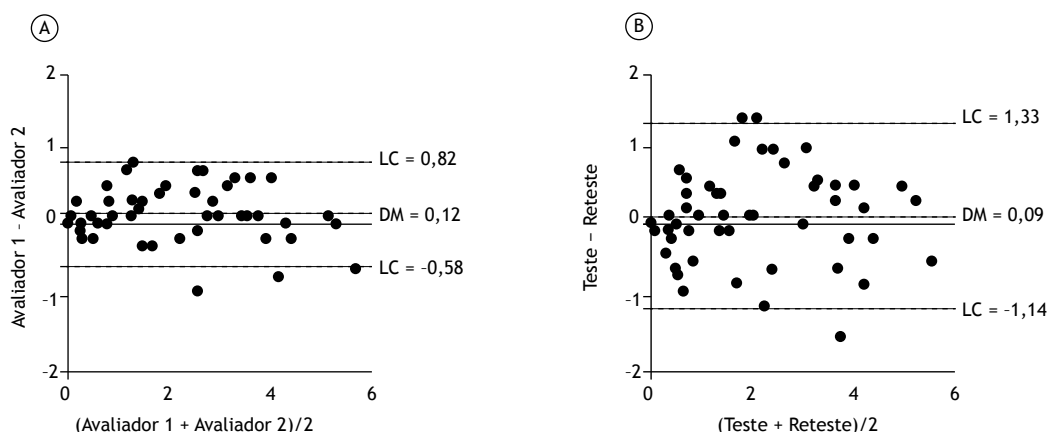


Figura 1. Disposições gráficas de Bland-Altman da pontuação total no *Clinical COPD Questionnaire*, mostrando a confiabilidade interavaliadores (em A) e a confiabilidade teste-reteste (em B). LC: limite de concordância; e DM: diferença média.

aplicada por meio de entrevista. Pelo que sabemos, este foi o primeiro estudo a analisar as propriedades de medida da versão brasileira do CCQ.

A análise de consistência interna da versão brasileira do CCQ revelou valores entre 0,77 e 0,94. No estudo original de desenvolvimento do CCQ,⁽⁷⁾ esses valores variaram de 0,78 a 0,91. Entre os domínios, o maior valor foi no domínio estado funcional,⁽⁷⁾ o que foi semelhante no presente estudo. Em outros estudos de validação, também foram encontrados valores acima de 0,70.⁽²⁰⁻²⁵⁾ Por definição, a consistência interna determina o grau de inter-relação entre os itens.⁽²⁶⁾ Valores abaixo de 0,70 indicam falta de correlação entre os itens da PROM.⁽²⁷⁾ No entanto, valores acima de 0,95 podem indicar que a PROM contém muitos itens que estão avaliando o mesmo construto, sugerindo redundância.⁽²⁸⁾ Portanto, a consistência interna da versão brasileira do CCQ e seus domínios foi positiva ($0,70 \leq \alpha \leq 0,95$)⁽⁹⁾ e suficiente ($\alpha \geq 0,70$).⁽²⁹⁾

Este estudo apresentou a análise de confiabilidade da versão brasileira do CCQ entre dois avaliadores e ao longo de um intervalo de tempo. O CCI mínimo foi de 0,80. No estudo que apresentou as propriedades de medida da versão original do CCQ,⁽⁷⁾ o CCI foi de 0,94 para a pontuação total entre o teste e reteste. Nosso achado é semelhante aos relatados nos estudos de validação das versões italiana⁽²⁰⁾ (CCI = 0,99) e persa⁽³⁰⁾ (CCI = 0,98) do CCQ. A confiabilidade é definida como a proporção da variância total das medidas que é devida a diferenças verdadeiras entre os pacientes. A análise estatística deve preferencialmente ser realizada por meio do cálculo do CCI, pois ele considera os erros sistemáticos entre medidas repetidas.⁽²⁶⁾ No presente estudo, optamos pelo uso do CCI_{3,1}, no qual cada indivíduo é avaliado por cada avaliador, sendo que esses são os únicos avaliadores de interesse, e a confiabilidade é calculada a partir de uma única medida.⁽¹⁷⁾ Os CCI variam de 0 a 1; valores próximos de 1 indicam uma variação de erro pequena em comparação com a variação do paciente. Isso significa que esses valores também dependem

da heterogeneidade da população, ou seja, quando a população é mais homogênea, é mais fácil encontrar um CCI mais próximo de 0.⁽⁶⁾ Considerando um CCI de pelo menos 0,70 como critério de qualidade, pode-se dizer que a confiabilidade da versão brasileira do CCQ entre os avaliadores e entre o teste e reteste foi positiva⁽⁹⁾ e suficiente⁽²⁹⁾ em nossa amostra.

Houve diferenças nas pontuações entre as aplicações do CCQ. No entanto, testes de comparação não são recomendados pelas Normas Consensuais para a Seleção de Instrumentos de Medida de Saúde⁽²⁹⁾ para a análise de confiabilidade. Isso porque esses testes mostram apenas a concordância entre as aplicações para os valores centrais, mas não fornecem informações sobre a concordância entre as aplicações para valores individuais.⁽³¹⁾ No presente estudo, as pontuações no CCQ nas três aplicações foram maiores nos domínios sintomas e estado funcional, corroborando os resultados da validação original do CCQ.⁽⁷⁾

O erro de medida foi analisado por meio de $EPM_{concordância} = MMD_{individual} / MMD_{grupo}$ e LC para determinar a confiabilidade interavaliadores e teste-reteste da versão brasileira do CCQ. O $EPM_{concordância}$ da pontuação total no CCQ foi o mesmo entre os avaliadores e entre o teste e reteste (0,65). Tsiligianni et al.,⁽³⁾ estudando uma amostra de pacientes com DPOC clinicamente estáveis, relataram um valor menor do EPM para o CCQ quanto à confiabilidade teste-reteste. No entanto, esses autores calcularam o EPM utilizando uma equação diferente, que não considera a variação causada por diferenças sistemáticas entre os avaliadores.⁽⁶⁾ Essa propriedade de medida representa o erro sistemático e aleatório da pontuação de um paciente que não é atribuído a mudanças reais no construto a ser medido.⁽²⁶⁾ No presente estudo, calculamos o EPM, que representa o desvio-padrão de medidas repetidas de um indivíduo; e então a MMD, que consiste na mudança mínima que deve ser superada para garantir uma mudança real do indivíduo.⁽²⁶⁾ Isso significa que uma mudança observada deve ser maior do que o limite da MMD para ser considerada verdadeira.⁽⁶⁾ Os

Tabela 3. Correlações da pontuação nos domínios do *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) com a pontuação total e a pontuação nos domínios do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

SGRQ	Domínios do CCQ		
	Sintomas	Estado mental	Estado funcional
Total	0,83*	0,78*	0,88*
Sintomas	0,75**	0,64*	0,73*
Atividade	0,75*	0,64*	0,82*
Impacto psicossocial	0,78*	0,81*	0,85*

* $p < 0,01$; correlação ranqueada de Spearman. ** $p < 0,01$; correlação ranqueada de Pearson.

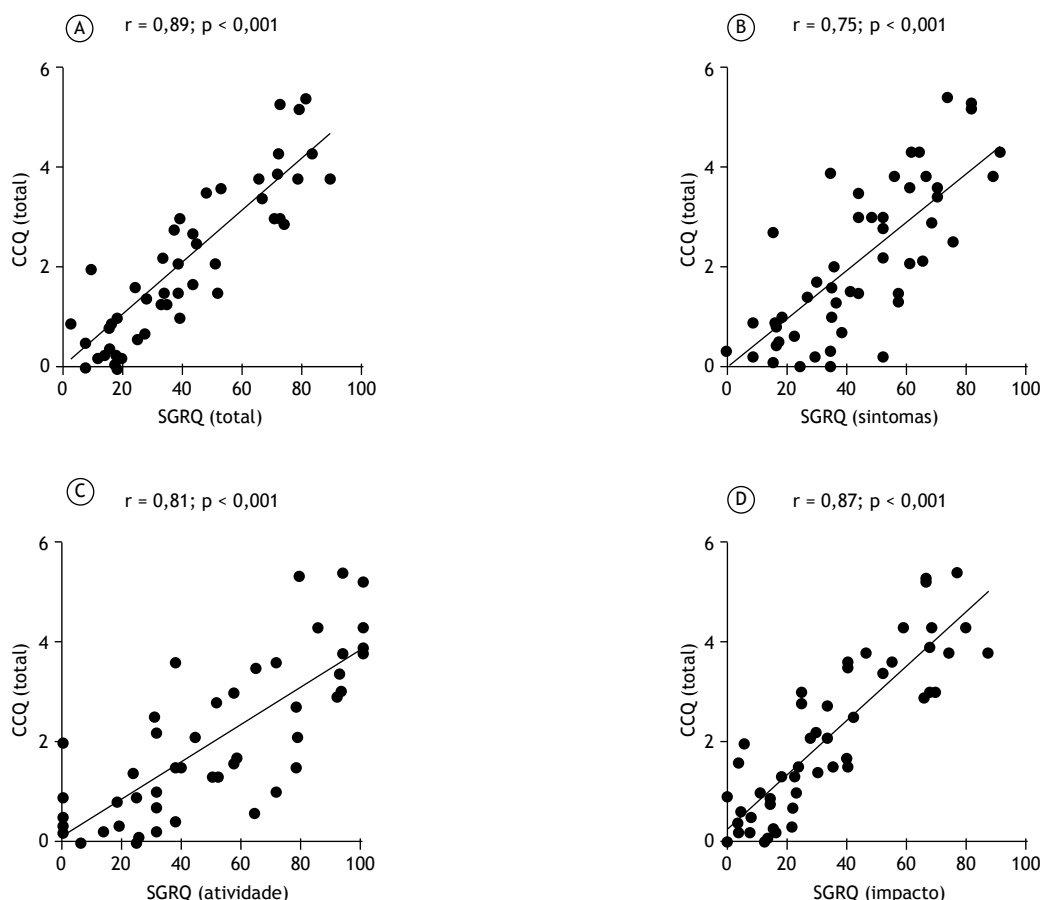


Figura 2. Correlações da pontuação total no *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) com a pontuação total (em A) e a pontuação nos domínios (em B, C e D) do *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

LC foram demonstrados em disposições gráficas de Bland-Altman para apoiar a interpretação do tamanho do erro de medida. É possível visualizar a magnitude do erro de medida quando relacionamos os LC com a faixa de pontuação. Por definição, 95% das diferenças entre medidas repetidas devem estar dentro dos LC. Um valor fora dos LC pode indicar uma mudança real.⁽⁶⁾ Para saber se o erro de medida é aceitável ou não, deve-se também analisar a mínima mudança importante (MMI). A MMD e a MMI podem ser utilizadas para decidir se uma mudança real e clinicamente importante ocorreu com um paciente.⁽²⁸⁾ Outros estudos sobre o CCQ descreveram um valor de MMI próximo de 0,4.⁽³²⁻³⁵⁾ No presente estudo, no entanto, a MMI não foi calculada. Portanto, os erros de medida

interavaliadores e teste-reteste da versão brasileira do CCQ foram classificados como indeterminados.^(9,29)

De acordo com os resultados, a hipótese relacionada à análise do construto foi confirmada. Houve correlação positiva de valores de r de pelo menos 0,5 entre a pontuação total na versão brasileira do CCQ e a pontuação total e dos domínios do SGRQ. Para a elaboração da hipótese, foi considerado o valor mínimo de r (0,53) encontrado entre a pontuação total no CCQ e as pontuações no SGRQ no estudo de validade da versão original do CCQ.⁽⁷⁾ Outros estudos também relataram valores de r semelhantes entre o CCQ e o SGRQ.^(22,33) Resultados semelhantes também foram encontrados entre o CCQ e outras PROMs que avaliam a qualidade de vida relacionada à saúde geral

e específica de pacientes com DPOC.^(20,21) A pontuação nos domínios sintomas e estado funcional do CCQ apresentou forte correlação ($r > 0,70$)⁽¹⁹⁾ com todos os domínios do SGRQ. A pontuação no domínio estado mental do CCQ apresentou forte correlação apenas com a pontuação total e a pontuação no domínio impacto do SGRQ, provavelmente porque esse é o único domínio do SGRQ que apresenta perguntas sobre alterações psicossociais.⁽¹⁵⁾ A validade de construto estima o grau de consistência entre as pontuações na PROM e as suposições baseadas na hipótese de que a PROM mede validamente o construto que se pretende medir.^(9,28) Na amostra estudada, a validade de construto do CCQ atingiu os critérios de qualidade, sendo avaliada como positiva⁽⁹⁾ e suficiente,⁽²⁹⁾ pois a hipótese da validade de construto foi atendida.

Na análise de interpretabilidade, não foram observados efeitos de piso e teto. Em estudos semelhantes, também não foram detectados efeitos de piso e teto na pontuação total no CCQ.^(21,22) A presença de um efeito de piso ou teto pode indicar que itens extremos estão ausentes na extremidade inferior ou superior da PROM e pode limitar sua capacidade de discriminar pacientes e medir mudanças.⁽⁹⁾

Em razão da baixa escolaridade de parte da amostra estudada, o CCQ foi aplicado por meio de entrevista. Como se esperava, o preenchimento do CCQ por meio de entrevista no presente estudo demorou um pouco mais do que o preenchimento do CCQ original autoaplicável (aproximadamente 2 min).⁽⁷⁾ Já foi relatada concordância entre as pontuações no CCQ autoaplicável e as pontuações no CCQ aplicado pelo clínico durante a consulta, assim como entre as pontuações no CCQ autoaplicável e as pontuações no CCQ aplicado pelo clínico por meio de entrevista semi-estruturada aprofundada.⁽³⁶⁾ No entanto, este foi o primeiro estudo a analisar as propriedades de medida do CCQ preenchido por meio de entrevista, sem interferência dos avaliadores. Uma meta-análise⁽³⁷⁾ relatou que, em geral, o autopreenchimento e o preenchimento assistido de uma PROM produzem pontuações equivalentes, sustentando que o formato de entrevista é um modo válido de aplicação. Além disso, no presente estudo, o preenchimento assistido do CCQ permitiu a análise sem precedentes da confiabilidade interavaliadores e do erro de medida.

O intervalo de tempo entre as aplicações do CCQ pelos avaliadores pode ter sido muito curto para evitar viés de memória e, portanto, pode ter comprometido a confiabilidade interavaliadores. No entanto, até onde sabemos, não há na literatura nenhuma recomendação quanto a um intervalo de tempo adequado para a aplicação de uma PROM por avaliadores na literatura.

Além disso, embora a faixa de IC95% entre os avaliadores tenha sido menor do que entre o teste e reteste, os CCI_{3,1} interavaliadores e teste-reteste foram semelhantes e maiores que 0,70.^(9,29) Outra possível limitação do estudo foi o desenho transversal, que pode ter afetado o erro de medida. No entanto, este foi o primeiro estudo que relatou o EPM_{concordância}, a MMD_{individual}, a MMD_{grupo} e os LC da versão brasileira do CCQ. Nossos resultados revelam que as mudanças são reais, e não devidas a erro de medida, ao mostrar o quanto a pontuação precisa mudar antes de garantir que uma mudança real ocorreu, fornecendo condições para a interpretação de medidas longitudinais. Além disso, os valores de EPM_{concordância}, MMD_{individual}, MMD_{grupo} e LC são apresentados na mesma unidade de medida da PROM que está sendo estudada, o que facilita a interpretação das pontuações pelos profissionais de saúde na prática clínica.⁽⁶⁾

Em conclusão, a versão brasileira do CCQ apresenta consistência interna e confiabilidade suficientes, ou seja, os itens da PROM estão inter-relacionados e suas pontuações são estáveis e capazes de reproduzir resultados consistentes em medidas repetidas entre avaliadores diferentes e ao longo do tempo. Além disso, a versão em português do CCQ para uso no Brasil demonstra validade de construto suficiente, e as correlações entre a pontuação total no CCQ e as pontuações no SGRQ são consistentes. No presente estudo, foram apresentados os parâmetros EPM_{concordância}, MMD_{individual}, MMD_{grupo} e LC do erro de medida. No entanto, recomenda-se que mais estudos sejam realizados para testar a suficiência do erro de medida por meio do cálculo da MMI. Não foram encontrados efeitos de piso ou teto na pontuação total na versão brasileira do CCQ. Pelo que sabemos, este foi o primeiro estudo a avaliar as propriedades de medida do CCQ em uma amostra de pacientes com DPOC no Brasil, contribuindo para a divulgação e promoção do uso dessa PROM por profissionais de saúde e pesquisadores para avaliação do estado de saúde de seus pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AR, FRF e RM: concepção e planejamento do estudo, interpretação das evidências, redação e revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final. APQ: redação e revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final. CMR: concepção e planejamento do estudo, interpretação das evidências e aprovação da versão final. MMB: redação e revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final. JK e Tvdm: redação e revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Soler-Cataluña JJ, Alcázar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1397-1405. <https://doi.org/10.2147/COPD.S71370>
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive

- summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
3. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, Lopez I, Kocks JW, Karagiannis K, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm Med*. 2012;12:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-20>
 4. Cave AJ, Atkinson L, Tsiligianni IG, Kaplan AG. Assessment of COPD wellness tools for use in primary care: an IPCRG initiative. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:447-456. <https://doi.org/10.2147/COPD.S29868>
 5. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010;19(4):539-549. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9606-8>
 6. de Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. *Measurement in Medicine: A Practical Guide (Practical Guides to Biostatistics and Epidemiology)*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511996214>
 7. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-13>
 8. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica*. 2006;40(4):712-719. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000500023>
 9. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
 10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 11. 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. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 12. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary [published correction appears in *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6)]. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1700214. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>
 13. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002>
 14. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
 15. Camelier A, Rosa FW, Salim C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):114-122. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000200006>
 16. Fan X, Thompson B. Confidence Intervals for Effect Sizes: Confidence Intervals about Score Reliability Coefficients, Please: An EPM Guidelines Editorial. *Educ Psychol Meas*. 2001;61(4):517-531. <https://doi.org/10.1177/0013164401614001>
 17. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods*. 1996;1(1):30-46. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.1.30>
 18. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)
 19. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):593-601. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.193662>
 20. Damato S, Bonatti C, Frigo V, Pappagallo S, Raccanelli R, Rampoldi C, et al. Validation of the Clinical COPD questionnaire in Italian language. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-9>
 21. Reda AA, Kotz D, Kocks JW, Wesseling G, van Schayck CP. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med*. 2010;104(11):1675-1682. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.023>
 22. Ställberg B, Nokela M, Ehre PO, Hjemdal P, Jonsson EW. Validation of the clinical COPD Questionnaire (CCQ) in primary care. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:26. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-26>
 23. Papadopoulos G, Vardavas CI, Limperi M, Linardis A, Georgoudis G, Behrakis P. Smoking cessation can improve quality of life among COPD patients: validation of the clinical COPD questionnaire into Greek. *BMC Pulm Med*. 2011;11:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-13>
 24. Antoniu SA, Puiu A, Zaharia B, Azoicai D. Health status during hospitalisations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the validity of the Clinical COPD Questionnaire. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(2):283-287. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.887446>
 25. Berkhof FF, Metzemaekers L, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Health status in patients with coexistent COPD and heart failure: a validation and comparison between the Clinical COPD Questionnaire and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:999-1008. <https://doi.org/10.2147/COPD.S66028>
 26. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(7):737-745. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.006>
 27. Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol*. 1993;78(1):98-104. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.78.1.98>
 28. Scholtes VA, Terwee CB, Poolman RW. What makes a measurement instrument valid and reliable? *Injury*. 2011;42(3):236-240. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.11.042>
 29. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res*. 2018;27(5):1147-1157. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1798-3>
 30. Hasanpour N, Attarbashi Moghadam B, Sami R, Tavakol K. Cross-Cultural Adaptation, Reliability and Validity Study of the Persian Version of the Clinical COPD Questionnaire. *Acta Med Iran*. 2016;54(8):518-524.
 31. Bland JM, Altman DG. Comparing two methods of clinical measurement: a personal history. *Int J Epidemiol*. 1995;24 Suppl 1:S7-S14. https://doi.org/10.1093/ije/24.Supplement_1.S7
 32. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, van den Berg JW, Ståhl E, van der Molen T. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res*. 2006;7(1):62. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-62>
 33. Canavan JL, Dilaver D, Clark AL, Jones SE, Nolan CM, Kon SS, et al. Clinical COPD Questionnaire in patients with chronic respiratory disease. *Respirology*. 2014;19(7):1006-1012. <https://doi.org/10.1111/resp.12350>
 34. Smid DE, Franssen FM, Houben-Wilke S, Vanfleteren LE, Janssen DJ, Wouters EF, et al. Responsiveness and MCID Estimates for CAT, CCQ, and HADS in Patients With COPD Undergoing Pulmonary Rehabilitation: A Prospective Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.08.002>
 35. Alma HJ, de Jong C, Jelusic D, Wittmann M, Schuler M, Kollen BJ, et al. Assessing health status over time: impact of recall period and anchor question on the minimal clinically important difference of copd health status tools. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):130. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0950-7>
 36. Kocks JW, Kerstjens HA, Snijders SL, de Vos B, Biemann JJ, van Hengel P, et al. Health status in routine clinical practice: validity of the clinical COPD questionnaire at the individual patient level. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:135. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-135>
 37. Rutherford C, Costa D, Mercieca-Bebber R, Rice H, Gabb L, King M. Mode of administration does not cause bias in patient-reported outcome results: a meta-analysis. *Qual Life Res*. 2016;25(3):559-574. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1110-8>



Qualidade e arquitetura do sono na DPOC: relação com anormalidades da função pulmonar

Renata D Marques^{1,2,4}, Danilo C Berton^{1,3,4}, Nicolle J Domnik^{4,5},
Helen Driver⁴, Amany F Elbehairy^{6,7}, Michael Fitzpatrick⁴,
Denis E O'Donnell⁴, Simone Fagundes^{1,3}, José Alberto Neder⁴

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Division of Respiratory & Sleep Medicine, Department of Medicine, Queen's University, Kingston (ON) Canada.
5. Department of Physiology and Pharmacology, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London (ON), Canada.
6. Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada.
7. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt.

Recebido: 29 dezembro 2020.

Aprovado: 27 abril 2021.

Trabalho realizado nos Clinical Laboratories of Queen's University Affiliated Teaching Hospitals (Kingston General Hospital e Hotel Dieu Hospital), Kingston (ON) Canada.

RESUMO

Objetivo: O comprometimento da mecânica respiratória e das trocas gasosas pode contribuir para distúrbios do sono em pacientes com DPOC. Objetivamos avaliar associações putativas de diferentes domínios da função pulmonar (limitação do fluxo aéreo, volumes pulmonares e eficiência das trocas gasosas) com parâmetros da qualidade e arquitetura do sono na DPOC derivados da polissonografia (PSG). **Métodos:** Avaliamos retrospectivamente dados de 181 pacientes com DPOC e idade ≥ 40 anos que foram submetidos a espirometria, pletismografia e PSG de noite inteira. Modelos de regressão linear univariada e multivariada foram utilizados para avaliar a associação de variáveis de função pulmonar com a eficiência do sono (tempo total de sono/tempo total de registro) e outros parâmetros derivados da PSG que refletem a qualidade do sono. **Resultados:** A gravidade da DPOC foi bem distribuída na amostra (VEF₁ pós-broncodilatador variando de 25% a 128% do previsto): DPOC leve (40,3%), DPOC moderada (43,1%) e DPOC grave-muito grave (16,6%). A PSG revelou uma alta frequência de apneia obstrutiva do sono (64,1%) e dessaturação noturna significativa (nadir médio da oximetria de pulso = $82,2\% \pm 6,9\%$). Após controle para idade, sexo, IMC, índice de apneia-hipopneia, dessaturação noturna, comorbidades e prescrição de psicotrópicos, a relação VEF₁/CVF apresentou associação com a eficiência do sono ($\beta = 25,366$; $R^2 = 14\%$; $p < 0,001$), enquanto a DL_{CO} previu a latência para o início do sono ($\beta = -0,314$; $R^2 = 13\%$; $p < 0,001$) e o tempo de sono *rapid eye movement*/tempo total de sono em % ($\beta = 0,085$; $R^2 = 15\%$; $p = 0,001$). **Conclusões:** As variáveis de função pulmonar que refletem a gravidade do comprometimento do fluxo aéreo e das trocas gasosas, ajustadas para alguns potenciais fatores de confusão, apresentaram fraca relação com os resultados da PSG nos pacientes com DPOC. A contribuição direta das características fisiopatológicas da DPOC para os parâmetros da qualidade do sono medidos objetivamente parece ser menos importante do que se supunha anteriormente.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Testes de função respiratória; Sono; Apneia obstrutiva do sono; Comorbidade.

INTRODUÇÃO

A DPOC pode potencializar os complexos efeitos do sono sobre o sistema respiratório, incluindo alterações no controle respiratório central, na resistência das vias aéreas, nas trocas gasosas e na contratilidade dos músculos respiratórios.⁽¹⁾ Dessa forma, pacientes com DPOC frequentemente relatam comprometimento do sono,⁽²⁻⁴⁾ o qual foi classificado como o terceiro sintoma mais comum, depois da dispneia e da fadiga.⁽²⁾ Esses pacientes também relatam a manhã como o pior momento do dia em relação a níveis de energia e disposição para realizar atividades da vida diária.⁽⁵⁾ De fato, baixa eficiência do sono,^(6,7) alteração da arquitetura do sono⁽³⁾ e dificuldade para iniciar e manter o sono^(3,4,8) já foram confirmados por meio da polissonografia (PSG) de noite inteira nessa população de pacientes.

Entretanto, os mecanismos que levam ao comprometimento do sono na DPOC ainda são controversos.^(9,10) A alteração da mecânica respiratória e anormalidades nas trocas gasosas⁽¹¹⁾ podem tornar os pacientes mais suscetíveis a hipoventilação e hipoxemia noturnas. Estudos anteriores demonstraram que a obstrução do fluxo aéreo⁽⁷⁾ e a hiperinsuflação pulmonar^(7,12) apresentaram correlação com pior qualidade do sono, enquanto a dessaturação noturna de O₂ pode alterar a arquitetura do sono.⁽¹³⁾ A diminuição do comando neural respiratório para os músculos respiratórios durante o sono⁽¹⁴⁾ também pode contribuir para a hipoventilação noturna e distúrbios do sono. Além disso, a qualidade do sono também pode ser negativamente afetada por uma infinidade de fatores que são comuns em pacientes com DPOC, como senescência, obesidade, comorbidades cardiovasculares/metabólicas⁽¹⁵⁾ e polifarmácia.⁽¹⁰⁾ Essas características

Endereço para correspondência:

Renata D. Marques: Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º Andar, CEP 90040-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: marquesrd@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001). DCB é bolsista de Produtividade em Pesquisa 2 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

são ainda mais prevalentes em pacientes com maior comprometimento da função pulmonar.⁽¹⁵⁾ Sendo assim, levantamos a hipótese de que o(s) efeito(s) das anormalidades da função pulmonar em repouso sobre o comprometimento da qualidade do sono^(7,12,13) poderia(m) ser influenciado(s) por características como obesidade, dessaturação noturna, comorbidades, prescrição de psicotrópicos e/ou consumo de álcool, as quais são frequentemente observadas em idosos com DPOC.

Nosso objetivo, portanto, foi avaliar — após um ajuste para os fatores de confusão mencionados acima — associações de diferentes variáveis da função pulmonar (limitação do fluxo aéreo, volumes pulmonares e eficiência das trocas gasosas) com parâmetros da qualidade e arquitetura do sono mensuradas por polissonografia (PSG) em pacientes com DPOC.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados. Utilizando critérios pré-especificados, foram revisados todos os pacientes consecutivos com idade ≥ 40 anos que foram encaminhados aos Laboratórios Clínicos dos Hospitais-Escola afiliados à *Queen's University (Kingston General*

Hospital e Hotel Dieu Hospital, ambos localizados na cidade de Kingston, Canadá) para espirometria com avaliação pós-broncodilatador, pletismografia de corpo inteiro, DL_{CO} e PSG de noite inteira entre 2008 e 2016 (Figura 1). Esses exames foram solicitados a critério do médico assistente para avaliação de queixas respiratórias (função pulmonar) e de queixas relacionadas ao sono (PSG). No caso de medições seriadas da função pulmonar, a última avaliação foi registrada para análise. Os seguintes dados foram obtidos dos laudos de PSG: idade, sexo, IMC, tabagismo (ex-fumante/fumante atual vs. nunca fumou), diagnóstico principal, comorbidades, consumo de álcool (no dia do exame) e prescrição de medicamentos.

Os participantes foram incluídos com base no diagnóstico ou suspeita de DPOC pelo médico assistente, VEF_1/CVF pós-broncodilatador (salbutamol, 400 μg) $< 0,70$ e histórico de tabagismo atual ou pregresso. Os critérios de exclusão incluíram condições que poderiam afetar a qualidade do sono (doença neuromuscular, acidente vascular cerebral prévio com sequelas neurológicas ou câncer ativo); outra doença respiratória crônica (bronquiectasia, doença pulmonar intersticial, CPT $< 80\%$ dos valores previstos); curto período de sono durante a PSG (tempo total de sono [TTS]/tempo total de registro [eficiência do sono] $< 20\%$); índice de apneia central > 5 eventos/h; e/ou uso noturno de CPAP ou suplementação noturna de oxigênio.

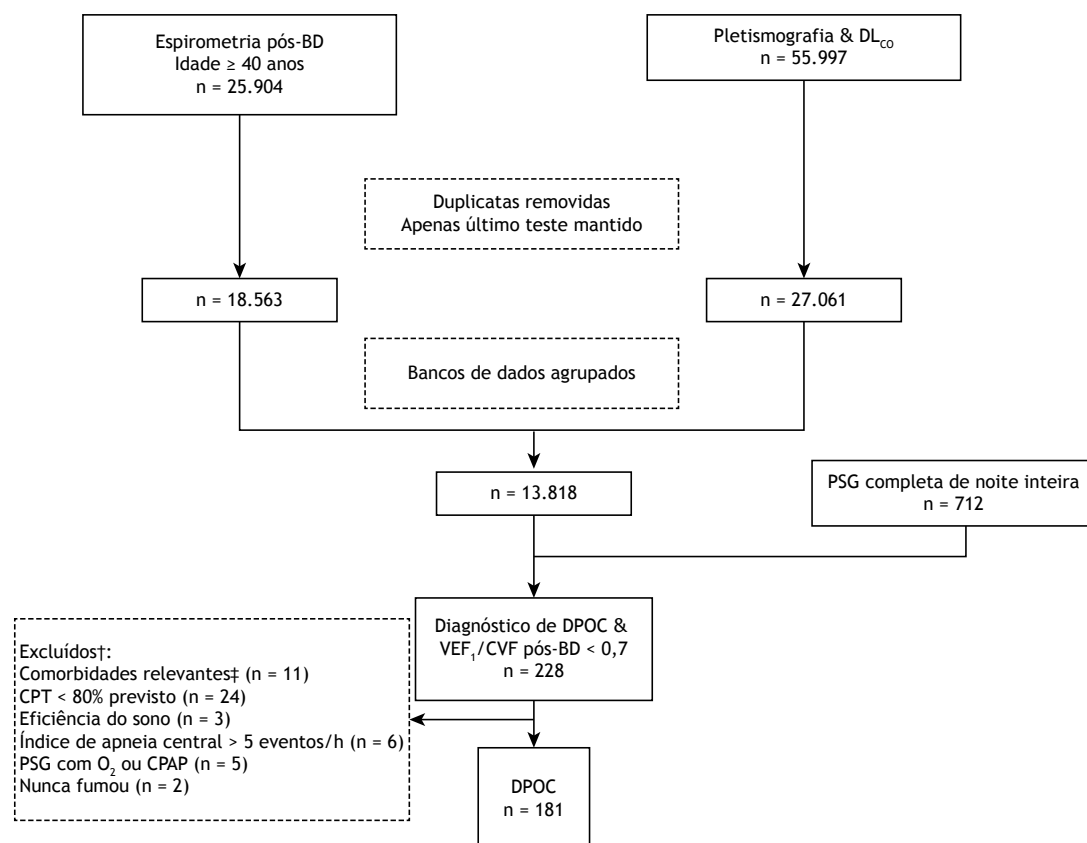


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudo. BD: broncodilatador; e PSG: polissonografia. †Participantes podem apresentar mais de um motivo. ‡Doença neuromuscular, fibrose cística ou fibrose pulmonar.

Os indivíduos foram identificados por números sem a identificação dos nomes. O estudo (no. 6020749) foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa das Ciências da Saúde da Queen's University e Hospitais-Escola afiliados (FWA no. 00004184; IRB no. 00001173). O consentimento informado foi dispensado pelo comitê de pesquisa institucional em razão do desenho retrospectivo do estudo e da garantia de anonimato de todos os dados individuais incluídos no estudo.

Procedimentos

A espirometria (incluindo capacidade inspiratória [CI]), a pletismografia corporal e as medições da DL_{CO} foram realizadas em equipamentos de teste automatizados (V6200 Autobox; SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA), no Laboratório de Função Pulmonar do *Hotel Dieu Hospital*, de acordo com padrões internacionais (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*).

As medições da PSG padrão foram coletadas no Laboratório do Sono do *Kingston General Hospital*. As gravações contínuas utilizando o sistema digital Sandman Elite SD 32+ (Embla; Mallinckrodt/Nellcor Puritan Bennett [Melville] Ltd, Mansfield, MA, EUA) incluíram quatro canais de eletroencefalografia (C4A1, C3A2, O2A1 e O1A2); dois canais de eletro-oculograma (ROCA1 e LOCA2); eletromiografia submentoniana; eletromiografia tibial anterior bilateral; eletrocardiografia; cintas respiratórias torácica e abdominal; pressão nasal via cânula nasal; oxímetro de pulso de dedo (SpO_2); e um sensor de ronco por vibração. O sono foi estagiado e os episódios de apneias e hipopneias obstrutivas definidos segundo critérios estabelecidos.⁽¹⁶⁾ Apneias foram definidas como centrais se houvesse falta de esforço respiratório durante o período de ausência do fluxo aéreo. A sonolência diurna foi avaliada com a Escala de Sonolência de Epworth. Uma pontuação igual ou superior a 10 pontos foi considerada como presença de sonolência diurna excessiva. Apneia obstrutiva do sono (AOS) foi definida como um índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos/h associado à sonolência diurna excessiva ou um IAH ≥ 15 eventos/h independentemente dos sintomas coexistentes.⁽¹⁷⁾ Valores de eficiência do sono $< 85\%$ foram definidos como reduzidos.^(18,19) Os testes de função pulmonar e a PSG foram realizados rotineiramente apenas se o indivíduo estivesse clinicamente estável nas últimas quatro semanas.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os valores são relatados como médias e desvios-padrão, a menos que especificado de outra forma. Um tamanho amostral estimado de 139 indivíduos foi necessário para detectar associações entre variáveis contínuas dependentes (parâmetros do sono derivados da PSG) e 15 preditores, considerando-se um nível de significância de $p < 0,05$,

um poder estatístico desejado de 0,8 e um tamanho do efeito (f^2) de 0,15.⁽²⁰⁾

As análises de regressão linear univariada foram inicialmente realizadas para avaliar as associações das variáveis de função pulmonar em repouso (VEF_1 /CVF, CI/CPT, VR/CPT e DL_{CO} em % dos valores previstos) e dos potenciais fatores de confusão (idade, sexo, IMC, IAH, parâmetros de dessaturação noturna, comorbidades, prescrição de psicotrópicos e ingestão de álcool) com os parâmetros da PSG que refletem a qualidade e arquitetura do sono.⁽²¹⁻²⁴⁾ Subsequentemente, foram realizadas análises multivariadas de primeira ordem (método *backward stepwise*), incluindo variáveis de função pulmonar e da PSG (IAH e parâmetros de dessaturação noturna), bem como variáveis antropométricas e demográficas, que apresentaram $p \leq 0,10$ nos modelos univariados. Se os parâmetros de função pulmonar permaneceram como preditores independentes de desempenho do sono nos modelos de primeira ordem, essas análises multivariadas foram adicionalmente ajustadas para presença de comorbidades, prescrição de psicotrópicos⁽²⁵⁾ e ingestão de álcool no dia da PSG⁽²⁶⁾ se p fora $\leq 0,10$ nos modelos univariados (modelos finais). O nível de significância adotado para a manutenção de uma variável no modelo multivariado foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

A gravidade da DPOC foi bem distribuída entre os 181 pacientes incluídos (VEF_1 pós-broncodilatador variando de 25% a 128% do previsto): DPOC leve, em 73 pacientes (40,3%); DPOC moderada, em 78 (43,1%); e DPOC grave-muito grave, em 30 (16,6%). Como esperado, esses participantes apresentaram comprometimento da mecânica ventilatória e das trocas gasosas (DL_{CO}) em repouso de acordo com os valores previstos (Tabela 1).

Os indivíduos incluídos no estudo apresentaram redução da eficiência média do sono em comparação aos controles históricos, sendo que 144 (79,5%) apresentaram valores reduzidos ($< 85\%$). A PSG também revelou uma alta frequência de AOS (116 indivíduos; 64,1%) e dessaturação noturna significativa (Tabela 1). A presença de AOS diagnosticada por PSG apresentou relação apenas com o sono de ondas lentas, expresso em % do TTS ($\beta = -4,212$; $R^2 = 4\%$; $p = 0,015$). Como esperado, foi observada uma alta prevalência de comorbidades e de uso de psicotrópicos (Tabela 2). Dos 157 indivíduos da amostra, 22 (14,0%) relataram consumo de álcool no dia da PSG.

As análises de regressão linear univariada revelaram que as medidas de função pulmonar em repouso selecionadas apresentaram fraca correlação com os parâmetros derivados da PSG que refletem a qualidade e arquitetura do sono (Tabela 3). Nas análises multivariadas, os parâmetros de função pulmonar que permaneceram como preditores independentes de eficiência do sono, latência para o início do sono e sono *rapid eye movement* (REM; em % do TTS) foram

Tabela 1. Características basais dos pacientes incluídos.^a

Variáveis	(N = 181)
Sexo masculino, n (%)	98 (54,1)
Idade, anos	63,5 ± 11,2
Peso, kg	92,3 ± 24,7
Altura, m	1,66 ± 0,08
IMC, kg/m ²	33,4 ± 8,5
Função pulmonar em repouso	
VEF ₁	
Pré-BD, L (% previsto)	1,73 ± 0,64 (68,8 ± 20,3)
Pós-BD, L (% previsto)	1,84 ± 0,65 (73,4 ± 20,2)
CVF	
Pré-BD, L (% previsto)	2,99 ± 0,88 (84,2 ± 18,0)
Pós-BD, L (% previsto)	3,16 ± 0,89 (89,2 ± 17,9)
VEF ₁ /CVF	
Pré-BD	0,57 ± 0,11
Pós-BD	0,58 ± 0,11
CPT, L (% previsto)	5,88 ± 1,27 (109,4 ± 16,3)
CI, L (% previsto)	2,38 ± 0,74 (99,2 ± 23,7)
CI/CPT	0,40 ± 0,09
CRF, L (% previsto)	3,51 ± 1,07 (132,4 ± 42,9)
VR, L (% previsto)	2,71 ± 0,97 (132,9 ± 43,3)
VR/CPT	0,46 ± 0,10
DL _{co} , mL/min/mmHg (% previsto)	17,0 ± 5,9 (74,2 ± 21,7)
Polissonografia	
Escala de Sonolência de Epworth	7,7 ± 4,6
TTS, min [†]	297,1 ± 81,3
Eficiência do sono, %	69,0 ± 17,2
Latência para o início do sono, min [†]	27,5 ± 34,0
Vigília após o início do sono, min [†]	109,3 ± 68,3
Estágio 1 do sono NREM, % TTS [†]	13,5 ± 10,7
Estágio 2 do sono NREM, % TTS [†]	61,4 ± 12,4
Sono de ondas lentas, % TTS [†]	11,3 ± 10,4
Sono REM, % TTS	13,5 ± 8,3
IAH, eventos/h	21,9 ± 28,2
Índice de apneia central, eventos/h	2,9 ± 6,1
SpO ₂ basal, %	93,6 ± 2,7
Nadir da SpO ₂ , %	82,2 ± 6,9
SpO ₂ < 90%, % TTS	23,3 ± 32,4
Índice de despertares, eventos/h	7,0 ± 6,6

BD: broncodilatador; CI: capacidade inspiratória; CRF: capacidade residual funcional; TTS: tempo total de sono; NREM: *non-rapid eye movement*; REM: *rapid eye movement*; e IAH: índice de apneia-hipopneia. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. [†] n = 153.

VEF₁/CVF, DL_{co} e DL_{co}, respectivamente. Esses modelos foram posteriormente ajustados para presença de comorbidades, prescrição de psicotrópicos e consumo de álcool quando essas variáveis se mostraram relacionadas aos parâmetros da qualidade do sono nas análises univariadas (dados não apresentados). Os modelos de regressão multivariada resultantes mostrando os preditores independentes finais são apresentados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

O principal achado observado foi que, após controle para idade, sexo, IAH, dessaturação noturna,

comorbidades, prescrição de psicotrópicos e consumo de álcool, os parâmetros de função pulmonar em repouso apresentaram fraca relação com a qualidade e arquitetura do sono na DPOC: menor relação VEF₁/CVF apresentou associação com menor eficiência do sono, enquanto menor DL_{co} apresentou associação com maior latência para o início do sono e menor % de sono REM.

A avaliação da qualidade do sono por meio da PSG é comumente encontrada em DPOC.^(3,6-8,12,27) Os parâmetros da PSG que de fato apresentam correlação com as medidas subjetivas da qualidade do sono, no entanto, são controversos. Foram utilizadas variáveis obtidas da PSG que demonstraram estar relacionadas

Tabela 2. Prevalência das comorbidades e prescrições de medicamentos inalatórios e psicotrópicos relatados (N = 181).

Variáveis	n (%)
Comorbidades	
Hipertensão sistêmica	85 (46,9)
DRGE	52 (28,7)
Depressão	47 (25,9)
Doença arterial coronariana	25 (13,8)
Câncer	22 (12,1)
Diabetes mellitus	19 (10,5)
Dor crônica	19 (10,5)
Osteoartrite	13 (7,2)
Insuficiência cardíaca	11 (6,1)
Hipotireoidismo	10 (5,5)
Fibrilação atrial	8 (4,4)
Doença renal crônica	7 (3,9)
Medicamentos inalatórios	
SABA	98 (53,9)
ICS	97 (53,4)
LABA	97 (53,4)
LAMA	72 (39,6)
SAMA	24 (13,2)
Medicamentos psicotrópicos	
Inibidores da recaptação de serotonina	38 (20,9)
Benzodiazepínicos	23 (12,7)
Antipsicóticos (olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona)	13 (7,2)
Outros hipnóticos (trazodona, zolpidem)	12 (6,6)
Opioides	10 (5,5)
Antidepressivos tricíclicos	8 (4,4)

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; SABA: *short-acting β_2 -agonist* (β_2 -agonista de curta duração); ICS: *inhaled corticosteroid* (corticosteroide inalatório); LABA: *long-acting β_2 -agonist* (β_2 -agonista de longa duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); e SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de curta duração).

à qualidade subjetiva do sono avaliada por meio de inventários de autorrelato retrospectivo ou por meio de escalas ordinais incluídas em diários prospectivos do sono. A eficiência do sono e o TTS demonstraram correlação significativa com a qualidade subjetiva do sono em um estudo de comunidade incluindo mais de mil adultos idosos, independentemente do sexo.⁽²¹⁾ A porcentagem de estágios de sono de ondas lentas e/ou REM⁽²²⁻²⁴⁾ e a latência para o início do sono⁽²⁴⁾ mostraram ser bons preditores de satisfação subjetiva do sono em estudos anteriores. Embora várias relações fracas tenham sido observadas nas regressões univariadas, poucas variáveis de função pulmonar permaneceram nos modelos multivariados apresentando baixos coeficientes de determinação para prever eficiência do sono, latência para início do sono e % de sono REM. Isso significa que apenas uma pequena proporção da variância dos desfechos puderam ser previstos a partir das variáveis independentes.

Estudos anteriores também não conseguiram encontrar associações significativas e/ou robustas entre variáveis espirométricas e a eficiência do sono na DPOC.^(6,27) No entanto, há muito tempo se reconhece que, em razão da complexidade da DPOC, é aconselhável levar em consideração medidas fisiológicas além do VEF₁.⁽²⁸⁾ De fato, os índices de hiperinsuflação e

aprisionamento aéreo provaram ser mais úteis do que o VEF₁ na predição dos sintomas cardinais da doença, como dispneia e intolerância ao exercício,⁽²⁹⁾ e também da sobrevida.⁽³⁰⁾ Em estudos anteriores, a relação CI/CPT⁽¹²⁾ e a extensão da zona de aposição do diafragma⁽⁷⁾ apresentaram associação com a eficiência do sono. No presente estudo, no entanto, o qual foi ajustado para controle dos fatores de confusão, as relações significativas do aprisionamento aéreo e da hiperinsuflação pulmonar com a eficiência do sono observadas nas regressões univariadas não se mantiveram nas análises multivariadas. É possível, portanto, que o comprometimento da mecânica respiratória e o aumento do trabalho respiratório⁽¹¹⁾ tenham contribuído apenas com uma pequena fração para a redução da eficiência do sono. De fato, recentemente mostramos que uma dose noturna de formoterol/acidíneo, em comparação ao placebo, melhorou a mecânica respiratória e o *drive* neural inspiratório durante a noite, mas não foi encontrado nenhum efeito positivo sobre os resultados da PSG (incluindo a eficiência do sono).⁽³¹⁾ Menor relação VEF₁/CVF reflete obstrução mais grave do fluxo aéreo, possivelmente resultando em aumento dos sintomas durante a noite (dispneia, tosse e catarro) e levando

Tabela 3. Coeficientes de regressão (R) das análises de regressão linear univariada investigando a relação das variáveis demográficas, antropométricas, e de função pulmonar e das variáveis selecionadas derivadas da polissonografia (índice de apneia-hipopneia e SpO₂) com os parâmetros polissonográficos da qualidade do sono.

Variáveis	TTS (min) (N = 153)	Eficiência do sono (%) (N = 181)	Latência para o início do sono (min) (n = 153)	Vigília após o início do sono (min) (n = 153)	Sono de ondas lentas (% TTS) (n = 153)	Sono REM (% TTS) (N = 177)
Idade (anos)	-0,261*	-0,345*	-0,032	0,415*	-0,216*	-0,161*
Sexo (masculino = 1)	-0,207*	-0,193*	-0,187*	0,237*	-0,259*	0,020
IMC (kg/m ²)	-0,031	-0,058	-0,102	0,057	-0,056	-0,133 [†]
Função pulmonar em repouso						
VEF ₁ /CVF	0,146 [†]	0,186*	-0,191*	-0,164*	0,122	0,082
CI/CPT	0,102	0,165*	-0,199*	-0,130	-0,042	0,093
VR/CPT	0,042	-0,156*	0,115	0,174*	0,042	-0,123 [‡]
DL _{co} (% previsto)	0,035	0,104	-0,227	0,059	-0,163*	0,255*
Polissonografia						
IAH, eventos/h	-0,235*	-0,155*	0,040	0,281	-0,308*	-0,115
SpO ₂ basal, %	-0,024	0,006	0,053	-0,036	-0,131	0,154*
Nadir da SpO ₂ , %	-0,018	-0,029	0,058	-0,018	0,016	0,121
SpO ₂ < 90%, % TTS	-0,060	-0,041	0,044	0,029	0,168*	-0,213*

TTS: tempo total de sono; REM: *rapid eye movement*; CI: capacidade inspiratória; e IAH: índice de apneia-hipopneia.

*p < 0,05. [†]p = 0,07. [‡]p = 0,09.

Tabela 4. Modelos de regressão linear multivariada que mantiveram parâmetros de função pulmonar como variáveis independentes para prever a qualidade e arquitetura do sono.^a

	B (IC95%)	ep	R	p
Eficiência do sono (N = 181)			0,379	< 0,001
Constante	86,704	9,870		< 0,001
Idade (anos)	-0,530 (-0,720 to -0,298)	0,107		< 0,001
VEF ₁ /CVF pós-BD	25,366 (3,250-47,4821)	11,207		0,025
Latência para o início do sono (n = 147)			0,361	< 0,001
Constante	48,846	9,501		< 0,001
DL _{co} (% previsto)	-0,314 (-0,554 a -0,074)	0,121		0,011
Insuficiência cardíaca (Sim = 1)	43,016 (19,801-66,232)	11,746		< 0,001
% de sono REM (n = 178)			0,384	< 0,001
Constante	7,263	2,198		0,001
DL _{co} (% previsto)	0,085 (0,029-0,140)	0,028		0,001
Uso de antipsicóticos (Sim = 1)	-6,127 (-10,587 a -1,668)	2,256		0,007
Ingestão de álcool (Sim = 1)	3,664 (0,242-7,087)	1,173		0,036

BD: broncodilatador; e REM: *rapid eye movement*. ^aIdade, sexo, IMC, índice de apneia-hipopneia, parâmetros polissonográficos de dessaturação de oxigênio, comorbidades, prescrição de psicotrópicos e ingestão de álcool foram avaliados em modelos de regressão linear multivariada se p ≤ 0,10 nas análises de regressão linear univariada.

a despertares frequentes ou dificuldade para o início do sono.^(3,4,32)

A DL_{co}, por sua vez, persistiu como a única variável de função pulmonar independentemente relacionada à latência para o início do sono e à % de sono REM. Há relatos de que DL_{co} reduzida apresenta associação com o aumento dos sintomas mesmo em fumantes sem DPOC e em pacientes com doença leve a moderada.⁽³³⁾ Consequentemente, a DL_{co} pode também apresentar relação com as alterações do sono devido à maior carga de sintomas respiratórios durante a noite, como tosse e dispneia noturna. Em consonância com essa premissa, Chang et al.⁽³²⁾ constataram que a gravidade dos sintomas da DPOC (particularmente a tosse produtiva), avaliada por meio do *COPD*

Assessment Test, foi um fator independente para má qualidade do sono. Recentemente, Lehmann et al.⁽³⁴⁾ constataram que o uso de dois broncodilatadores (indacaterol/glicopirronio) melhorou a qualidade subjetiva do sono, a função pulmonar e os sintomas diários. Ainda é preciso investigar qual desses fatores foi o responsável pela melhora da qualidade do sono. Do ponto de vista fisiológico, a DL_{co} é um marcador de destruição da membrana alveolocapilar desde os estágios iniciais da DPOC.⁽³⁵⁾ DL_{co} baixa, portanto, reflete comprometimento da função vascular, a qual foi associada com piora subjetiva da qualidade do sono e menor % de sono REM.⁽³⁶⁾ Curiosamente, o sono REM é parcialmente facilitado pelo óxido nítrico,⁽³⁷⁾ substância sintetizada continuamente pelas células endoteliais para

a manutenção da homeostase vascular. Mais pesquisas são necessárias para explorar a relação entre função endotelial/vias mediadas pelo óxido nítrico e o sono REM na DPOC.

A detecção e o manejo dos distúrbios do sono parecem relevantes para a redução dos sintomas da DPOC.⁽⁹⁾ Embora em pequena magnitude, os parâmetros de função pulmonar que refletem a gravidade da limitação do fluxo aéreo e o comprometimento das trocas gasosas realmente apresentaram relação com a qualidade e arquitetura do sono na DPOC. Parece razoável considerar essas anormalidades funcionais em conjunto com outros sinais clínicos da doença (sibilância noturna, tosse e catarro), fatores psicológicos relacionados à DPOC e a polifarmácia a fim de estimar a probabilidade de má qualidade do sono em pacientes individuais.⁽⁹⁾ Surpreendentemente, apesar da alta prevalência de AOS (64,1%) nesta amostra de participantes predominantemente obesos, a presença de AOS, bem como a magnitude do sobrepeso (IMC) e do IAH, não interferiu nas relações observadas entre a função pulmonar e a qualidade do sono.

As principais limitações do presente estudo estão relacionadas a seu desenho transversal e natureza retrospectiva. O primeiro impede fortes inferências de causa e efeito. Embora as informações clínicas tenham sido cuidadosamente obtidas na rotina institucional no dia da PSG, alguns potenciais fatores de confusão clínicos adicionais ainda podem ter passado despercebidos. A ansiedade e a depressão são altamente prevalentes⁽³⁸⁾ e apresentam associação com distúrbios do sono na DPOC⁽³⁹⁾: a falta de avaliação desses distúrbios por meio de ferramentas objetivas e validadas pode ter

influenciado nossos resultados. Além disso, a duração da DPOC, a capacidade de exercício, o histórico de exacerbações, os sintomas respiratórios noturnos e do início da manhã, a adesão e duração do uso dos psicotrópicos prescritos, a duração do consumo de álcool e o tabagismo no dia da PSG não foram avaliados, restringindo a possibilidade de ajuste desses fatores nos modelos multivariados. Embora nossa amostra represente a maior série até o momento na qual a qualidade do sono foi medido objetivamente por meio da PSG de noite inteira e correlacionado com resultados de testes pulmonares básicos e avançados, não podemos descartar que, se esses potenciais fatores de confusão adicionais tivessem sido controlados, relação(ões) mais fracas poderiam ter sido encontradas.

Em conclusão, as variáveis de função pulmonar selecionadas que refletem a gravidade da limitação do fluxo aéreo e a eficiência das trocas gasosas, ajustadas para alguns potenciais fatores de confusão, apresentaram fraca relação com os resultados da PSG nos pacientes com DPOC. A pequena relação direta dessas características fisiopatológicas da DPOC com a qualidade do sono medida objetivamente por PSG ressalta a complexa patogênese dos distúrbios do sono nessa população de pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RDM e DCB: desenho do estudo, coleta e análise dos dados e redação do manuscrito. ND, HD e AFE: coleta e interpretação dos dados. MF, DEO, SF e JAN: desenho do estudo, interpretação dos dados e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):48S-53S. https://doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.48S
- Kinsman RA, Yaroush RA, Fernandez E, Dirks JF, Schocket M, Fukuhara J. Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest*. 1983;83(5):755-761. <https://doi.org/10.1378/chest.83.5.755>
- Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41(11):846-854. <https://doi.org/10.1136/thx.41.11.846>
- Bellia V, Catalanò F, Scichilone N, Incalzi RA, Spatafora M, Vergani C, et al. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep*. 2003;26(3):318-323. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.318>
- Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-272. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051110>
- Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2011;12(4):367-372. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.08.017>
- Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Permut I, D'Alonzo GE, Gaughan JP, et al. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema. *COPD*. 2011;8(3):182-188. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.560583>
- Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(2):206-210.
- Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):183-194. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004311>
- Budhiraja R, Siddiqui TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):259-270. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4540>
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):51-69. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.008>
- Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD*. 2009;6(6):441-445. <https://doi.org/10.3109/15412550903433000>
- Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(4):363-372. <https://doi.org/10.2147/copd.2006.1.4.363>
- Luo YM, He BT, Wu YX, Yuan H, Xu J, Moxham J, et al. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):227-229. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0302LE>
- Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*. 2015;53(6):249-258. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.02.004>
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

17. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
18. Carskadon M, Dement W. Normal human Sleep: An Overview. In: Krieger M, Roth T, Dement W, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 16-25. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00002-5>
19. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
20. Free Statistics Calculators, version 4.0 [homepage on the Internet]. Fullerton: Soper DS; c2006-2021; [cited 2020 Nov 1]. A-priori Sample Size Calculator for Multiple Regression. Available from: <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=1>
21. Kaplan KA, Hirshman J, Hernandez B, Stefanick ML, Hoffman AR, Redline S, et al. When a gold standard isn't so golden: Lack of prediction of subjective sleep quality from sleep polysomnography. *Biol Psychol*. 2017;123:37-46. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.11.010>
22. Westerlund A, Lagerros YT, Kecklund G, Axelsson J, Åkerstedt T. Relationships Between Questionnaire Ratings of Sleep Quality and Polysomnography in Healthy Adults. *Behav Sleep Med*. 2016;14(2):185-199. <https://doi.org/10.1080/15402002.2014.974181>
23. Hoch CC, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Berman SR, Houck PR, Stack JA. Empirical note: self-report versus recorded sleep in healthy seniors. *Psychophysiology*. 1987;24(3):293-299. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00298.x>
24. Riedel BW, Lichstein KL. Objective sleep measures and subjective sleep satisfaction: how do older adults with insomnia define a good night's sleep?. *Psychol Aging*. 1998;13(1):159-163. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.13.1.159>
25. Roth T. Characteristics and determinants of normal sleep. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 16:8-11.
26. Ebrahim IO, Shapiro CM, Williams AJ, Fenwick PB. Alcohol and sleep I: effects on normal sleep. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(4):539-549. <https://doi.org/10.1111/acer.12006>
27. McSharry DG, Ryan S, Calverley P, Edwards JC, McNicholas WT. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17(7):1119-1124. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02217.x>
28. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss(Spec Iss):3-12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85976>
29. Albuquerque AL, Nery LE, Villaza DS, Machado TY, Oliveira CC, Paes AT, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J*. 2006;28(5):939-944. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00040506>
30. Neder JA, Alharbi A, Berton DC, Alencar MC, Arbex FF, Hirai DM, et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. *COPD*. 2016;13(4):416-424. <https://doi.org/10.3109/15412555.2016.1158801>
31. Domnik NJ, James MD, Scheeren RE, Ayoo GA, Taylor SM, Di Luch AT, et al. Deterioration of Nighttime Respiratory Mechanics in COPD: Impact of Bronchodilator Therapy. *Chest*. 2021;159(1):116-127. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.033>
32. Chang CH, Chuang LP, Lin SW, Lee CS, Tsai YH, Wei YF, et al. Factors responsible for poor sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):118. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0281-6>
33. Elbehairy AF, O'Donnell CD, Abd Elhameed A, Vincent SG, Milne KM, James MD, et al. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (1985). 2019;127(4):1107-1116. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00341.2019>
34. Lehmann S, Ringbæk T, Løkke A, Grote L, Hedner J, Lindberg E. A randomized trial to determine the impact of indacaterol/glycopyrronium on nighttime oxygenation and symptoms in patients with moderate-to-severe COPD: the DuoSleep study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:199-210. <https://doi.org/10.2147/COPD.S184127>
35. Neder JA, Berton DC, Müller PT, Elbehairy AF, Rocha A, Palange P, et al. Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_1):S22-S29. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-1033FR>
36. Cooper DC, Ziegler MG, Milic MS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Lored J, et al. Endothelial function and sleep: associations of flow-mediated dilation with perceived sleep quality and rapid eye movement (REM) sleep. *J Sleep Res*. 2014;23(1):84-93. <https://doi.org/10.1111/jsr.12083>
37. Cespuoglio R, Amrouni D, Meiller A, Buguet A, Gautier-Sauvigné S. Nitric oxide in the regulation of the sleep-wake states. *Sleep Med Rev*. 2012;16(3):265-279. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.01.006>
38. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):575-591. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556063>
39. Donovan LM, Rise PJ, Carson SS, Feemster LC, Griffith MF, Kapur VK, et al. Sleep Disturbance in Smokers with Preserved Pulmonary Function and with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(12):1836-1843. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-453OC>



Eficácia e toxicidade da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Guilherme Harada¹, Maria Fernanda Batistuzzo Vicentini Neffa¹,
Renata Colombo Bonadio¹, Elizabeth Zambrano Mendoza¹,
Rafael Caparica², Letícia Leone Lauricella¹, Teresa Yae Takagaki¹,
Felipe Santa Rosa Roitberg¹, Ricardo Mingarini Terra¹, Gilberto De Castro Jr¹

1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP) Brasil.
2. Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique.

Recebido: 4 agosto 2020.

Aprovado: 22 outubro 2020.

Trabalho realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) ressecado. No entanto, o esquema cisplatina-vinorelbina está relacionado com risco significativo de toxicidade clinicamente relevante. Nosso objetivo foi avaliar a eficácia, segurança e viabilidade da quimioterapia adjuvante para pacientes com CPCNP em um cenário de mundo real. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte realizado em um único centro com pacientes com CPCNP em estágio I-III submetidos a cirurgia com intuito curativo entre 2009 e 2018. A quimioterapia adjuvante foi administrada a critério dos médicos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: quimioterapia adjuvante e sem quimioterapia adjuvante (grupo controle). Os desfechos estudados foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de recidiva (SLR), bem como o perfil de segurança e viabilidade do esquema cisplatina-vinorelbina em um cenário de mundo real. **Resultados:** O estudo envolveu 231 pacientes, 80 dos quais receberam quimioterapia adjuvante. Destes, 55 receberam o esquema cisplatina-vinorelbina. As análises de sobrevida estratificadas pelo estágio do tumor mostraram que os pacientes com CPCNP em estágio II que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram melhor SLR ($p = 0,036$) e SG ($p = 0,017$) do que os do grupo controle. Entre os pacientes com CPCNP em estágio III que receberam quimioterapia adjuvante, a SLR foi melhor ($p < 0,001$) e houve uma tendência a melhor SG do que no grupo controle ($p = 0,060$). Dos que receberam o esquema cisplatina-vinorelbina, 29% apresentaram neutropenia febril de grau 3-4, e 9% morreram em virtude de toxicidade. **Conclusões:** Os resultados confirmam o efeito benéfico da quimioterapia adjuvante em pacientes com CPCNP em um contexto real. No entanto, o esquema cisplatina-vinorelbina relacionou-se com taxas alarmantes de toxicidade e alternativas mais eficazes e menos tóxicas devem ser investigadas.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Quimioterapia adjuvante; Cisplatino/toxicidade; Vinorelbina/toxicidade.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos cânceres mais comuns e a principal causa de mortes por câncer em homens e mulheres em todo o mundo: estima-se que tenham ocorrido 1,7 milhões de mortes em 2018.⁽¹⁾ O câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) corresponde a aproximadamente 80% de todos os cânceres de pulmão.⁽²⁾ Os desfechos clínicos e estratégias de tratamento do CPCNP estão diretamente relacionados com o estágio no momento do diagnóstico. Infelizmente, apenas 25% dos pacientes com CPCNP apresentam doença não metastática no momento do diagnóstico, e as taxas de recidiva são frequentemente altas, mesmo quando os pacientes são tratados com intuito curativo.⁽³⁾

A fim de melhorar os desfechos dos pacientes, a quimioterapia adjuvante com cisplatina após ressecção cirúrgica tem sido amplamente estudada nas últimas

décadas.⁽⁴⁻⁸⁾ O ensaio *Adjuvant Navelbine International Trialist Association* (ANITA)⁽⁴⁾ demonstrou que a associação de cisplatina e vinorelbina melhora significativamente as taxas de sobrevida em cinco anos (8,6%; $p = 0,017$) em pacientes com CPCNP em estágio IB-IIIa. No entanto, a análise de subgrupos indicou que o benefício é visto principalmente em pacientes com doença em estágio II ou IIIa.⁽⁴⁾

O benefício da quimioterapia adjuvante no CPCNP foi confirmado em uma meta-análise na qual foram avaliados mais de 4.500 pacientes em cinco ensaios clínicos.⁽⁵⁾ A meta-análise mostrou que a quimioterapia adjuvante com platina resultou em uma melhora absoluta de 5,4% na sobrevida global (SG) em pacientes com CPCNP em estágio II ou III [razão de risco (RR) = 0,89; IC95%: 0,82-0,96; $p = 0,005$].⁽⁵⁾ Com base nesses resultados, a quimioterapia adjuvante com platina tornou-se o tratamento-padrão para pacientes com CPCNP em estágio

Endereço para correspondência:

Guilherme Harada. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 251, CEP 01246-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3893-2000. E-mail: guiarada@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

II ou IIIA completamente ressecado, e o esquema mais usado é a combinação de cisplatina e vinorelbina.⁽⁴⁻⁸⁾

Embora se tenha estabelecido a eficácia do esquema cisplatina + vinorelbina, essa associação medicamentosa relaciona-se com toxicidade clinicamente relevante. Altas taxas de eventos adversos de grau 3-4 podem comprometer a adesão ao tratamento, levando a reduções e atrasos da dose e à suspensão do tratamento, que sabidamente relaciona-se com piores desfechos.⁽⁴⁻⁸⁾ Estudos que forneçam dados do mundo real sobre a eficácia e segurança em longo prazo da quimioterapia adjuvante no CPCNP são escassos e apresentam métodos e desfechos heterogêneos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia, segurança e viabilidade da quimioterapia adjuvante em pacientes com CPCNP em um contexto real.

MÉTODOS

Desenho e participantes do estudo

Neste estudo retrospectivo de coorte, pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para CPCNP localizado foram consecutivamente avaliados e tratados entre junho de 2009 e janeiro de 2018 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em São Paulo (SP). O ICESP conta com uma equipe multidisciplinar exclusiva de oncologia torácica, responsável por avaliar e discutir os casos de pacientes considerados candidatos a cirurgia com intuito curativo.

Foram incluídos pacientes com CPCNP confirmado histologicamente e no estágio I-III da classificação TNM,⁽³⁾ submetidos a cirurgia com intuito curativo. Em conformidade com as diretrizes institucionais, todos os pacientes foram submetidos ao estadiamento pré-operatório por meio de TC ou PET/TC para a exclusão de metástases e por meio de mediastinoscopia ou EBUS para estadiamento mediastinal, quando necessário. Os critérios de exclusão foram doença metastática, tumor primário não passível de ressecção completa e diagnóstico concomitante de outras doenças malignas. Dados referentes a características clínicas e demográficas, tratamento recebido, toxicidade e desfechos oncológicos foram extraídos de prontuários médicos eletrônicos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (ID 1011/16).

Tratamento

A equipe de cirurgia torácica definiu o tipo de ressecção cirúrgica necessária para obter margens livres (lobectomia ou pneumonectomia e dissecação linfonodal) por meio de cirurgia aberta ou cirurgia torácica videoassistida, em conformidade com as recomendações da *International Association for the Study of Lung Cancer* (Associação Internacional de Estudo do Câncer de Pulmão).^(2,3)

A quimioterapia adjuvante, radioterapia adjuvante ou ambas foram prescritas a critério dos médicos envolvidos, em conformidade com as diretrizes institucionais ou por consenso nas *tumor boards* (conferências multidisciplinares). Durante o período de

estudo, a quimioterapia adjuvante em nossa instituição era recomendada para pacientes com CPCNP em estágio II-III completamente ressecado e era considerada caso a caso em pacientes com CPCNP em estágio IB. Além disso, os pacientes deveriam apresentar *performance status* (estado de desempenho) de 0-1 na escala do ECOG e função hepática, renal e hematológica adequada. A quimioterapia adjuvante-padrão em nossa instituição é cisplatina (80 mg/m² no dia 1) e vinorelbina (30 mg/m² nos dias 1, 8 e 15) a cada três semanas durante quatro ciclos. Esquemas quimioterápicos alternativos com platina são permitidos em contextos específicos. Embora não faça parte de nosso protocolo de rotina, a radioterapia adjuvante era considerada caso a caso em pacientes com margens positivas ou envolvimento linfonodal N2.

Análise estatística

As características dos pacientes e toxicidades do tratamento foram resumidas por meio de análise descritiva. As variáveis contínuas foram expressas em forma de mediana e intervalo, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. As diferenças entre os grupos quanto às variáveis contínuas foram avaliadas por meio do teste t de Student. Os grupos foram comparados quanto às variáveis categóricas por meio do teste exato de Fisher.

O método de Kaplan-Meier foi usado para estimar a função de sobrevivência, e as curvas foram comparadas pelo teste de *log-rank*. O desfecho primário foi a SG, cuja definição foi o tempo transcorrido desde a data da cirurgia até a data do óbito por qualquer causa ou a data da última consulta médica. A sobrevivência livre de recidiva (SLR) também foi analisada, e sua definição foi o tempo transcorrido desde a cirurgia até a recidiva ou óbito. Os pacientes nos quais não houve nenhum evento de interesse foram censurados na última data de acompanhamento.

Fatores prognósticos potenciais foram avaliados por meio de análise univariada e multivariada com regressão de riscos proporcionais de Cox, que forneceu a RR e o IC95%. Os fatores prognósticos avaliados na análise univariada foram idade, sexo, classificação TNM, status linfonodal, histologia e uso de quimioterapia adjuvante. No modelo multivariado, foram incluídos o uso de quimioterapia adjuvante e fatores com $p \leq 0,10$ na análise univariada, contanto que não apresentassem relação entre si. O teste do qui-quadrado foi usado para avaliar a relação entre as variáveis.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa Stata, versão 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Características dos pacientes

O estudo incluiu 231 pacientes consecutivos que preencheram os critérios de elegibilidade. A mediana

do tempo de acompanhamento foi de 24 meses. Dos 231 pacientes, 80 receberam quimioterapia adjuvante e 151 foram acompanhados após o tratamento cirúrgico (grupo controle). Dos 80 pacientes que receberam quimioterapia adjuvante, 55 (68%) receberam o esquema cisplatina + vinorelbina. Os esquemas alternativos foram carboplatina e paclitaxel (n = 17; 21,2%), cisplatina e gencitabina (n = 5; 6,2%), cisplatina e paclitaxel (n = 1; 1,2%) e carboplatina e vinorelbina (n = 1; 1,2%). Entre os pacientes que receberam cisplatina e vinorelbina, a mediana da dose cumulativa de cisplatina foi de 286 mg/m² (intervalo: 72-320 mg/m²) e a de vinorelbina foi de 292 mg/m² (intervalo: 60-360 mg/m²).

Os pacientes do grupo quimioterapia adjuvante eram mais jovens do que os do grupo controle (mediana de idade: 63,0 vs. 67,6 anos; p < 0,001) e foram submetidos a pneumonectomia com maior frequência (15,0% vs. 7,9%; p < 0,005). A proporção de doença em estágio inicial foi maior no grupo controle, com CPCNP em estágio I em 56,3% (p < 0,001) e linfonodos negativos (N0) em 67,5% (p < 0,001). Dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante, apenas 2,5% apresentaram CPCNP em estágio I, e 31,2%

apresentaram linfonodos negativos (N0). A Tabela 1 resume as características dos participantes do estudo.

Eficácia

Na análise univariada, os fatores que se relacionaram com menor SG foram a classificação TNM (estágio II vs. estágio I: RR = 2,57; IC95%: 1,40-4,71; p = 0,002; estágio III vs. estágio I: RR = 3,81; IC95%: 2,06-7,07; p < 0,001) e o status linfonodal (N2 vs. N0: RR = 1,82; IC95%: 1,07-3,11; p = 0,027). O uso de quimioterapia adjuvante e a classificação TNM foram incluídos no modelo multivariado. O status linfonodal não foi incluído, porque faz parte da classificação TNM (p < 0,001).

A análise multivariada confirmou que a classificação TNM foi um fator prognóstico negativo para SG (estágio II vs. estágio I: RR = 3,93; IC95%: 2,06-7,49; p < 0,001; estágio III vs. estágio I: RR = 6,31; IC95%: 3,23-12,35; p < 0,001), ao passo que o uso de quimioterapia adjuvante relacionou-se com maior SG (RR = 0,43; IC95%: 0,25-0,72; p = 0,001). Os resultados da análise de regressão de Cox univariada e multivariada são apresentados na Tabela 2.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo (N = 231).^a

Característica	Grupo		p
	Quimioterapia adjuvante (n = 80)	Sem quimioterapia adjuvante (n = 151)	
Idade, anos	63,0 [45,3-79,1]	68,3 [34,0-87,9]	< 0,001*
Sexo			0,388†
Masculino	36 (45,0)	73 (48,3)	
Feminino	44 (55,0)	78 (51,7)	
Tipo de cirurgia			0,005†
Pneumonectomia	12 (15,0)	12 (7,9)	
Lobectomia	61 (76,2)	134 (88,7)	
Outros	7 (8,7)	5 (3,3)	
Histologia			0,747†
CCE	21 (26,2)	48 (31,8)	
Adenocarcinoma	53 (66,2)	92 (60,9)	
Outros	6 (7,5)	10 (6,6)	
Não disponível	0 (0)	1 (0,7)	
Estágio			< 0,001†
I	2 (2,5)	85 (56,3)	
II	44 (54,9)	41 (27,1)	
III	34 (42,5)	24 (15,9)	
Não disponível	0 (0)	1 (0,7)	
Status linfonodal			< 0,001†
N0	25 (31,2)	102 (67,5)	
N1	27 (33,7)	17 (11,3)	
N2	27 (33,7)	14 (9,3)	
Não disponível	1 (1,2)	18 (11,9)	
ECOG-PS antes da quimioterapia			
0	22 (27,5)	-	
1	48 (60,0)	-	
2	1 (1,2)	-	
Não disponível	9 (11,2)	-	
Radioterapia			
Sim	13 (16,2)	5 (3,3)	

CCE: carcinoma de células escamosas; e PS: *performance status* (estado de desempenho). ^aValores expressos em forma de mediana [variação] ou n (%). *Teste t de Student. †Teste exato de Fisher.

Tabela 2. Fatores relacionados com sobrevida global após cirurgia para ressecção de câncer pulmonar de células não pequenas (regressão de Cox).

Fator	Análise univariada		Análise multivariada	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
Quimioterapia adjuvante (sim vs. não)	0,97 (0,60-1,55)	0,909	0,43 (0,25-0,72)	0,001
Idade (> 60 vs. ≤ 60 anos)	1,26 (0,76-2,08)	0,367		
Sexo (masculino vs. feminino)	1,44 (0,90-2,29)	0,123		
Classificação TNM				
I	Referência		Referência	
II	2,57 (1,40-4,71)	0,002	3,93 (2,06-7,49)	< 0,001
III	3,81 (2,06-7,07)	0,000	6,31 (3,23-12,35)	< 0,001
Status linfonodal				
N0	Referência			
N1	0,93 (0,48-1,82)	0,854		
N2	1,82 (1,07-3,11)	0,027		
Histologia (CCE vs. adenocarcinoma)	1,38 (0,84-2,27)	0,192		

RR: razão de risco; e CCE: carcinoma de células escamosas.

Durante o período de acompanhamento, 97 pacientes (67%) apresentaram recidiva da doença ou morreram. Em virtude da discrepância entre os grupos estudados quanto ao estágio do tumor e a importância desse fator para os desfechos oncológicos, as análises de sobrevida foram realizadas de acordo com o estágio do tumor. Entre os pacientes com CPCNP em estágio II, aqueles que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram SLR maior do que os que não receberam (mediana de SLR: não atingida vs. 25,5 meses; RR = 0,50; IC95%: 0,26-0,95; p = 0,036). Os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante também apresentaram SG maior. A mediana de SG não foi atingida no grupo quimioterapia adjuvante; no grupo controle, ela foi de 33,8 meses (RR = 0,42; IC95%: 0,21-0,85; p = 0,017). A taxa de SG em cinco anos foi de 62,1% (IC95%: 42,5-76,7%) no grupo quimioterapia adjuvante e de 12,3% (IC95%: 0,8-39,4%) no grupo controle. As curvas de Kaplan-Meier para SLR e SG em pacientes com CPCNP em estágio II são apresentadas na Figura 1.

Os pacientes com CPCNP em estágio III que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram SLR maior do que os que não receberam; a diferença absoluta entre os dois grupos quanto à mediana de SLR foi de aproximadamente 30 meses (mediana de SLR: 36,5 meses vs. 6,9 meses; RR = 0,32; IC95%: 0,16-0,64; p < 0,001). Houve uma tendência de maior SG no grupo quimioterapia adjuvante em comparação com o grupo controle (mediana de SG: 36,5 meses vs. 20,5 meses; RR = 0,48; IC95%: 0,22-1,03; p = 0,060). A taxa de SG em cinco anos foi de 37,9% (IC95%: 17,0-58,8%) no grupo quimioterapia adjuvante e de 31,8% (IC95%: 10,8-55,4%) no grupo controle. A Figura 2 apresenta as curvas de SLR e SG dos pacientes com CPCNP em estágio III.

Os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina foram comparados com os do grupo controle, e tanto a SLR como a SG foram semelhantes (Figuras S1 e S2 no material suplementar).

Segurança

Como cisplatina + vinorelbina é um esquema de quimioterapia considerado aceitável e como foi usado

pela maioria dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante no presente estudo, o perfil de segurança desse esquema foi avaliado. Além disso, estudos randomizados anteriores e a experiência clínica prévia indicam que a taxa de toxicidade é alta.⁽⁴⁻⁸⁾

Dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina, 49 (89%) apresentaram toxicidade de grau 3-4, sendo necessária a hospitalização em 27 (49%). Dezesesseis pacientes (29%) apresentaram neutropenia febril de grau 3-4. Além disso, 5 pacientes (9%) morreram em virtude da toxicidade do tratamento (toxicidade de grau 5; Tabela 3).

Vinte e cinco pacientes suspenderam a quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina, sendo a toxicidade do tratamento o principal motivo pelo qual o tratamento foi interrompido (em 68%). A Tabela 4 resume o perfil de segurança da quimioterapia adjuvante com cisplatina + vinorelbina em comparação com os resultados de segurança do importante ensaio ANITA.⁽⁴⁾

DISCUSSÃO

Nossos achados reforçam o efeito benéfico da quimioterapia adjuvante na sobrevida (tanto na SG como na SLR) de pacientes com CPCNP. Observou-se um efeito benéfico significativo na SG de pacientes com CPCNP em estágio II e III. Os benefícios da quimioterapia adjuvante em pacientes com CPCNP já foram demonstrados em vários ensaios aleatórios de fase III.^(4,6-8) Além disso, uma meta-análise na qual foram avaliados 5.584 pacientes em cinco ensaios clínicos mostrou que a quimioterapia com cisplatina resultou em um ganho absoluto de 5,4% na SG. A combinação cisplatina + vinorelbina mostrou-se ligeiramente melhor que outros esquemas quimioterápicos. Além disso, a combinação cisplatina + vinorelbina foi o esquema mais usado, constituindo o maior (41%) e o mais homogêneo subgrupo do estudo.⁽⁵⁾ Quando esse regime foi analisado separadamente, observou-se um efeito benéfico significativo na sobrevida (benefício absoluto: 8,9% em cinco anos; RR = 0,80; IC95%: 0,70-0,91; p < 0,001).⁽⁹⁾ No entanto, entre 6.430 pacientes provenientes de 16 ensaios clínicos incluídos em outra

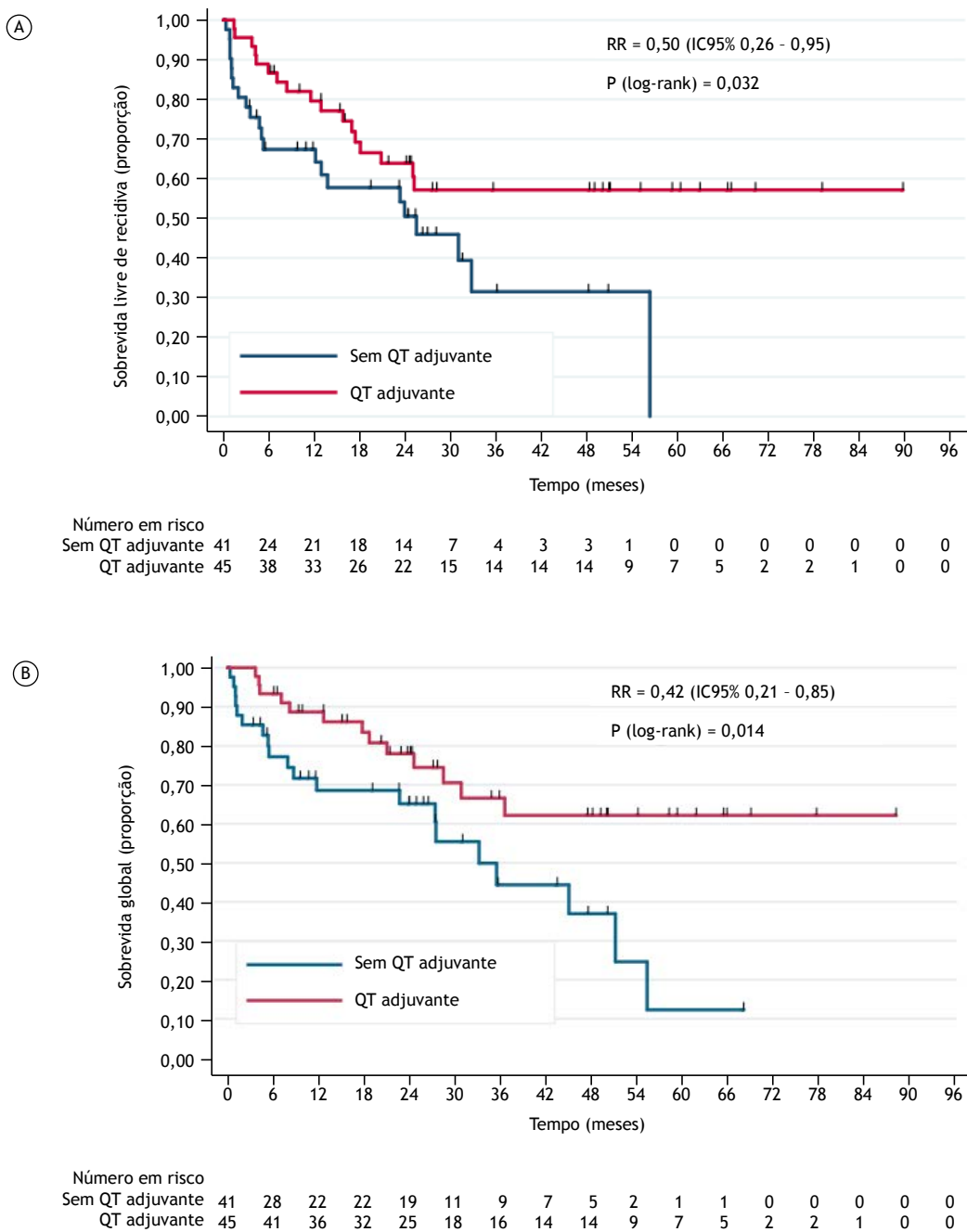


Figura 1. Curvas de sobrevida livre de recidiva (A) e sobrevida global (B) em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas em estágio II, comparando os que receberam quimioterapia adjuvante aos que não receberam (grupo controle). RR: razão de risco; e QT: quimioterapia.

meta-análise,⁽¹⁰⁾ que avaliou o papel da quimioterapia adjuvante com cisplatina em pacientes com CPCNP, observou-se maior risco de morte não relacionada com câncer de pulmão naqueles que receberam quimioterapia (risco relativo = 1,3; p = 0,002).

Mais recentemente, Kenmotsu et al.⁽¹¹⁾ avaliaram a quimioterapia adjuvante com cisplatina + pemetrexede e com cisplatina + vinorelbina no contexto do CPCNP e, embora não se tenha demonstrado a superioridade do

esquema contendo pemetrexede em comparação com o esquema contendo vinorelbina, ambos os esquemas apresentaram SLR e SG semelhantes, com melhor tolerabilidade e menor toxicidade com o pemetrexede. Portanto, devem ser levados em consideração tanto os benefícios como os riscos da quimioterapia adjuvante com cisplatina. Embora biomarcadores preditivos de efeitos benéficos de tratamentos adjuvantes na SG (quimioterapia e, possivelmente, no futuro, imunoterapia e terapias específicas) sejam de extrema importância

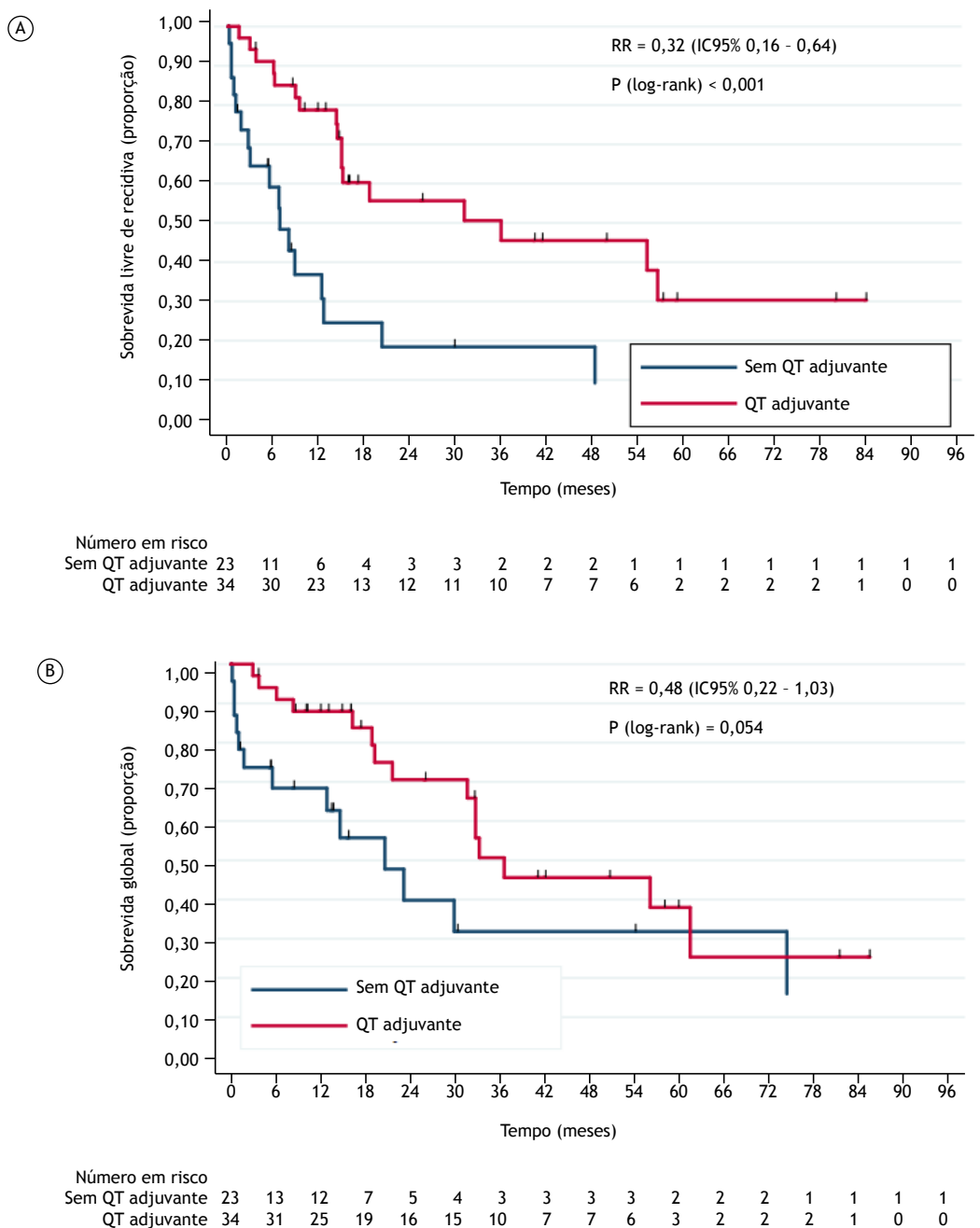


Figura 2. Curvas de sobrevida livre de recidiva (A) e sobrevida global (B) em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas em estágio III, comparando os que receberam quimioterapia adjuvante aos que não receberam (grupo controle). RR: razão de risco; e QT: quimioterapia.

para a seleção de pacientes, eles ainda precisam ser identificados e validados.

Os ensaios aleatórios de fase III geralmente envolvem uma população cuidadosamente selecionada; são incluídos poucos pacientes idosos, com poucas comorbidades e bom estado de desempenho, o que não representa a realidade. Portanto, estudos que abordem evidências do mundo real são necessários para avaliar os benefícios e riscos das intervenções usadas em ensaios clínicos.⁽¹²⁾ Kolek et al.⁽¹³⁾ relataram melhor

sobrevida com tratamento adjuvante nesse contexto; a maior sobrevida foi observada na coorte cisplatina + vinorelbina. Morgensztern et al.⁽¹⁴⁾ apresentaram os resultados de 19.691 pacientes com CPCNP e relataram que a taxa de mortalidade relacionada ao tratamento foi de 4,2% em seis meses, o que reforça a importância e necessidade de dados do mundo real.

Outra questão importante a ser discutida é que, embora a eficácia tenha sido semelhante, a incidência de toxicidade e de internações hospitalares foi

Tabela 3. Características dos pacientes que morreram em virtude de toxicidade do tratamento adjuvante.

Paciente	Sexo	Idade, anos	ECOG-PS	Estágio	Esquema quimioterápico	Toxicidade
1	Masculino	71	1	IIIA	cisplatina + vinorelbina	NF
2	Feminino	61	0	IIA	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA
3	Masculino	70	1	IIIA	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA
4	Masculino	72	1	IIB	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA
5	Masculino	63	1	IIB	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA

PS: *performance status* (estado de desempenho); NF: neutropenia febril; e LRA: lesão renal aguda.

Tabela 4. Perfil de segurança da quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas após cirurgia.

Perfil	Presente estudo	Ensaio ANITA ^a
Toxicidade grau 3-4	89%	N/A
Toxicidade grau 5	9%	2%
Neutropenia febril grau 3-4	29%	9%
Toxicidade como motivo de suspensão da quimioterapia	68%	34%
Hospitalização em virtude de toxicidade	49%	N/A

^aResultados baseados em Douillard et al. ⁽⁴⁾ ANITA: *Adjuvant Navelbine International Trialist Association*.

consistentemente maior nos pacientes tratados com cisplatina + vinorelbina. Os desfechos em estudos do mundo real devem ser analisados cuidadosamente. No ensaio ANITA,⁽⁴⁾ 9% dos pacientes apresentaram neutropenia febril de grau 3-4, e 2% morreram em virtude de toxicidade do tratamento, contra uma incidência de 29% de neutropenia febril e uma taxa de mortalidade de 9% em nosso estudo, excessivamente altas no contexto de tratamento adjuvante. Como o objetivo do tratamento adjuvante é melhorar a SG, a diferença entre os dois estudos quanto à taxa de mortalidade é digna de nota e potencialmente excede o efeito benéfico do tratamento na SG. É importante notar que 60% de nossos pacientes apresentaram estado de desempenho = 1 na escala do ECOG, ao passo que, no ensaio ANITA, 47% apresentaram estado de desempenho = 1 na escala do ECOG⁽⁴⁾; essa diferença poderia explicar a maior toxicidade observada em nosso estudo.

Em virtude da natureza retrospectiva do presente estudo, não se pode descartar o viés de seleção. A quimioterapia foi prescrita a critério dos médicos envolvidos, e os pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante após a cirurgia poderiam ter tido um prognóstico pior a priori. No entanto, uma comparação indireta revela que os pacientes tratados com quimioterapia apresentam mediana de SG semelhante à de controles históricos.⁽⁴⁻⁸⁾ Apesar do desenho retrospectivo e do pequeno tamanho da amostra, suscetível a viés de tratamento, nossa análise tem pontos fortes importantes. As medianas das doses acumuladas de cisplatina e vinorelbina em nosso estudo foram muito semelhantes às observadas no ensaio ANITA.⁽⁴⁾ Além disso, nossos pacientes

foram tratados em um grande centro oncológico por oncologistas torácicos qualificados, em conformidade com diretrizes-padrão e *tumor boards*. Esses altos padrões foram mantidos na seleção dos pacientes; 90% dos que receberam quimioterapia apresentaram estado de desempenho de 0-1 na escala do ECOG. Além disso, as evidências do mundo real podem validar e expandir os resultados de estudos prospectivos randomizados para determinar se são generalizáveis. Até mesmo agências reguladoras, tais como a *Food and Drug Administration* (EUA), estão cada vez mais interessadas em dados baseados em evidências do mundo real.⁽¹⁵⁾

Em suma, nosso estudo mostra que a quimioterapia adjuvante melhora a SG e SLR em pacientes com CPCNP em um contexto real. No entanto, o esquema cisplatina + vinorelbina relacionou-se não só com taxas alarmantes de toxicidade de grau 3-4 do tratamento mas também com um risco notavelmente alto de morte em virtude do tratamento. Nossos resultados endossam a relevância dos dados do mundo real para as atuais práticas diárias e políticas de saúde pública em pacientes com CPCNP, especialmente para o tratamento com intuito curativo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MFVN, RCB, GH, EZM, RC, LLL, TYT, RMT, FSRR e GCJ: desenho do estudo e pesquisa; MFVN, RCB, GH, EZM, RC, LLL, TYT, RMT, FSRR e GCJ: análise dos dados; MFVN, RCB, GH, FSRR e GCJ: redação do manuscrito; MFVN, RCB, GH, EZM, RC, LLL, TYT, RMT, FSRR e GCJ: revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>

2. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):447-468. <https://doi.org/10.1016/j.sonc.2016.03.001>

- soc.2016.02.003
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):797]. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):719-727. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X)
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552-3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
6. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>
7. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1453-1461. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg059>
8. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2589-2597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>
9. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):220-228. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c814e7>
10. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol.* 2013;30(3):641. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0641-5>
11. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(19):2187-2196. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02674>
12. de Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform.* 2015;22(3):368-373. <https://doi.org/10.14236/jhi.v22i3.177>
13. Kolek V, Losse S, Kultun J, Jakubec P, Jaromir Z, Sova M, et al. Real life adjuvant chemotherapy uptake and survival in patients with non-small cell lung cancer after complete resection. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1687-1694. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1490254>
14. Morgensztern D, Samson PS, Waqar SN, Devarakonda S, Robinson CG, Govindan R, et al. Early Mortality in Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(4):543-549. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.01.010>
15. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-2297. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb1609216>



Pico de fluxo inspiratório de crianças e adolescentes com asma que utilizam inaladores de pó: um estudo transversal

Caroline Palácio da Silva¹, Jean Silva Aretakis Cordeiro¹,
Murilo Carlos Amorim de Britto¹, Patrícia Gomes de Matos Bezerra¹,
Lívia Barboza de Andrade¹

1. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE) Brasil.

Recebido: 21 setembro 2020.

Aprovado: 22 fevereiro 2021.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar o pico de fluxo inspiratório (PFI) e a função pulmonar dinâmica de crianças e adolescentes asmáticos e verificar sua associação com variáveis clínicas.

Métodos: Estudo transversal com crianças e adolescentes asmáticos que faziam uso regular de inaladores de pó. O grupo controle foi composto por participantes sem doença pulmonar, pareados por sexo, idade, peso e altura. Foram coletadas variáveis socioeconômicas e clínicas. O PFI e variáveis de função pulmonar dinâmica foram obtidos através de um dispositivo específico. As associações entre os dois grupos foram estudadas utilizando-se o teste t de Student e ANOVA. Realizou-se um modelo de regressão linear múltipla e foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson para estimar associações entre o PFI e as demais variáveis. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 88 participantes (44 em cada grupo). Nos asmáticos, os valores do PFI e de força muscular respiratória (S-index) foram menores que os dos controles. O PFI nos asmáticos apresentou correlações positivas com as variáveis idade, peso, altura e S-index. Controlando-se a altura, houve um aumento de 0,05 unidades no PFI associado ao aumento de 1 unidade de S-index nos asmáticos. **Conclusões:** O PFI é menor em crianças e adolescentes com asma em comparação àqueles sem asma com características antropométricas semelhantes e apresenta correlações positivas com idade, altura, peso e força dos músculos respiratórios.

Descritores: Inaladores de pó seco; Asma; Força muscular; Criança; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A asma na infância e adolescência destaca-se por sua alta prevalência, causando um grande número de visitas a serviços de urgência e emergência e uma carga econômica significativa relacionada a hospitalizações pela falta de controle da doença.⁽¹⁻³⁾ Para minimizar tais eventos, medidas educativas e a limitação de agentes desencadeantes são essenciais, e, em alguns casos, o uso de medicações inalatórias também é necessário.⁽⁴⁾

Dentre as formas de administração medicamentosa, os inaladores de pó vêm sendo cada vez mais prescritos, e a manobra e o padrão do fluxo de inalação devem ser adequados para o sucesso do tratamento. Além disso, os usuários devem inspirar com fluxo suficiente para superar a resistência interna do dispositivo e permitir a entrega da dose correta do fármaco, promovendo o efeito terapêutico desejado.⁽⁵⁻⁷⁾

Estudos demonstraram que o pico de fluxo inspiratório (PFI) varia bastante em cada paciente, especialmente naqueles com alto grau de obstrução ao fluxo aéreo, como asmáticos graves, e depende da força dos músculos respiratórios.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Sabe-se que o fluxo de inalação é reduzido durante exacerbações agudas e que esse aumenta nos períodos de remissão da doença.⁽¹¹⁾ Há dificuldades

de mensuração do PFI, e poucos centros fazem essa avaliação de rotina. Apenas o dispositivo In-Check DIAL (Clement Clarke International Ltd., Harlow, Reino Unido) simula a resistência interna ao fluxo através de diferentes inaladores de pó; porém, esse equipamento não é acessível em todos os países. Assim, a prescrição de dispositivos de inalação muitas vezes é baseada na intuição e no senso comum, não numa avaliação criteriosa.⁽¹²⁾ Medidas importantes que influenciam na deposição do fármaco são a forma de realizar a manobra e o padrão de curva e de volume realizados.^(11,12)

Em 2010, houve o lançamento de um manovacuômetro (POWERbreathe K5; HaB International Ltd., Southam, Reino Unido) que possui um software que permite analisar variáveis de função pulmonar, dentre elas, o PFI. Agregando valor às avaliações respiratórias, esse equipamento destaca-se por fornecer outras variáveis, como o S-index (força muscular dinâmica), o volume de ar mobilizado e o tempo da manobra, além da análise gráfica do padrão de inalação em tempo real.⁽¹³⁻¹⁵⁾ No Brasil, se tornou o único equipamento disponível até o momento para tais medições.⁽¹³⁾

Considerando o grande número de dispositivos inalatórios e as diferentes taxas de PFI exigidas pelos fabricantes e por não existir atualmente qualquer recomendação

Endereço para correspondência:

Lívia Barboza de Andrade. Rua Monsenhor Ambrosino Leite, 92, apto. 204, Graças, CEP 52011-230, Recife, PE, Brasil.
Tel.: 55 81 3127-0107. E-mail: liviaposimip@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

mundial validada e disponível com critérios específicos para uma adequada prescrição, o presente estudo analisou o PFI e variáveis dinâmicas de função pulmonar em crianças e adolescentes asmáticos que utilizavam inaladores de pó e verificou associações com variáveis intervenientes.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Estudo de corte transversal, analítico, realizado no período entre março de 2018 e setembro de 2019 no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, que é um hospital terciário de referência em doenças respiratórias infantis na cidade do Recife (PE). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição (CAAE no. 84171618.3.0000.5201). A captação dos participantes se deu por busca ativa daqueles considerados elegíveis, que foram convidados a participar, assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e o termo de assentimento, quando pertinente.

População do estudo

A população foi composta por 88 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos, divididos em dois grupos de 44 participantes: grupo asmático e grupo controle. Esse último foi criado diante da lacuna existente de valores normais na literatura quanto às variáveis dinâmicas de função pulmonar analisadas. Os critérios de elegibilidade foram os seguintes:

- Grupo asmático: crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma,⁽⁴⁾ acompanhadas no serviço de pneumologia pediátrica e que faziam uso regular de inalador de pó por pelo menos três meses, sendo excluídos aqueles com incapacidade de compreender ou realizar as manobras solicitadas, ou ainda, se houvesse a presença de outra doença pulmonar crônica associada
- Grupo controle: crianças e adolescentes sem asma ou outra doença pulmonar associada, pareados por sexo, idade, peso e altura com indivíduos do grupo asmático, que eram capazes de compreender e realizar as manobras solicitadas, oriundos de uma escola pública do município

Para calcular o tamanho amostral, utilizou-se o programa de domínio público OpenEpi, versão 3.01, considerando as diferenças de média do PFI em asmáticos e controles, com nível de significância de 95% e poder de 80%. Conclui-se que eram necessários 92 participantes, 46 para cada grupo.

Procedimentos

As variáveis peso e altura foram mensuradas no dia da avaliação e registradas no formulário de coleta de dados, que incluía outras variáveis, dentre elas, o *Asthma Control Test*, que é composto por cinco perguntas e classifica o controle da asma (controlada, parcialmente controlada ou não controlada).^(16,17)

Avaliou-se o IMC de acordo com os valores obtidos através da calculadora on-line disponível no site da Biblioteca Virtual de Saúde, específica para crianças, determinando os respectivos percentis com base nos gráficos do *Centers for Disease Control and Prevention*.⁽¹⁸⁾ Foi quantificada a dose total diária de corticoide inalatório administrada (em µg) de cada participante asmático através da escala de medicação publicada no GINA (baixa, média ou alta dose).⁽¹⁹⁾

Para avaliar o nível de atividade física, foi aplicado um escore adaptado a partir do questionário *habitual level of physical activity* de Santuz et al.⁽²⁰⁾ Nele, as graduações foram as seguintes: 1 (sedentário), 2 (atividade regular até 2 h/semana) e 3 (atividade competitiva ou realizada por mais de 2 h/semana).⁽²⁰⁾ Em relação ao controle ambiental, os participantes/responsáveis foram questionados sobre exposição a poeira, mofo, animais de estimação, assim como à exposição ativa/passiva ao fumo. Aqueles expostos a pelo menos um desses itens foi classificado como apresentando controle ambiental inadequado.

Os participantes foram abordados quanto ao tipo do dispositivo inalatório utilizado e convidados a demonstrar sua técnica de inalação, utilizando placebo. Para a avaliação da técnica foram utilizados critérios de acordo com o proposto por cada fabricante. O paciente foi orientado a realizar a manobra de inalação como a faz habitualmente, podendo ou não ter influência do acompanhante, porém, não receberam quaisquer instruções do avaliador durante a realização da técnica. A avaliação foi realizada por apenas dois pesquisadores devidamente treinados e capacitados para esse fim. Os itens analisados foram preparo adequado da dose, expiração fora do dispositivo, inspiração mais rápida e profunda possível e pausa inspiratória de 10 segundos. O preparo da dose variava conforme o recomendado para cada tipo de dispositivo de acordo com o respectivo fabricante.⁽²¹⁾

Para a avaliação do PFI, utilizou-se o dispositivo eletrônico de carga linear POWERbreathe K5 (HaB International Ltd.). Esse inclui um software adicional de feedback denominado *Breathe-Link*, que permite a realização do teste respiratório com análise em tempo real através da visualização gráfica.

Para essa medida, o participante foi colocado sentado em uma cadeira com encosto, com o nariz ocluído por um clipe nasal, de frente para a tela de um computador a fim de permitir o feedback visual, o que auxiliava na execução da manobra. O avaliador conectava a peça bucal do dispositivo e orientava o participante para que mantivesse os lábios bem vedados, evitando assim vazamentos ao redor da boca. Em seguida era solicitada uma expiração até o volume de reserva expiratório, seguida de uma inspiração máxima, rápida e explosiva (a mais rápida possível). Os valores foram expressos em litros por segundo. Foram realizadas de 8-10 manobras, sem intervalos entre elas, visto que a medida é dinâmica. O maior valor das tentativas foi considerado para a análise desde que a curva tenha sido reprodutível e aceitável. Para que a curva seja

considerada reprodutível, os três maiores valores não devem diferir mais do que 20%. Para ser considerada aceitável, não deve haver presença de vazamentos na análise gráfica e o PFI máximo deve ocorrer nos primeiros segundos da manobra e sem evidência de atenuação prévia ao pico máximo obtido. Todas as crianças aceitaram bem a manobra, e nenhum teste foi interrompido por desconforto respiratório ou a pedido dos participantes.

Concomitantemente à obtenção do PFI, foram obtidas mais três variáveis de função pulmonar, o S-índice, medida dinâmica da força muscular inspiratória (em cmH_2O), o V_T total (em L) e o tempo para atingir o PFI (em s).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico Stata, versão 12.1 SE (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). No estudo das associações entre os grupos foram utilizados o teste t de Student e ANOVA quando pertinente. O efeito de potenciais fatores de confusão nos desfechos foi controlado em um modelo de regressão linear múltipla, no qual foram incluídas todas as variáveis que, na análise univariada, diferiram

significativamente entre os grupos. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para estimar a força da associação entre o PFI e as demais variáveis. Foi adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram considerados elegíveis para o estudo 109 participantes. No grupo asmático, 44 crianças e adolescentes fora do período de exacerbação da doença foram incluídos, com médias de idade, peso e altura, respectivamente, de $14,3 \pm 3,5$ anos, $52,3 \pm 13,0$ kg e $156,4 \pm 12,2$ cm. No grupo controle, 44 crianças e adolescentes pareados com indivíduos do grupo asmático foram incluídos, com médias de idade, peso e altura, respectivamente, de $14,0 \pm 3,46$ anos, $55,85 \pm 12,92$ kg e $1,60 \pm 0,11$ cm. Portanto, houve um total de 88 participantes no estudo (Figura 1). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto às características basais. A Tabela 1 mostra a caracterização geral dos participantes do grupo asmático.

A Tabela 2 mostra a comparação das médias das variáveis relacionadas à função pulmonar analisadas nos dois grupos. Foram observadas diferenças significativas nos valores de PFI e S-índice.

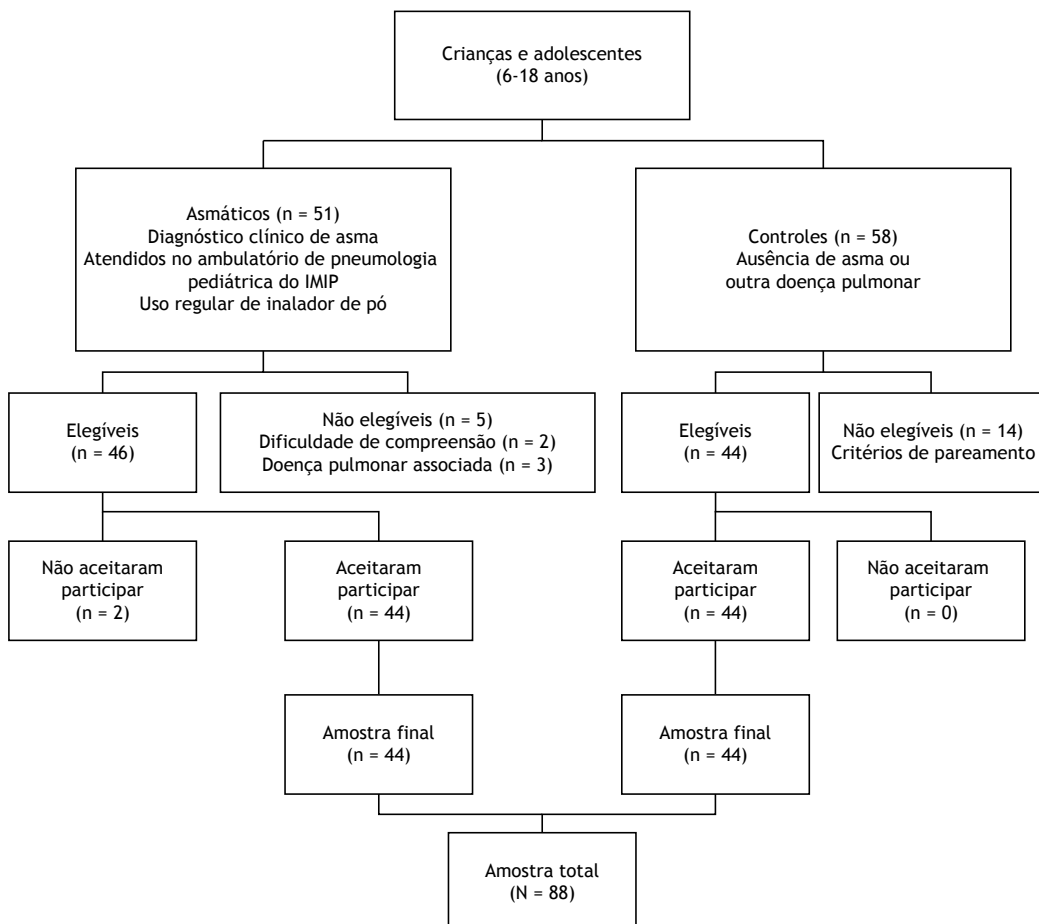


Figura 1. Fluxograma de captura dos participantes do estudo. IMIP: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

A Tabela 3 compara as médias de PFI com características clínicas do grupo asmático. Observou-se que as médias de PFI não foram iguais entre as três categorias do nível de atividade física; quanto maior o nível de atividade física dos asmáticos, maior o PFI. Observou-se ainda que, no grupo asmático, o PFI apresentou correlações positivas com as variáveis idade ($r = 0,56$, $p \leq 0,001$), peso ($r = 0,32$; $p = 0,032$), altura ($r = 0,56$, $p \leq 0,001$) e S-índice ($r = 0,96$; $p \leq 0,001$).

Por fim, a Tabela 4 mostra que tanto a altura quanto o S-índice demonstraram correlações positivas com o PFI, indicando que aqueles casos com valores altos nessas variáveis apresentaram valores altos de PFI. O modelo de regressão múltipla ajustado produziu um r^2 ajustado de 93,4%, [$F(2,40) = 325,64$; $p < 0,001$].

Tabela 1. Características biológicas, clínicas, de controle ambiental e tipo de dispositivo inalatório dos participantes com asma ($n = 44$).

Variáveis socioeconômicas	n	%
Sexo masculino	24	54,5
Classificação do IMC		
Baixo para idade	4	9,1
Adequado ou eutrófico	24	54,5
Sobrepeso	9	20,4
Obesidade	7	16
Controle ambiental		
Adequado	10	22,73
Inadequado	34	77,27
Nível de atividade física (HPLA)		
Sedentário	13	30,2
Atividade regular (até 2 h/semana)	16	37,2
Atividade > 2 h/semana	15	32,6
Tipo de dispositivo inalatório		
Aerolizer	19	43,18
Aerocaps	17	38,64
Turbohaler	2	4,54
CDM Haler	3	6,82
Diskus	3	6,82
Dose diária de corticoide inalatório		
Baixa	22	50
Média	14	31,8
Alta	8	18,2
Realização da manobra inalatória		
Adequada	25	56,8
Inadequada	19	43,2
Controle da asma (ACT)		
Controlada	27	61,36
Parcialmente controlada	11	25
Não controlada	6	13,64

HPLA: *habitual level of physical activity*; e ACT: *Asthma Control Test*.

Ainda de acordo com a Tabela 4, controlando-se a altura, houve um aumento de 0,05 unidades de PFI (em L/s) associado a um aumento de 1 unidade de S-índice; de modo idêntico, controlando-se o S-índice, houve um aumento de 0,012 unidades de PFI (em L/s) associado a um aumento de 1 cm na altura no grupo asmático.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi pioneiro na análise do PFI e de variáveis dinâmicas de função pulmonar de crianças e adolescentes com asma, utilizando-se um dispositivo eletrônico de carga linear, pelo qual foi possível demonstrar que o PFI dos asmáticos está diminuído em comparação a controles.

Sabe-se que fatores relacionados à experiência do paciente com a manobra de inalação estão relacionados a alterações nos valores pelo efeito de aprendizado.^(21,22) A despeito disso, mesmo quando comparando crianças e adolescentes com asma que realizam a manobra de inalação diariamente com crianças e adolescentes saudáveis que nunca tiveram contato com tal manobra, os valores foram significativamente inferiores nos asmáticos. Essa redução pode ser explicada pela fisiopatologia da doença, que está associada à obstrução das vias aéreas, especialmente aquelas de menor calibre e/ou com algum grau de remodelamento. Nesses casos, ocorre um aumento da pressão intratorácica negativa que é necessária para superar a resistência do inalador, reduzindo o lúmen das vias aéreas e resultando em fluxos inspiratórios diminuídos.⁽²³⁻²⁵⁾ Além disso, o PFI mais baixo nessa população pode estar relacionado ao achatamento do diafragma devido à hiperinsuflação secundária à obstrução das vias aéreas.⁽²⁶⁾

A média de PFI de crianças e adolescentes com asma obtido em nosso estudo foi de 4,34 L/s, equivalente a 260,4 L/min, valor superior ao encontrado na literatura em relação a crianças e adolescentes asmáticos (média ~ 91,1 L/min).⁽¹¹⁾ Essa discrepância pode ser atribuída às diferentes resistências internas impostas durante a avaliação. No estudo supracitado,⁽¹¹⁾ os participantes foram submetidos à carga adaptada ao dispositivo Accuhaler (GlaxoSmithKline, Bretford, Reino Unido), que é um inalador de média resistência, enquanto, em nosso estudo, a carga utilizada foi padronizada em 3 cmH₂O, a mínima imposta pelo POWERbreathe K5, que é quase nula, sendo essa necessária apenas para que seja possível disparar a válvula acoplada no interior do dispositivo.⁽¹¹⁾ Além disso, como está bem definido na literatura, à medida em que a resistência

Tabela 2. Comparação de médias das variáveis de função pulmonar analisadas nos grupos asmático e controle.^a

Variáveis	Grupos		p*
	Asmático (n = 44)	Controle (n = 44)	
PFI, L/s	4,34 ± 0,87	4,86 ± 1,33	0,03
Volume, L	1,72 ± 0,65	1,78 ± 0,78	0,70
S-índice	78,27 ± 15,21	87,10 ± 23,32	0,04
Tempo para atingir PFI, s	0,20 ± 0,09	0,18 ± 0,11	0,85

PFI: pico de fluxo inspiratório. ^aValores expressos em média ± dp. *Teste t de Student.

Tabela 3. Comparação das médias de pico de fluxo inspiratório com as características clínicas no grupo asmático.^a

PFI, L/s	Variáveis				p*
	IMC				
	Baixo	Adequado	Sobrepeso	Obesidade	
	4 (4,4 ± 1,2)	24 (4,6 ± 0,8)	9 (4,2 ± 1,0)	7 (3,8 ± 0,6)	0,165
	Nível de atividade física (HPLA)				
	Sedentário	Atividade regular (até 2 h/semana)	Atividade > 2 h/semana		
	14 (4,2 ± 0,6)	16 (4,0 ± 0,7)	14 (4,8 ± 1,1)		0,045
	Controle da asma (ACT)				
	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada		
	27 (4,5 ± 0,9)	11 (4,3 ± 0,7)	6 (3,6 ± 0,6)		0,060
	Sexo				
	Feminino	Masculino			
	24 (4,28 ± 0,61)	20 (4,42 ± 1,12)			0,60
	Dose diária de corticoide inalatório				
	Baixa	Média	Alta		
	22 (4,46 ± 0,87)	14 (4,46 ± 0,85)	8 (4,44 ± 0,89)		0,74
	Realização da manobra inalatória				
	Adequada	Inadequada			
	25 (4,30 ± 0,93)	19 (4,40 ± 0,81)			0,70

PFI: pico de fluxo inspiratório; HPLA: *habitual level of physical activity*; e ACT: *Asthma Control Test*. ^aValores expressos em n de participantes e (média ± dp) do PFI. *ANOVA.

Tabela 4. Estatística descritiva e resultados da análise de correlação e de regressão múltipla entre o pico de fluxo inspiratório e as variáveis explanatórias (altura e S-índice) no grupo asmático.^a

Variáveis	n	Média	dp	r	Coefficientes de regressão (IC 95%)	p**
PFI, L/s	44	4,3	0,9	-	-	-
Altura, cm	44	156,4	12,2	0,56	0,012 (0,006-0,019)	< 0,001
S-índice	44	51,9	15,2	0,96	0,05 (0,05-0,06)	< 0,001

PFI: pico de fluxo inspiratório. ^aAs variáveis explanatórias do modelo inicial foram aquelas que, nas Tabelas 2 e 3, apresentaram um valor p < 0,20 (idade, altura, peso, S-índice, IMC, atividade física e controle da asma). Termo constante do modelo de regressão múltipla = -0,19. *Coeficiente de correlação de Pearson. **Teste t de Student.

interna do dispositivo aumenta, o PFI diminui.⁽²⁷⁾ Em contrapartida, quando analisamos o estudo de Kamps et al.,⁽⁸⁾ que avaliou o PFI sem resistência simulada aos dispositivos inalatórios, os valores se tornam mais similares com os nossos, com média de 186,8 L/s⁽⁸⁾ e de 260,4 L/s em nosso estudo. Esse aumento do PFI em nosso estudo pode estar relacionado à média de altura mais alta em nossa amostra. Ainda de forma similar aos nossos resultados, aquele estudo encontrou uma correlação positiva entre a altura e o PFI.⁽⁸⁾

Vale ressaltar que, em nosso estudo, foram realizadas 10 manobras de avaliação do PFI e o maior valor entre elas foi obtido, diferentemente da maioria dos estudos, que utilizam 1-3 manobras. Nosso critério para tal mensuração foi baseado no estudo de Silva et al.⁽¹⁵⁾ no qual a maioria dos participantes apresentou os maiores valores na oitava manobra devido ao efeito de aprendizado; assim, não estaríamos subestimando o PFI dos participantes avaliados.

Em relação à comparação das médias de PFI com características clínicas do grupo asmático, estudos comprovam que, durante exacerbações agudas da asma, ocorre a redução do PFI; porém, nosso estudo não encontrou uma correlação entre essa variável e o

nível de controle da doença, lembrando que a maioria dos pacientes com asma incluídos em nosso estudo foi classificada como com asma controlada.^(8,28)

Quando analisado o PFI dos asmáticos com seu nível de atividade física, houve uma diferença entre os grupos. Isso pode ser explicado pela redução da força da musculatura respiratória em crianças com asma, que pode causar uma redução do PFI pela diminuição do número de fibras musculares diafragmáticas e não apenas pela obstrução ao fluxo. Sabemos que a atividade aeróbica melhora o quadro de asma, e o sedentarismo pode piorar tais condições, o que corrobora nossos achados: quanto maior era o nível de atividade física, maiores foram os valores de PFI.⁽²⁹⁾

Observou-se uma correlação positiva entre idade e PFI em crianças e adolescentes, o que pode estar relacionado ao melhor entendimento e execução da técnica de inalação, que obtiveram valores mais altos, ou até mesmo ao processo de crescimento e desenvolvimento muscular.^(8,30) Quando nossos resultados são comparados com os de outros estudos na população adulta, a correlação se inverte à medida em que ocorre o processo de envelhecimento, devido aos fatores de perda de força e massa muscular.⁽³¹⁻³³⁾

O V_T e o tempo para atingir o PFI foram similares entre os grupos asmáticos e controle. A média do V_T total demonstrado no estudo de Seheult et al.⁽³¹⁾ foi de 1,1 L, valor similar porém um pouco abaixo do encontrado em nosso estudo, de 1,72 L. Num estudo com crianças treinadas em uso de inalador de pó, o tempo para atingir o PFI se altera na medida em que se altera a resistência.⁽³⁴⁾ Foi demonstrada uma média de tempo para atingir o PFI de 0,16 s em dispositivos de alta resistência e de 0,19 s em dispositivos de baixa resistência,⁽³⁴⁾ corroborando nossos achados, cujo PFI máximo foi alcançado por volta de 0,20 s.

Foi observada uma diferença significativa entre os valores de S-índice de asmáticos e controles. A desvantagem biomecânica associada ao posicionamento do principal músculo da inspiração (diafragma) em pacientes com asma pode ser um fator que contribui para os valores mais baixos de S-índice nessa população. Além disso, o S-índice obteve uma correlação positiva com o PFI, indicando que aqueles casos com valores altos dessa variável apresentaram um tendência de ter também valores altos de PFI, corroborando o estudo de Kamps et al.,⁽⁸⁾ no qual crianças com asma que utilizavam inaladores de pó apresentaram correlação positiva entre PFI e PÍmáx, que, assim como o S-índice, é uma medida de força muscular inspiratória. Portanto, o S-índice é uma medida dinâmica de função pulmonar que pode alertar sobre valores de PFI mais baixos.

Kamps et al.⁽⁸⁾ mostraram uma correlação entre a medida estática da força muscular respiratória e o PFI, mas não há na literatura dados que correlacionem o PFI com a medida dinâmica (S-índice). Portanto, nosso estudo é pioneiro nessa análise e não existem dados quanto aos valores normais nessa população. Nossos achados apontam para valores com médias de 87,10 cmH₂O para o grupo controle e de 78,27 cmH₂O para o grupo asmático. No estudo de Silva et al.,⁽¹⁵⁾ a média do S-índice foi superior (102 cmH₂O); porém, a população estudada era formada por adultos saudáveis.

O presente estudo apresenta como limitação o fato de o dispositivo utilizado para obter o PFI não simular a

resistência interna dos diferentes inaladores utilizados na prática clínica. Além disso, devemos ainda considerar como uma possível fragilidade deste estudo o fato de não termos avaliado sintomas de acometimento da via aérea superior desses pacientes, o que poderia acarretar algum impacto na função respiratória.

Em resumo, a análise do PFI mostrou-se um método prático que fornece informações adicionais importantes para a indicação de uso de inaladores de pó. Apesar dos resultados positivos da terapia inalatória, é importante enfatizar a necessidade de uma avaliação cuidadosa do paciente, considerando suas características individuais. O PFI se encontra reduzido em crianças e adolescentes com asma que utilizam inalador de pó, quando comparados com aqueles sem patologia pulmonar. Idade, peso, altura e força muscular respiratória apresentam correlações positivas com o PFI.

Sugerimos uma avaliação individual do paciente para a prescrição do dispositivo inalatório de pó mais adequado, considerando suas características antropométricas e, quando possível, variáveis de função pulmonar. Também sugerimos que esses pacientes sejam orientados sobre a realização da manobra inalatória de forma adequada e sejam incentivados a realizar atividades físicas supervisionadas ou sejam inseridos em um programa de reabilitação pulmonar.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a PULMOCARDIO Fisioterapia Ltda. o empréstimo do equipamento POWERbreathe K5, que tornou possível a realização desta pesquisa.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CPS: autor principal; concepção e planejamento do trabalho; redação e revisão das versões preliminares e definitiva). JSAC, MCAB e PGMB: pesquisa; concepção e planejamento do trabalho; LBA: concepção e planejamento do trabalho; aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [Article in Portuguese]. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114-125. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822014000100018>
- Pizzichini MMM, Cruz AA. Celebrating World Asthma Day in Brazil: is the glass half full or half empty?. *J Bras Pneumol*. 2019;45(3):e20190130. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190130>
- Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000352>
- Global Initiative for Asthma - GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2020 Sep 1]. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children. 2018 [Adobe Acrobat document, 29p.]. Available from: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- Salvi S, Gogtay J, Aggarwal B. Use of breath-actuated inhalers in patients with asthma and COPD - an advance in inhalational therapy: a systematic review. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(1):89-99. <https://doi.org/10.1586/17476348.2014.854168>
- Pepper AN, Cooke A, Livingston L, Lockey RF. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease inhalers: Techniques for proper use [published correction appears in *Allergy Asthma Proc*. 2016 Sep;37(5):122]. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(4):279-290. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3954>
- Farkas Á, Jókay Á, Balásházy I, Fűri P, Müller V, Tomisa G, et al. Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug. *Eur J Pharm Sci*. 2016;93:371-379. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.036>
- Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(1):65-70. <https://doi.org/10.1002/ppul.10410>
- Taylor TE, Holmes MS, Sulaiman I, Costello RW, Reilly RB. Influences of gender and anthropometric features on inspiratory

- inhaler acoustics and peak inspiratory flow rate. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015;2015:2227-2230. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318834>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2020 Sep 1]. Portaria no. 1317 de 25 Nov 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. [about 2 screens]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1317_25_11_2013.html
 11. Bentur L, Mansour Y, Hamzani Y, Beck R, Elias N, Amirav I. Measurement of inspiratory flow in children with acute asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(4):304-307. <https://doi.org/10.1002/ppul.20109>
 12. Sanders MJ. Guiding Inspiratory Flow: Development of the In-Check DIAL G16, a Tool for Improving Inhaler Technique. *Pulm Med.* 2017;2017:1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>
 13. Langer D, Jacome C, Charusisin N, Scheers H, McConnell A, Decramer M, et al. Measurement validity of an electronic inspiratory loading device during a loaded breathing task in patients with COPD. *Respir Med.* 2013;107(4):633-635. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.020>
 14. Minahan C, Sheehan B, Douthett R, Kirkwood T, Reeves D, Cross T. Repeated-sprint cycling does not induce respiratory muscle fatigue in active adults: measurements from the powerbreathe® inspiratory muscle trainer. *J Sports Sci Med.* 2015;14(1):233-238.
 15. Silva PE, de Carvalho KL, Frazão M, Maldaner V, Daniel CR, Gomes-Neto M. Assessment of Maximum Dynamic Inspiratory Pressure. *Respir Care.* 2018;63(10):1231-1238. <https://doi.org/10.4187/respcare.06058>
 16. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
 17. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-166. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>
 18. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Tede Telessaúde Brasil [homepage on the Internet]. São Paulo: BVS; [cited 2018 Feb 23]. Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) infantil. Available from: <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>
 19. Global Initiative for Asthma (GINA) homepage on the Internet]. Bethesda: GINA [cited 2020 Sep 1]. 2019 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
 20. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(4 Pt 1):1284-1289. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551383>
 21. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, et al. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. *Rev Port Imunoalerg.* 2017;25(1):9-26.
 22. Dal Negro RW, Povero M. Dry-powder inhalers in patients with persistent airflow limitation: usability and preference. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0068-x>
 23. Oliveira CM, Lanza Fde C, Solé D. Respiratory muscle strength in children and adolescents with asthma: similar to that of healthy subjects?. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):308-314. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300005>
 24. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6 Suppl):S84-S87. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.062>
 25. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0123-2>
 26. Weiner P, Suo J, Fernandez E, Cherniack RM. The effect of hyperinflation on respiratory muscle strength and efficiency in healthy subjects and patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(6):1501-1505. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.6.1501>
 27. Cegla UH. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respir Med.* 2004;98 Suppl A:S22-S28. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.02.003>
 28. Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv.* 2014;5(1):69-81. <https://doi.org/10.4155/tde.13.132>
 29. Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. Randomized trial. *Respir Med.* 2014;108(10):1438-1445. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.009>
 30. Vogelberg C, Kremer HJ, Ellers-Lenz B, Engel M, Maus J, Conrad F, et al. Clinical evaluation of the peak inspiratory flow generated by asthmatic children through the Novolizer. *Respir Med.* 2004;98(10):924-931. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.024>
 31. Seheult JN, Costello S, Tee KC, Bholah T, Al Bannai H, Sulaiman I, et al. Investigating the relationship between peak inspiratory flow rate and volume of inhalation from a Diskus™ Inhaler and baseline spirometric parameters: a cross-sectional study. *Springerplus.* 2014;3:496. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-496>
 32. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J.* 1999;13(1):197-205. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14614549>
 33. Janssens W, VandenBranden P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, Troosters T, et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J.* 2008;31(1):78-83. <https://doi.org/10.1183/09031936.00024807>
 34. Kondo T, Hibino M, Tanigaki T, Cassan SM, Tajiri S, Akazawa K. Appropriate use of a dry powder inhaler based on inhalation flow pattern. *J Pharm Health Care Sci.* 2017;3:5. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0076-9>



Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes em ventilação mecânica prolongada: descrição, fatores de risco associados à mortalidade e desempenho do escore SOFA

Sebastián Ariel Núñez¹, Guillermina Roveda¹, Mariela Soledad Zárate²,
Mónica Emmerich³, María Teresa Verón¹

1. Servicio de Infectología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina
2. Laboratorio de Microbiología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina
3. Unidad de Paciente Crítico Crónico, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

Recebido: 13 novembro 2020.
Aprovado: 22 março 2021.

Trabalho realizado no Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

RESUMO

Objetivo: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma séria complicação da ventilação mecânica (VM). Entretanto, dados sobre PAVM em pacientes em VM prolongada (VMP) são escassos. Nosso objetivo foi descrever as características de pacientes com PAVM em VMP e identificar fatores associados à mortalidade. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes com PAVM em VMP. Foram registradas características basais, bem como as taxas de mortalidade em 30 e 90 dias. As variáveis associadas à mortalidade foram determinadas por meio da análise de sobrevida de Kaplan-Meier e do modelo de regressão de Cox. **Resultados:** Foram identificados 80 episódios de PAVM em 62 indivíduos em VMP. As medianas de idade, índice de comorbidade de Charlson, pontuação no SOFA, e dias em VM foram, respectivamente, de 69,5 anos, 5, 4 e 56 dias. Os episódios de PAVM ocorreram entre o 21º e o 50º dia de VM em 28 pacientes (45,2%) e até o 90º dia de VM em 48 pacientes (77,4%). As taxas de mortalidade em 30 e 90 dias foram de 30,0% e 63,7%, respectivamente. A mortalidade em 30 dias associou-se a pontuação no SOFA (razão de risco [RR] = 1,30; IC95%: 1,12-1,52; $p < 0,001$) e uso de drogas vasoativas (RR = 4,0; IC95%: 1,2-12,9; $p = 0,02$), enquanto a mortalidade em 90 dias associou-se a idade (RR = 1,03; IC95%: 1,00-1,05; $p = 0,003$), pontuação no SOFA (RR = 1,20; IC95%: 1,07-1,34; $p = 0,001$), uso de drogas vasoativas (RR = 4,07; IC95%: 1,93-8,55; $p < 0,001$) e DPOC (RR = 3,35; IC95%: 1,71-6,60; $p < 0,001$). **Conclusões:** As taxas de mortalidade em pacientes com PAVM em VMP são consideravelmente altas. O início da PAVM pode ocorrer vários dias após a instituição da VM. O escore SOFA é útil para predição de desfechos fatais. Os fatores associados à mortalidade podem ajudar a orientar as decisões terapêuticas e a determinar o prognóstico.

Descritores: Pneumonia associada à ventilação mecânica; Cuidados críticos; Ventiladores mecânicos.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o progresso na assistência médica levou à redução da mortalidade hospitalar de pacientes graves.^(1,2) O aumento da sobrevida na fase aguda da doença crítica causou o aumento progressivo da população de indivíduos com doença crítica crônica (DCC). A prevalência de DCC é de 7,6% do número de internações em UTIs nos Estados Unidos⁽³⁾ e pode chegar a 33% em pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda.⁽⁴⁾ Embora a definição de DCC seja heterogênea, a necessidade de ventilação mecânica prolongada (VMP) é a característica mais importante para defini-la.^(5,6) Uma das definições mais recentes e mais utilizadas de DCC a descreve como tempo de permanência em UTI de 8 dias ou mais, associado a pelo menos uma das seguintes condições: ventilação mecânica (VM) por 96 h ou mais,

traqueostomia, sepse, ferimentos graves e falência de múltiplos órgãos.⁽⁷⁾ A definição de VMP também varia entre os autores, embora a mais utilizada seja a necessidade de VM por 21 dias ou mais, pelo menos por 6 h/dia.^(8,9) Utilizando essa definição, a incidência de VMP em pacientes em VM internados em UTI varia de 6,3% a 9,9%.^(10,11)

As infecções em pacientes em VMP são uma das complicações mais comuns. Em um estudo multicêntrico que incluiu 1.419 pacientes em VMP, as seis principais complicações registradas no período de um ano foram infecções, sendo as mais frequentes a infecção do trato urinário e a pneumonia associada à VM (PAVM), em 34,5% e 31,0% dos pacientes, respectivamente.⁽¹²⁾ O alto risco de infecções deve-se a múltiplos fatores: uso prolongado de elementos invasivos (cânula de traqueostomia, cateteres, etc.), exposição prolongada a ambientes contaminados por microrganismos virulentos e resistentes e alterações

Endereço para correspondência:

Sebastián A. Núñez. 1240 Acuña de Figueroa, ZIP 1128, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: 54 11 4959-8200, ramal 8561. E-mail: snunez@fsg.edu.ar

Apoio financeiro: Nenhum.

imunológicas causadas por comorbidades e pela recente doença crítica do paciente.⁽¹³⁾

A PAVM é uma das infecções hospitalares mais comuns. Aproximadamente 10% dos pacientes que necessitam de VM desenvolvem PAVM, com taxa de mortalidade de 20-50%.^(14,15) Sabe-se que a apresentação clínica e o manejo da PAVM diferem em pacientes em VMP.⁽¹⁶⁾ O risco de PAVM em pacientes em VMP é menor do que naqueles que estão na fase aguda da VM, mas aumenta em 1-3% a duração da VM por dia, sugerindo que entre 50% e 66% dos pacientes traqueostomizados desenvolverão PAVM.⁽¹⁷⁾ O impacto das infecções respiratórias em pacientes em VMP é relevante e foi relacionado a maior mortalidade.⁽¹⁸⁾ Entretanto, dados sobre PAVM em pacientes em VMP são escassos. Não só a maioria dos estudos sobre PAVM inclui pacientes em VM aguda, mas diferenças nas definições de VMP e DCC revelaram que o conhecimento sobre o assunto é esparso e quase incomparável.

O escore SOFA é uma ferramenta amplamente utilizada para predição de mortalidade em pacientes sépticos em UTI.⁽¹⁹⁾ Entretanto, sua utilidade em indivíduos com DCC ainda não está bem estabelecida.

O objetivo do presente estudo foi descrever as características dos pacientes com PAVM em VMP, identificar fatores associados à mortalidade em 30 e 90 dias e avaliar o desempenho do escore SOFA como preditor de mortalidade nessa população.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes em VMP e diagnosticados com PAVM que foram internados na Unidade de Pacientes Críticos Crônicos (UPCC) do *Sanatorio Güemes*, localizado na cidade de Buenos Aires, na Argentina, entre junho de 2015 e outubro de 2019. Nossa instituição é um hospital geral de cuidados agudos com 680 leitos, afiliado a uma universidade. A UPCC é uma unidade com 24 leitos desenvolvida para o tratamento e reabilitação de pacientes com DCC. Os pacientes internados na UPCC vêm encaminhados principalmente de UTIs e de unidades de acidente vascular cerebral. A taxa global de mortalidade na UPCC é de 44,8%, e, em média, 179 pacientes são internados por ano. Os protocolos de prevenção de PAVM incluem elevação da cabeça da cama em 30-45 graus, testes diários de respiração espontânea, descontaminação oral e monitoramento da pressão do manguito do tubo endotraqueal. Utilizamos o sistema de registro de vigilância de infecções hospitalares para identificar pacientes consecutivos com diagnóstico de PAVM que foram internados na UPCC. Por meio de prontuários eletrônicos, foram selecionados indivíduos com PAVM que estavam em VMP. As seguintes variáveis basais foram coletadas: motivo da internação na instituição, dados demográficos, comorbidades e índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade. As

variáveis coletadas no momento do diagnóstico de PAVM foram número de dias em VM, pontuação no SOFA, necessidade de drogas vasoativas e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Dados relativos ao período de acompanhamento de 90 dias após o diagnóstico de PAVM também foram coletados, incluindo resultados de isolados microbiológicos, adequação da antibioticoterapia empírica, mortalidade em 30 dias e mortalidade em 90 dias. Utilizamos essas variáveis na busca por fatores associados à mortalidade em 30 e em 90 dias. Em virtude da natureza retrospectiva do estudo, não foi necessária a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo departamento de pesquisa da instituição. Todos os dados foram mantidos em sigilo, e o estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque.

População e definições do estudo

Foram incluídos no estudo pacientes com 18 anos ou mais em VMP e que estavam na UPCC há pelo menos 48 h antes do início da PAVM, independentemente de terem tido episódios anteriores de PAVM. Foram excluídos indivíduos que desenvolveram PAVM em outras unidades ou em até 48 h após a internação na UPCC. Em pacientes com mais de um episódio de PAVM, um novo episódio foi definido como o desenvolvimento de novos achados clínicos, radiológicos e bacteriológicos após o término da antibioticoterapia para o episódio anterior. Em conformidade com a *National Association for Medical Direction of Respiratory Care*, definimos VMP como VM com duração de ≥ 21 dias por pelo menos 6 h/dia.⁽⁹⁾ Utilizamos a definição do *Programa de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina*, o qual define PAVM com base em critérios clínicos e radiológicos⁽²⁰⁾: presença de um de dois critérios maiores (temperatura $> 38^\circ\text{C}$ e contagem de leucócitos > 12.000 células/ mm^3 ou < 4.000 células/ mm^3) e de pelo menos um de três critérios menores (escarro purulento, redução da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e infiltrados novos ou persistentes em pelo menos duas radiografias de tórax). O diagnóstico microbiológico de PAVM foi confirmado por hemoculturas (identificação do crescimento de microrganismos, sem outra causa óbvia), por culturas quantitativas de LBA ($\geq 10^4$ UFC/mL) ou por culturas quantitativas de aspirado traqueal ($\geq 10^5$ UFC/mL).⁽²⁰⁾

A função orgânica foi avaliada utilizando a pontuação no SOFA,⁽²¹⁾ calculada nas primeiras 24 h após o diagnóstico de PAVM. As comorbidades foram avaliadas pelo índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade.⁽²²⁾ Definimos o uso de drogas vasoativas relacionado à PAVM como o recebimento de prescrição de noradrenalina ou dopamina em algum momento entre o dia do diagnóstico de PAVM e o término da antibioticoterapia. A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ registrada foi aquela obtida no momento mais próximo ao início da PAVM. As culturas microbiológicas foram solicitadas pelos médicos assistentes, em conformidade com os protocolos da instituição, e incubadas em meios padrão. Foram realizadas culturas quantitativas dos isolados de amostras respiratórias. A identificação

bacteriana foi realizada utilizando testes bioquímicos convencionais e um sistema microbiológico automatizado (BD Phoenix; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA). A sensibilidade aos antimicrobianos foi determinada por meio de disco-difusão, e a sensibilidade à colistina, por meio do sistema automatizado (BD Phoenix), em conformidade com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*.⁽²³⁾

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o programa R Studio, versão 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). As variáveis contínuas são expressas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com sua distribuição. As variáveis qualitativas são apresentadas em frequência absoluta e relativa. Realizamos análises univariadas e multivariadas para identificar fatores associados à mortalidade. As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, enquanto as variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica foram comparadas utilizando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Modelos de regressão de Cox foram utilizados para identificar preditores de mortalidade em 30 e 90 dias. Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,25$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. Modelos aninhados foram selecionados utilizando o critério de informação Akaike. Curvas de Kaplan-Meier e testes de *log-rank* foram realizados para as variáveis associadas à mortalidade em 90 dias. Razões de risco e IC95% foram utilizados para identificar as variáveis associadas à mortalidade em 30 e 90 dias. Todos os testes foram bilaterais, e a significância estatística adotada foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Durante o período de estudo, foram identificados 80 episódios de PAVM em 62 pacientes em VMP, sendo que 13 desses pacientes apresentaram mais de 1 episódio de PAVM (2 episódios em 9 pacientes, 3 episódios em 3 pacientes e 4 episódios em 1 paciente). As características dos pacientes e a apresentação clínica da PAVM são descritas na Tabela 1. Houve uma ligeira predominância no sexo masculino, e 40 episódios (50%) ocorreram em pacientes com idade > 70 anos. Os principais motivos de internação hospitalar foram pneumonia adquirida na comunidade, em 20 pacientes (25,0%); acidente vascular cerebral, em 19 (23,7%); outras infecções que não PAVM, em 7 (8,7%); traumatismo cranioencefálico, em 7 (8,7%); e insuficiência cardíaca congestiva, em 5 (6,2%).

Em relação à VM, todos os pacientes foram submetidos à traqueostomia, e a mediana de dias em VM desde o início da PAVM foi de 56 (variação: 21-564 dias). Os patógenos foram identificados em 65 dos 80 episódios (81,2%), sendo que o *Pseudomonas aeruginosa*

representou quase metade dos isolados microbiológicos, enquanto *Staphylococcus aureus* não foi isolado. Houve apenas 1 episódio no qual dois isolados diferentes foram identificados (*P. aeruginosa* e *Providencia stuartii*). Os padrões de resistência a antibióticos são apresentados na Tabela 2. Os esquemas de antibioticoterapia empírica mais utilizados foram meropenem + colistina; meropenem + colistina + vancomicina; e piperacilina/tazobactam + colistina, em 23 (29%), 22 (27%) e 13 (16%) do número total de episódios de PAVM, respectivamente. Antibióticos beta-lactâmicos foram prescritos como terapia definitiva em 65 (81%) dos episódios (em associação com outros antibióticos em 28), da mesma forma que monoterapia com colistina em 11 e colistina em aerossol + antibióticos parenterais em 7 (todos os casos de infecção por *P. aeruginosa*).

Todos os pacientes, exceto 1, concluíram o acompanhamento de 30 dias na unidade. Esse paciente foi encaminhado a um hospital de cuidados intensivos de longa duração (HCILD) uma vez que a antibioticoterapia foi concluída. As taxas de mortalidade em 30 e 90 dias após o diagnóstico de PAVM foram de 30,0% e 63,7%, respectivamente.

Momento do início da PAVM

A Figura 1 apresenta a frequência de episódios de PAVM em relação à duração da VM em dias. Entre o 21º e o 50º dia de VM, ocorreram 36 dos 80 episódios de PAVM (45,0%). Até o 90º dia, já tinha havido 62 episódios de PAVM (77,5%).

Fatores associados às taxas de mortalidade em 30 e 90 dias

O modelo de regressão de Cox mostrou que a pontuação no SOFA e o uso de drogas vasoativas associaram-se à mortalidade em 30 dias, enquanto idade, pontuação no SOFA, uso de drogas vasoativas, e DPOC associaram-se à mortalidade em 90 dias (Tabela 3). Em uma análise *post hoc*, exploramos a interação entre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ e a pontuação no SOFA e entre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ e uso de drogas vasoativas por meio da adição de um termo de interação ao modelo. Nenhuma das interações foi significativa ($p = 0,15$ e $p = 0,09$, respectivamente). A Figura 2 apresenta as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis associadas à mortalidade em 90 dias. Entre os pacientes que receberam drogas vasoativas, 22 (68%) apresentaram pontuação no SOFA > 5 e 10 (32%) apresentaram pontuação no SOFA ≤ 5 ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Realizamos uma análise retrospectiva de pacientes com PAVM em VMP. Constatamos que idade, pontuação no SOFA, uso de drogas vasoativas e DPOC associaram-se a maior mortalidade. Até onde sabemos, este é o estudo com uma das maiores coortes de pacientes com PAVM em VMP e o primeiro a abordar preditores de mortalidade. A falta de informações sobre esse tema pode ser parcialmente devida à

Tabela 1. Características dos pacientes.^a

Características	Grupos				p
	Todos os pacientes (N = 80)	Sobreviventes em 30 dias (n = 56)	Não sobreviventes em 30 dias (n = 24)	Sobreviventes em 90 dias (n = 29)	Não sobreviventes em 90 dias (n = 51)
Sexo masculino	52 (65)	37 (66)	15 (62)	20 (69)	32 (61)
Idade	69,5 [58-80]	65,0 [56,5-80,0]	71,5 [65,0-80,5]	61 [38-80]	71 [63-80]
Causa da internação					
Médica	60 (75)	41 (73)	19 (79)	25 (86)	35 (68)
Cirurgica	11 (14)	7 (13)	4 (17)	1 (3)	10 (20)
Trauma	9 (11)	8 (14)	1 (4)	3 (10)	6 (12)
Índice de comorbidade de Charlson	5 [2-6]	4,0 [2,0-6,0]	5,5 [4,5-6,0]	4 [2-5]	5 [3-6]
Comorbidades					
Polineuropatia do doente crítico	73 (91)	52 (93)	21 (87)	28 (97)	45 (88)
Lesões neurológicas	52 (65)	38 (68)	14 (58)	24 (83)	28 (55)
Déficit neurológico focal	30 (37)	23 (41)	7 (29)	16 (55)	14 (27)
Estado vegetativo persistente	11 (14)	6 (11)	5 (21)	5 (17)	6 (12)
Alteração sensorial	10 (12)	6 (11)	4 (17)	2 (7)	8 (16)
DPOC	24 (30)	13 (23)	11 (46)	2 (7)	22 (43)
Insuficiência cardíaca congestiva	14 (17)	8 (14)	6 (25)	4 (14)	10 (20)
Diabetes mellitus	13 (16)	7 (12)	6 (25)	3 (10)	10 (20)
Doença maligna	10 (12)	9 (16)	1 (4)	5 (17)	5 (10)
Insuficiência renal crônica	8 (10)	5 (9)	3 (12)	3 (10)	5 (10)
Obesidade	7 (9)	2 (4)	5 (21)	1 (3)	6 (12)
Imunossupressão	4 (5)	3 (5)	1 (4)	0 (0)	4 (8)
Dias em VM desde o início da PAVM	56,0 [40,0-88,0]	54,0 [40,5-88,5]	58,5 [42,5-94,0]	64 [45-93]	49 [35-81]
Dias de internação desde o início da PAVM	62,5 [43-97]	62,5 [43,0-96,0]	66,5 [46,5-102,0]	63 [43-103]	62 [43-94]
Pontuação no SOFA	4 [3-7]	4 [3-5]	8 [4-10]	4 [3-5]	4 [3-8]
Pacientes com pontuação no SOFA > 5	27 (34)	11 (20)	16 (67)	7 (24)	20 (39)
Drogas vasoativas durante o episódio	32 (40)	15 (27)	17 (71)	8 (28)	24 (47)
PaO ₂ /FIO ₂	242 [187-323]	270 [200-340]	200 [157-246]	310 [194-354]	223 [187-270]
Pacientes com PaO ₂ /FIO ₂ < 200 ^b	20 (31)	10 (23)	10 (48)	5 (24)	15 (34)
Pontuação na ECG	9 [7-10]	9,0 [7,5-10,0]	9,0 [6,0-10,5]	9 [8-10]	9 [6-11]
Pacientes com pontuação na ECG ≤ 5	12 (15)	6 (10)	6 (25)	2 (7)	10 (20)
Terapia sedativa	18 (22)	7 (12)	11 (46)	3 (10)	15 (29)
Isolados microbiológicos					
<i>P. aeruginosa</i>	38 (47)	29 (52)	9 (37)	13 (45)	25 (49)
Enterobacteriaceae	20 (25)	14 (25)	6 (25)	9 (31)	11 (22)
CAB	6 (7)	2 (4)	4 (17)	1 (3)	5 (10)
Outros	1 (1)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (2)
Cultura negativa	15 (18)	11 (20)	4 (17)	8 (16)	7 (14)
Antibioticoterapia empírica inadequada ^c	6 (9)	5 (11)	1 (5)	2 (9)	4 (9)

VM: ventilação mecânica; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; ECG: Escala de Coma de Glasgow; e CAB: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. ^aValores expressos em n (%). ^bn = 62. ^cAvaliada em indivíduos com isolados identificados (n = 65).

Tabela 2. Padrões de resistência a antibióticos dos patógenos isolados.^a

Patógenos	SAM	CTG	FEP	CIP	TMP/SMX	TZP	IPM	MEM	AMK	CST	TGC
<i>P. aeruginosa</i>	100	46	46	59	100	51	57	59	35	0	100
Enterobacteriaceae	86	38	33	76	71	33	24	24	5	76	72
CAB	100	100	100	100	100	100	100	100	33	0	17

SAM: ampicilina/sulbactam; CTG: cefalosporinas de terceira geração; FEP: cefepime; CIP: ciprofloxacina; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol; TZP: piperacilina/tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; AMK: amicacina; CST: colistina; TGC: tigeciclina; e CAB: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. ^aValores expressos em %.

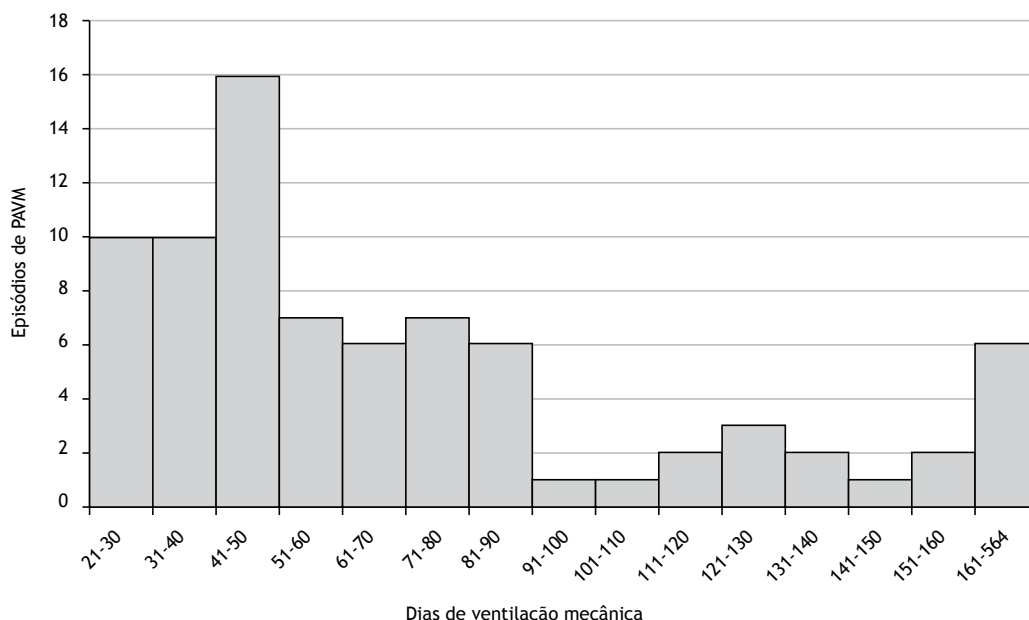


Figura 1. Número de episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) por dias de ventilação mecânica. O último episódio de PAVM ocorreu no 564º dia de ventilação mecânica.

Tabela 3. Modelo de regressão de Cox para as variáveis associadas à mortalidade em 30 e 90 dias.

Variáveis	Mortalidade em 30 dias, RR (IC95%)	P	Mortalidade em 90 dias, RR (IC95%)	p
Idade	1,02 (0,99-1,05)	0,13	1,03 (1,001-1,05)	0,003
Pontuação no SOFA	1,3 (1,12-1,52)	< 0,001	1,2 (1,07-1,34)	0,001
Drogas vasoativas	4,01 (1,24-12,95)	0,02	4,07 (1,93-8,55)	< 0,001
CAB	2,62 (0,8-8,57)	0,11	1,81 (0,55-5,31)	0,27
PaO ₂ /FiO ₂ < 200	1,73 (0,64-4,7)	0,28	1,2 (0,62-2,32)	0,59
DPOC	2,59 (0,93-7,18)	0,06	3,35 (1,71-6,6)	< 0,001

RR: razão de risco; e CAB: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*.

variedade de termos cunhados para o estudo dessa população e às diferentes definições desses termos ao longo do tempo. Decidimos utilizar VMP para a inclusão de indivíduos com PAVM, pois, em um estudo retrospectivo, é mais fácil identificar pacientes pela duração da VM, em conformidade com a definição da *National Association for Medical Direction of Respiratory Care*.⁽⁹⁾ Entretanto, utilizando a definição das *Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations*,⁽⁷⁾ todos os nossos pacientes podem ser considerados pacientes com DCC.

Em nossa coorte, encontramos uma população idosa com significativa carga de comorbidades, causadas principalmente pelo comprometimento neurológico. Isso vai ao encontro dos achados de um estudo sobre

PAVM em um HCILD.⁽²⁴⁾ No estudo, 19 pacientes apresentaram 23 episódios de PAVM, sendo que 69% necessitaram de VM em decorrência de uma causa neurológica. O comprometimento neurológico provavelmente explica a dificuldade de desmame da VM e a necessidade de VMP.

Em relação aos isolados microbiológicos, todos os episódios de PAVM em nosso estudo foram causados por bacilos gram-negativos, sendo que quase metade deles era *P. aeruginosa*, corroborando achados de um estudo envolvendo indivíduos com PAVM em um HCILD,⁽²⁴⁾ relatos feitos ao *National Healthcare System Network*⁽²⁵⁾ e achados de um estudo sobre PAVM em pacientes traqueostomizados.⁽²⁶⁾ *P. aeruginosa* é uma das principais causas de PAVM em todo o mundo.^(27,28)

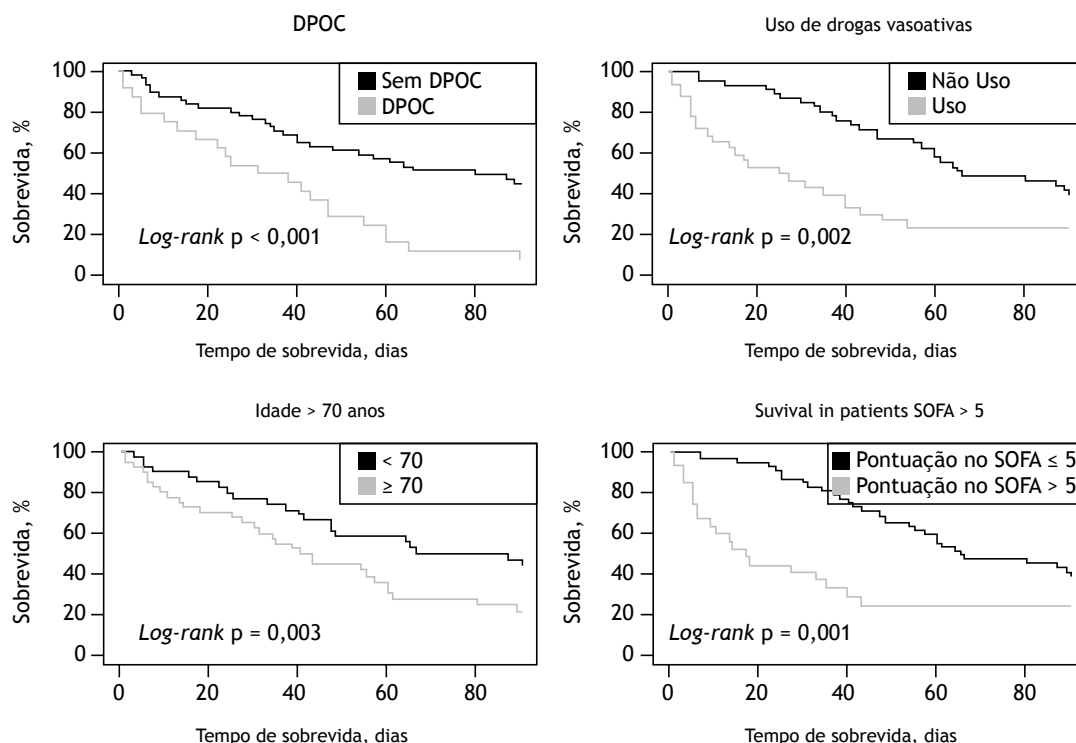


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para as variáveis associadas à mortalidade em 90 dias em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica que estavam em ventilação mecânica prolongada. Idade e pontuação no SOFA foram dicotomizadas para a análise.

A colonização prévia das vias aéreas por *P. aeruginosa* é um fator crucial para o desenvolvimento de PAVM.⁽²⁹⁾ É possível que pacientes em VMP e submetidos à traqueostomia apresentem maiores taxas de colonização, explicando parcialmente essas observações. *S. aureus* não foi isolado em nossos pacientes, o que pode corroborar achados de um estudo que relatou uma menor proporção de PAVM causada por *S. aureus* na PAVM de início tardio do que na PAVM de início precoce.⁽³⁰⁾

A mediana de dias em VM antes do início da PAVM foi de 56, que é consideravelmente menor do que a relatada por Walkey et al.⁽²⁴⁾ — mediana = 166 dias (IIQ: 66-450). Diferentemente de um HCILD, nossa unidade recebe pacientes imediatamente após a fase aguda da doença crítica, o que explica o menor tempo entre a VM e o início da PAVM. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 30%. A mortalidade de pacientes com PAVM varia de 20% a 50%, com mortalidade atribuível de 13%.⁽³¹⁾ Entretanto, esses dados são provenientes de casos de PAVM durante a VM aguda. Poucos estudos abordaram a PAVM em pacientes em VMP. Em um pequeno estudo sobre PAVM em pacientes traqueostomizados, 3 de 12 faleceram,⁽²⁶⁾ mas são necessários estudos em maior escala para estabelecer a taxa de mortalidade nessa população. Além disso, a mortalidade de pacientes com DCC é consideravelmente alta: as taxas de mortalidade hospitalar variam de 17% a 31%, enquanto as taxas de mortalidade em 6 e 12 meses são de 49% e 68%, respectivamente.^(3,32,33) As infecções foram identificadas como um dos fatores

associados à mortalidade em pacientes com DCC.⁽³²⁾ Entretanto, a mortalidade atribuível à PAVM nessa população ainda não foi determinada.

Encontramos fatores associados à mortalidade em 30 e 90 dias em nossa população. Existem alguns escores para predição da mortalidade em pacientes com DCC, como o escore ProVent,⁽³⁴⁾ mas eles não são específicos para PAVM. À semelhança das predições baseadas no escore ProVent, constatamos que idade e uso de drogas vasoativas associaram-se a desfechos fatais. Embora o escore SOFA inclua o uso de drogas vasoativas como fator, foi levado em consideração o uso dessas drogas em qualquer dia do episódio de PAVM até o final da antibioticoterapia, e a pontuação no SOFA foi calculada utilizando os resultados das variáveis obtidos no momento mais próximo ao diagnóstico de PAVM. Observamos que quase dois terços dos pacientes que receberam drogas vasoativas apresentaram maior pontuação no SOFA, então a colinearidade não pode ser totalmente descartada. Entretanto, o efeito das drogas vasoativas sobre a mortalidade foi maior do que o predito baseado no escore SOFA, e alguns pacientes que receberam drogas vasoativas apresentaram menor pontuação no SOFA. Portanto, a exata influência de cada variável ainda não foi determinada.

O escore SOFA é uma ferramenta útil para predição de mortalidade em pacientes críticos. Embora essa ferramenta seja utilizada de diferentes maneiras (diferenças entre pontuações obtidas no SOFA em dias diferentes, a maior pontuação, a média da pontuação,

etc.), a pontuação inicial no SOFA tem valor comprovado na predição da mortalidade em UTI.⁽¹⁹⁾ Em pacientes com PAVM, o escore SOFA também foi validado como fator prognóstico,^(35,36) embora os estudos tenham sido realizados em UTIs de cuidados agudos. Tseng et al.⁽³⁵⁾ incluíram 163 pacientes com PAVM; entretanto, apenas 42 (26%) deles foram traqueostomizados, e não foi realizada análise de subgrupo, o que dificulta a extrapolação de seus resultados para a população com DCC.

A relação entre DPOC e PAVM foi estudada até certo ponto; ambas as condições interagem em diversos níveis: pacientes com DPOC em VM têm maior risco de PAVM. A DPOC é um fator independente associado a maior mortalidade, maior duração da VM, maior tempo de permanência na UTI e maiores taxas de infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com PAVM.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Nossos resultados vão ao encontro dos resultados desses estudos com pacientes em VM aguda.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Entretanto, não encontramos nenhuma associação entre DPOC e mortalidade em 30 dias, mesmo tendo havido uma tendência nesse sentido ($p = 0,06$). Isso pode ser devido ao pequeno número de pacientes em nosso estudo, mas também pode refletir um efeito maior da DPOC sobre a mortalidade em 90 dias. É provável que quanto maior o tempo de acompanhamento do paciente desde o início da PAVM, maior será o efeito das condições crônicas sobre a mortalidade. Considerações semelhantes podem ser feitas em relação à idade. Em pacientes com DCC e alta carga de comorbidades, condições crônicas e idade pesam de forma mais consistente nos desfechos de longo prazo, coincidindo com a mortalidade geral. Talvez um desfecho mais curto, como mortalidade em 30 dias, seja mais adequado para essa população para definir a mortalidade atribuível das infecções nosocomiais. São necessários estudos prospectivos comparativos para lançar luz sobre essa questão.

O presente estudo possui várias limitações. Em primeiro lugar, é um estudo realizado em um único centro. Os cenários de atendimento a pacientes em VMP podem diferir entre os centros e apresentar populações heterogêneas. De fato, nossos resultados podem não ser generalizáveis para pacientes em HCILD, pois vários

desses pacientes podem não apresentar complicações ou características semelhantes às de pacientes com DCC. Em segundo lugar, a natureza retrospectiva do estudo pode causar vieses inerentes a esse tipo de desenho. Algumas variáveis e fatores de confusão podem não ter sido levados em consideração em virtude da dificuldade de incluí-los em um estudo retrospectivo. Embora tenhamos tentado controlar para fatores de confusão utilizando análise de regressão de Cox, não podemos descartar totalmente que outras variáveis não incluídas na análise, como o momento do início da antibioticoterapia ou a presença de coinfeções, possam ter afetado nossos resultados. Em terceiro lugar, a definição utilizada para PAVM pode ter levado à inclusão de alguns pacientes com traqueobronquite associada à VM, o que é uma limitação inerente à definição. Em quarto lugar, a amostra pode ser considerada relativamente pequena; portanto, a validade externa pode ter sido comprometida e os resultados podem não ser totalmente generalizáveis para alguns dos achados. Isso destaca a necessidade de estudos multicêntricos que abordem os aspectos particulares de pacientes com PAVM em VMP.

Em conclusão, encontramos uma alta carga de comorbidades em nossa amostra, em sua maior parte relacionadas a condições neurológicas, bem como taxas de mortalidade consideravelmente altas em 30 e 90 dias. Identificamos fatores associados a desfechos fatais, os quais podem ajudar a identificar pacientes que podem se beneficiar da antibioticoterapia adequada precoce e também a determinar prognósticos. Esses achados devem ser validados por estudos com amostras maiores de pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SN: desenho do estudo, coleta de dados, pesquisa bibliográfica, análise de dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final. GR: desenho do estudo, coleta de dados, pesquisa bibliográfica, redação do manuscrito e aprovação da versão final. MSZ e ME: desenho do estudo, redação do manuscrito e aprovação da versão final. MTV: desenho do estudo, redação do manuscrito, revisão final e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*. 2013;17(2):R81. <https://doi.org/10.1186/cc12695>
- Moran JL, Bristow P, Solomon PJ, George C, Hart GK; Australian and New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee (ADMC). Mortality and length-of-stay outcomes, 1993-2003, in the binational Australian and New Zealand intensive care adult patient database. *Crit Care Med*. 2008;36(1):46-61. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000295313.08084.58>
- Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States*. *Crit Care Med*. 2015;43(2):282-287. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000710>
- Marchioni A, Tonelli R, Sdanganeli A, Gozzi F, Musarò L, Fantini R, et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*. 2020;26(3):151-158. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.09.006>
- Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims?. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):87-95. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170013>
- Marchioni A, Fantini R, Antenor F, Cline E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1341-1349. <https://doi.org/10.1111/eci.12547>
- Flood S. Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR). U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS.gov) Baltimore: CMS 2014. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&trct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjubic9qPwAhX3qJUCHTA9C0cQFjABegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Finnovation.cms.gov%2Ffiles>

- %2Freports%2Fchronicallycriticallyillpopulation-report.pdf&usg=AOvVaw2xAcumhDBCWKmZYxyd8kwg
8. Ambrosino N, Vitacca M. The patient needing prolonged mechanical ventilation: a narrative review. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:6. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0118-7>
 9. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937-3954. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3937>
 10. Lone NI, Walsh TS. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care*. 2011;15(2):R102. <https://doi.org/10.1186/cc10117>
 11. Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):26-35. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150006>
 12. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest*. 2007;131(1):85-93. <https://doi.org/10.1378/chest.06.1081>
 13. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):529-552. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(02\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(02)00009-X)
 14. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med*. 2014;370(4):341-351. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1300991>
 15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1298] [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1435] [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2161]. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
 16. Rumbak MJ. Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Microbes Infect*. 2005;7(2):275-278. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.12.002>
 17. Ahmed QA, Niederman MS. Respiratory infection in the chronically critically ill patient. Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis. *Clin Chest Med*. 2001;22(1):71-85. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70026-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70026-5)
 18. Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, Uezono S. The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Subjects With Prolonged Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2017;62(11):1379-1386. <https://doi.org/10.4187/respcare.05073>
 19. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
 20. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias (VIHDA) [homepage on the Internet: Buenos Aires: VIHDA; c2014 [cited 2020 Sep 1]. Manual de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina, Versión Enero 2014. [Adobe Acrobat document, 211p.]. Available from: http://vihda.gov.ar/sitio%20vihdai/archivospublicaciones/vihda/Manual_de_VIGILANCIA-2014.pdf
 21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
 22. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-1251. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
 23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement m100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
 24. Walkey AJ, Reardon CC, Sulis CA, Nace RN, Joyce-Brady M. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(4):319-324. <https://doi.org/10.1086/596103>
 25. Chitnis AS, Edwards JR, Ricks PM, Sievert DM, Fridkin SK, Gould CV. Device-associated infection rates, device utilization, and antimicrobial resistance in long-term acute care hospitals reporting to the National Healthcare Safety Network, 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(10):993-1000. <https://doi.org/10.1086/667745>
 26. Magdić Turković T, Obraz M, Zlatić Glogoški M, Jurančić I, Bodulica B, Kovačić J. Incidence, Etiology and Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Percutaneous Tracheotomy. *Acta Clin Croat*. 2017;56(1):99-109. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.01.15>
 27. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):1999-2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>
 28. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(3):216-228. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f27be>
 29. Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, François B, Niederman MS, Rello J, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med*. 2014;42(10):2178-2187. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000510>
 30. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 2013;58(7):1220-1225. <https://doi.org/10.4187/respcare.02173>
 31. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665-671. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70081-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70081-1)
 32. Lai CC, Shieh JM, Chiang SR, Chiang KH, Weng SF, Ho CH, et al. The outcomes and prognostic factors of patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Sci Rep*. 2016;6:28034. <https://doi.org/10.1038/srep28034>
 33. Lu HM, Chen L, Wang JD, Hung MC, Lin MS, Yan YH, et al. Outcomes of prolonged mechanic ventilation: a discrimination model based on longitudinal health insurance and death certificate data. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:100. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-100>
 34. Carson SS, Kahn JM, Hough CL, Seeley EJ, White DB, Douglas IS, et al. A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1171-1176. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e328387d43>
 35. Tseng CC, Liu SF, Wang CC, Tu ML, Chung YH, Lin MC, et al. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2012;40(7):648-652. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.08.017>
 36. da Silveira F, Nedel WL, Cassol R, Pereira PR, Deutschendorf C, Lisboa T. Acinetobacter etiology respiratory tract infections associated with mechanical ventilation: what impacts on the prognosis? A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2019;49:124-128. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.10.034>
 37. Koulenti D, Parisella FR, Xu E, Lipman J, Rello J. The relationship between ventilator-associated pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: what is the current evidence? [published correction appears in *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb 28;]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(4):637-647. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03486-2>
 38. Koulenti D, Blot S, Dulhunty JM, Papazian L, Martin-Loeches I, Dimopoulos G, et al. COPD patients with ventilator-associated pneumonia: implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(12):2403-2411. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2495-6>
 39. Rouzé A, Cottreau A, Nseir S. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):525-531. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000123>
 40. Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E, Durocher A, Nseir S. The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med*. 2011;105(7):1022-1029. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.001>



Importância da TCAR de tórax na avaliação de pneumopatias intersticiais fibrosantes

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres¹, Marcelo Fouad Rabahi²,
Maria Auxiliadora do Carmo Moreira², Dante Luiz Escuiatto³,
Gustavo de Souza Portes Meirelles⁴, Edson Marchiori⁵

1. Multimagem Diagnósticos e Hospital Orion, Goiânia (GO) Brasil.
2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
3. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
4. Laboratório Fleury Medicina e Saúde, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 27 fevereiro 2020.

Aprovado: 10 janeiro 2021.

RESUMO

Inúmeras doenças determinam dano intersticial crônico no parênquima pulmonar e são agrupadas com a denominação de pneumopatias intersticiais fibrosantes, incluindo fibrose pulmonar idiopática, doenças do colágeno, sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade fibrótica etc. Entre os métodos complementares à avaliação clínica, a TCAR tem um papel relevante. Perspectivas atuais de tratamento são encorajadoras e reforçam a necessidade de realização de estudos com técnica adequada, visando a detecção confiável de acometimento intersticial fibrosante o mais precocemente possível. Embora esforços tenham sido direcionados nesse sentido, o significado e manejo de anormalidades pulmonares intersticiais incipientes, detectadas nos estudos de imagem, ainda não são claros. Uma vez detectado o acometimento fibrosante, é importante que o radiologista conheça aspectos característicos de determinados padrões morfológicos e reconheça elementos que possam apontar para entidades clínicas específicas. Em casos nos quais a especificidade dos achados não é suficiente para a suspeição diagnóstica, as imagens de TC servem de guia para a escolha de sítios para biópsia cirúrgica. O seguimento evolutivo é útil para a determinação de pneumopatias fibrosantes progressivas e para a detecção de complicações não relacionadas à doença de base, como infecções, exacerbação aguda e neoplasias. Ferramentas automatizadas de quantificação têm aplicabilidade clínica e devem estar acessíveis para a análise imagética no futuro próximo. Além disso, a incorporação da avaliação tomográfica a escores com parâmetros clínicos e funcionais de estadiamento do acometimento fibrosante poderá se tornar valiosa na determinação prognóstica. O conhecimento das diversas aplicabilidades clínicas do método tomográfico é fundamental aos especialistas que acompanham esses pacientes, podendo impactar positivamente sua trajetória clínica.

Descritores: Tomografia computadorizada por raios X; Diagnóstico por imagem; Fibrose pulmonar.

INTRODUÇÃO

Fibrose representa a consequência final de dano celular ou de sua matriz por mecanismos diversos, incluindo trauma, danos por temperatura, danos químicos, hipóxia e danos imunomediados, entre outros.⁽¹⁾ No parênquima pulmonar, danos sequenciais ao tecido alveolar levam a pneumopatia intersticial fibrosante (PIF), que é um fenômeno comum a várias doenças, incluindo fibrose pulmonar idiopática (FPI), PIF associada à doença do tecido conjuntivo (PIF+DTC) e pneumonite por hipersensibilidade (PH) fibrótica (PHF), além de outras causas menos comuns, como pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática, histiocitose de células de Langerhans, doenças relacionadas ao uso de tabaco, sarcoidose, doença de Erdheim-Chester, síndrome de Hermansky-Pudlak, asbestose, silicose, reações a drogas e doença esclerosante relacionada a IgG4.^(1,2) Entre essas causas/doenças, algumas evoluem com piora sustentada, sendo denominadas PIF com fenótipo progressivo (PIFP), que apresentam em comum uma redução progressiva

da função pulmonar, piora na qualidade de vida e, em última instância, mortalidade precoce.⁽²⁾

O diagnóstico diferencial das PIF é complexo devido a características clínicas, radiológicas e patológicas frequentemente superponíveis, demandando uma abordagem multidisciplinar para estreitamento e definição diagnósticos.⁽³⁻⁵⁾ Dentro desse contexto, a busca por um diagnóstico definitivo é fundamental, dado que as abordagens de tratamento não farmacológico e farmacológico (incluindo corticosteroides, imunossuppressores e, mais recentemente, agentes antifibróticos, entre outros) são específicos para cada uma dessas entidades.⁽⁶⁻⁸⁾

O papel da imagem no diagnóstico das PIF tem evoluído nas últimas décadas, e, atualmente, a TCAR é fundamental na investigação diagnóstica, sendo útil na abordagem inicial, na tomada de decisão quanto ao uso de procedimentos diagnósticos invasivos e seguimento longitudinal. O objetivo do presente artigo de revisão foi

Endereço para correspondência:

Pedro Paulo Torres. Avenida Ismerino de Carvalho, 775, Setor Aeroporto, CEP 74075-040, Goiânia, GO, Brasil.
Tel.: 55 62 3212-1015. E-mail: pedroptstorres@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

proporcionar um enfoque didático acerca da abordagem da TCAR em pacientes com PIF.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA FIBROSANTE

Aspectos técnicos na realização do estudo tomográfico

A interpretação de padrões em doenças intersticiais é altamente dependente de estudo tomográfico com qualidade técnica satisfatória, sendo que exames com parâmetros técnicos insuficientes podem tanto proporcionar falsas interpretações quanto à presença de acometimento intersticial quanto causar prejuízo na sua detecção e interpretação.⁽⁹⁾ Para as aquisições volumétricas recomendam-se: a) colimação submilimétrica; b) reconstruções com cortes finos ($\leq 1,5$ mm) utilizando-se filtro de alta resolução; c) menor tempo possível de rotação do tubo associado ao maior *pitch* possível visando a redução do tempo de aquisição das imagens e dos artefatos de movimentação; e d) utilização de ferramentas que permitam a otimização/redução da dose de radiação.^(10,11)

A primeira aquisição é realizada em inspiração máxima, preferencialmente por técnica volumétrica, que permitirá a reconstrução das imagens em diferentes planos na etapa de pós-processamento, adicionando informações a respeito da distribuição longitudinal do acometimento, auxiliando na diferenciação entre bronquielectasias de tração e faveolamento, e facilitando a comparação das imagens com as de exames anteriores.⁽¹⁰⁻¹²⁾ É importante que a equipe técnica seja treinada, proporcionando ao paciente recomendações simples e claras em relação ao nível inspiratório, preferencialmente utilizando-se comando de voz pelo técnico ao invés das instruções automáticas do aparelho, visto que aquisições inspiratórias insuficientes poderão levar à falsa impressão de atenuação em vidro fosco e reticulação.^(9,10) Em seguida, realiza-se aquisição em expiração forçada, que será útil para a percepção de atenuação em mosaico, achado importante no diagnóstico de PHF.⁽¹⁰⁾ Imagens

complementares em decúbito ventral poderão ser adquiridas, com técnica sequencial ou volumétrica, podendo ser limitada aos lobos inferiores.⁽¹¹⁾ A técnica em decúbito ventral é útil em pacientes com suspeita clínica de doença fibrosante e acometimento pulmonar de pequena extensão, com radiografias normais ou pouco alteradas, particularmente considerando-se a distinção entre opacidades relacionadas ao decúbito e real comprometimento intersticial inicial (Figura 1).⁽¹⁰⁾

Achados tomográficos

Usualmente as doenças fibrosantes se apresentam à TCAR com proporções e distribuição variáveis de opacidades reticulares, opacidades em vidro fosco, bronquielectasias de tração e faveolamento.^(10,11) Bronquielectasias de tração são achados importantes para o diagnóstico de doença intersticial fibrosante e são frequentemente observadas sobrepostas a opacidades reticulares ou em vidro fosco em pacientes com pneumopatias fibrosantes. Por vezes, a distinção entre bronquielectasias de tração e faveolamento é difícil e sujeita a significativa variação interobservador (Figura 2).⁽¹³⁾ O termo faveolamento refere-se a um agrupamento de cistos com conteúdo aéreo geralmente medindo de 3-10 mm, com paredes espessas e bem definidas.^(14,15) Embora normalmente o faveolamento se apresente em camadas, a presença de dois ou três cistos em camada única seria suficiente para o diagnóstico do padrão segundo recomendações da Sociedade Fleischner.⁽¹⁰⁾ Atenuação em vidro fosco pode ser observada como parte do acometimento intersticial fibrosante quando sobreposta a opacidades reticulares ou bronquielectasias de tração, recomendando-se denominar tal achado de "reticulado", segundo sugestão da Sociedade Fleischner.⁽¹⁰⁾ Entretanto, a presença de atenuação em vidro fosco puro, dissociada de opacidades reticulares, pode estar relacionada à atividade inflamatória, e a caracterização de nova atenuação em vidro fosco bilateral em um paciente portador de PIF pode representar exacerbação aguda do acometimento.⁽¹⁶⁾ Outros achados, como pavimentação em mosaico, micronódulos, consolidações e cistos,

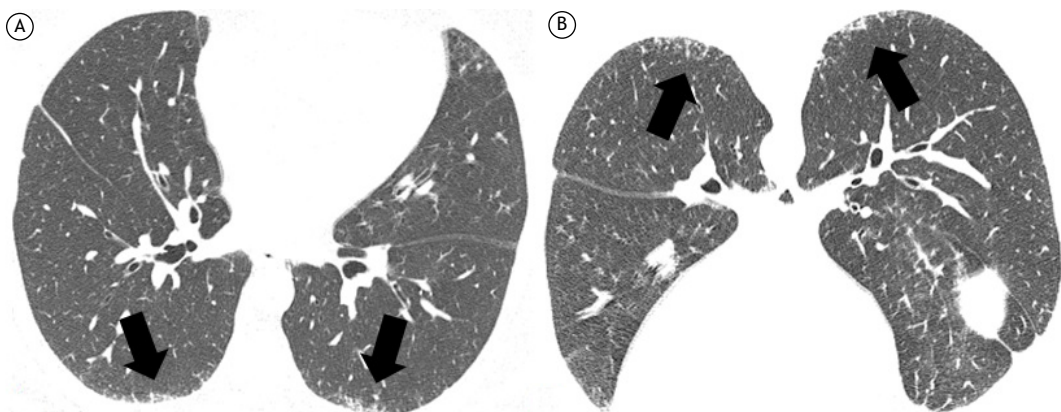


Figura 1. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão. Discretas opacidades reticulares periféricas nos lobos inferiores (setas em A) que persistiram na aquisição complementar em decúbito ventral (setas em B), caracterizando acometimento intersticial incipiente.

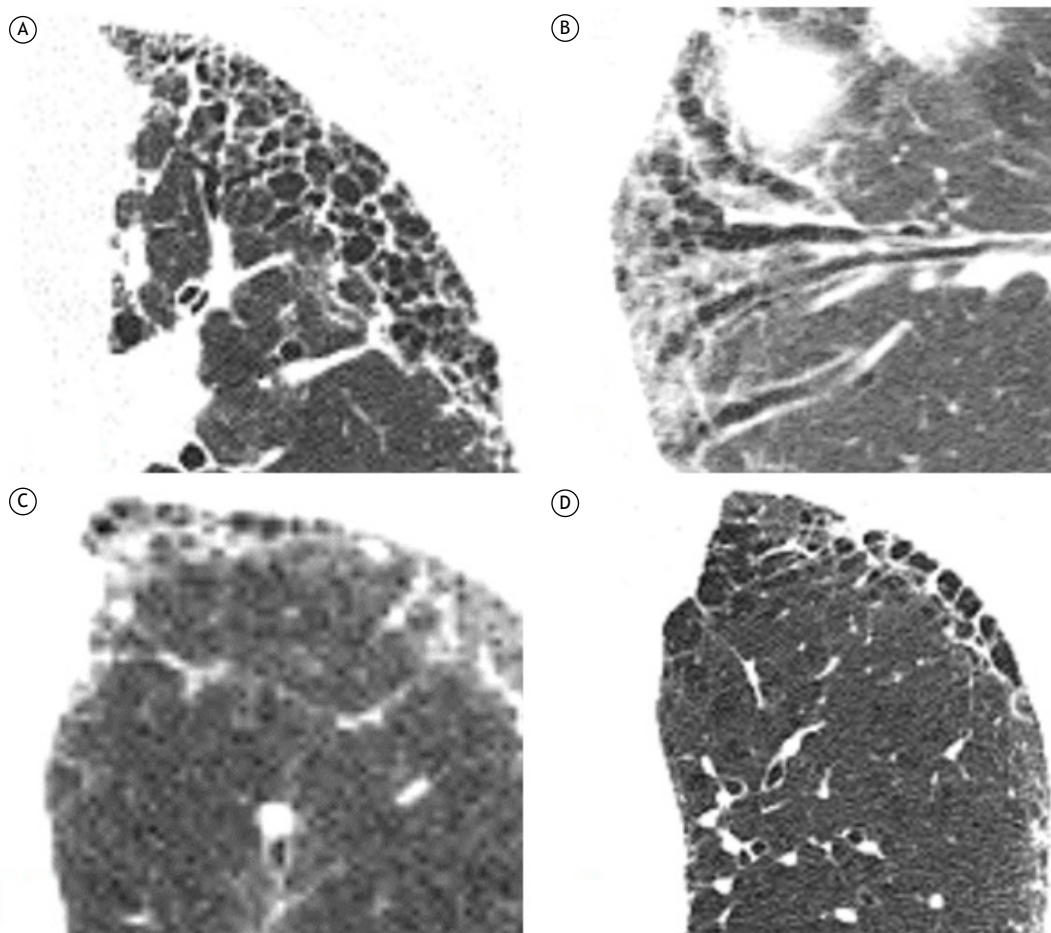


Figura 2. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão evidenciando pneumopatia intersticial fibrosante em diferentes pacientes. Em A, faveolamento típico com cistos múltiplos dispostos em camadas. Em B, bronquiectasias de tração em plano coronal oblíquo, evidenciando-se a utilidade da reformatação multiplanar na diferenciação entre bronquiectasias de tração e faveolamento. Em C, faveolamento incipiente com cistos agrupados em camada única. Em D, imagem ilustrativa da dificuldade de diferenciação entre faveolamento e enfisema parasseptal.

podem ser observados como manifestações em entidades específicas.

Anormalidades pulmonares intersticiais e dificuldades para o diagnóstico precoce

O uso disseminado da TCAR como ferramenta diagnóstica tem proporcionado a identificação incidental de alterações denominadas anormalidades pulmonares intersticiais (API), que são achados potencialmente compatíveis com acometimento pulmonar intersticial em indivíduos sem suspeita clínica de doença, determinando ou não sintomas clínicos ou repercussões funcionais.^(17,18) Essas manifestações podem representar acometimento intersticial fibrosante inicial em alguns casos e são de particular interesse, uma vez que o tratamento com drogas antifibróticas tem demonstrado redução na velocidade da progressão da FPI mesmo em indivíduos com doença menos extensa.⁽¹⁹⁾

As API são definidas pela presença de alterações à TCAR não relacionadas ao decúbito e que envolvem visualmente acima de 5% do parênquima pulmonar

em qualquer campo pulmonar (superior, médio ou inferior, demarcadas pelo nível inferior do arco aórtico e veia pulmonar inferior direita). Achados tomográficos descritos em pacientes com API incluem opacidades em vidro fosco, opacidades reticulares, distorção arquitetural, bronquiectasias de tração, faveolamento e cistos não enfisematosos.⁽¹⁸⁾ Achados morfológicos não associados a API incluem atelectasias relacionadas ao decúbito, opacidades relacionadas à compressão por osteófitos da coluna dorsal, opacidades centrolobulares isoladas atribuíveis ao tabagismo, discretas opacidades focais ou unilaterais, edema intersticial congestivo e evidências de aspiração (vidro fosco esparsos e árvore em brotamento).⁽¹⁸⁾ Recomenda-se que as API sejam estratificadas em: a) não subpleural; b) subpleural não fibrótica (sem distorção arquitetural, bronquiectasias de tração ou faveolamento); e c) subpleural fibrótica (associadas a distorção arquitetural, bronquiectasias de tração ou faveolamento).⁽¹⁸⁾

Um ponto importante na avaliação desses pacientes refere-se à probabilidade de progressão das API,

estando implicados fatores de risco clínicos (tabagismo, outras exposições inalatórias, medicações, radioterapia, antecedente de cirurgia torácica e alterações em provas de função pulmonar) e padrões de imagem específicos. No estudo de Putman et al.,⁽²⁰⁾ a presença de opacidades reticulares de distribuição subpleural em lobos inferiores e bronquiectasias de tração apresentaram um risco significativamente maior de progressão das API, e todos os casos com faveolamento progrediram em 5 anos. Recomendações específicas a respeito de manejo e seguimento evolutivo podem ser observadas detalhadamente em um documento recente publicado pela Sociedade Fleischner.⁽¹⁸⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL TOMOGRÁFICO: PADRÕES MORFOLÓGICOS E ENTIDADES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Uma vez identificados os padrões tomográficos compatíveis com PIF, a TCAR tem um papel relevante no estreitamento das probabilidades diagnósticas, identificando padrões morfológicos característicos ou, em alguns casos, quando possível, apontando para entidades clínicas específicas (como PHF, sarcoidose e asbestose). A leitura das imagens de TCAR deverá ser integrada dentro do contexto de uma avaliação multidisciplinar, possibilitando a conclusão diagnóstica com base clínico-radiológica em alguns casos, assim como, em casos menos característicos, reforçando a necessidade de realização de procedimentos diagnósticos invasivos.^(3,4) Após a avaliação morfológica dos achados, seja por TCAR ou biópsia cirúrgica, potenciais fatores causais, como por exemplo exposições ambientais, doenças do colágeno e uso de medicamentos, deverão ser avaliados clinicamente.⁽⁴⁾ Em alguns casos o diagnóstico final não será determinado por fatores diversos (discordâncias significativas ou informações inadequadas sobre parâmetros clínicos, radiológicos ou patológicos), devendo ser enquadrado na categoria de pneumonia intersticial idiopática não classificável.⁽⁴⁾

Principais padrões morfológicos de PIF

Pneumonia intersticial usual

A definição da probabilidade de padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) é um dos papéis centrais da TCAR dentro da avaliação diagnóstica das PIF.^(3,4,10,11) Múltiplas possibilidades diagnósticas associam-se a esse padrão histopatológico, incluindo pneumopatias induzidas por medicamentos, doenças ocupacionais, colagenoses, PH e FPI.^(3,21)

Um consenso⁽¹¹⁾ endossado por *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), *Japanese Respiratory Society* (JRS) e *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT) sugere que, em pacientes com suspeita clínica de FPI, a TCAR seja estratificada para os seguintes níveis de probabilidade em relação ao padrão PIU (Figura 3):

a) Padrão PIU: caracteriza o aspecto típico da PIU à TCAR, com opacidades reticulares, bronquiectasias de tração e faveolamento, apresentando distribuição

axial periférica e predomínio longitudinal basal. O padrão PIU tomográfico apresenta alta concordância com o diagnóstico histopatológico de PIU em biópsias cirúrgicas.^(10,11)

b) Padrão provável para PIU: enquadram-se nesta categoria estudos tomográficos que apresentam opacidades reticulares e bronquiectasias de tração distribuídas periféricamente no plano axial e com gradiente apicobasal no eixo longitudinal, mas que não apresentam faveolamento. Estudos variados têm mostrado alta correlação desse padrão com o padrão histopatológico para PIU.^(10,11)

c) Padrão indeterminado para PIU: estudos tomográficos que não preencham os critérios para o padrão PIU ou padrão PIU provável e que não apresentem características suficientemente típicas para a sugestão de diagnóstico específico são aqui categorizados. Especificamente, enquadram-se nesta categoria estudos que apresentem opacidades em vidro fosco leve, não claramente mais extensas que opacidades reticulares e dissociadas dessas, focos de atenuação em mosaico não claramente delimitados ou distribuição axial/longitudinal difusa.^(22,23) Devem ser incluídos nessa categoria ainda pacientes com doença fibrosante evidente, porém de pequena extensão, presumidamente relacionada a acometimento fibrosante inicial, sendo recomendada a utilização de aquisição de imagens em decúbito ventral para que se descartem opacidades decúbito-dependentes.

d) Padrão sugestivo de diagnóstico alternativo a FPI: algumas características tomográficas, que incluem achados e distribuição específicos, apontam para diagnósticos alternativos ao padrão PIU/FPI, tais como: 1) achados atípicos para padrão PIU/FPI (consolidações, padrão em vidro fosco extenso fora do contexto de exacerbação, atenuação em mosaico bem definida, nódulos ou cistos); 2) distribuição atípica (doença de predomínio nos campos pulmonares médios/superiores no eixo longitudinal, envolvimento peribroncovascular importante ou preservação do interstício subpleural); e 3) alterações em outros compartimentos torácicos (placas pleurais, derrame pleural, dilatação esofágica e linfonodomegalias extensas).

Em contextos específicos, o diagnóstico de FPI pode ser definido com base na correlação clínico-radiológica; nos demais, dependerá da correlação dos padrões morfológicos da TCAR e de resultados de biópsias.^(10,11)

PINE

O padrão PINE associa-se a várias entidades, mais frequentemente observado dentro do contexto de PIF+DTC, PH, pneumopatia induzida por drogas, infecções, condições de imunodeficiência ou ainda manifestação idiopática.⁽³⁾ À TCAR, caracterizam-se em atenuação em vidro fosco, opacidades reticulares e bronquiectasias de tração, com distribuição preferencialmente basal no eixo longitudinal e periférica ou difusa no eixo axial (Figura 4). A observação de faveolamento é incomum nesse padrão, presente

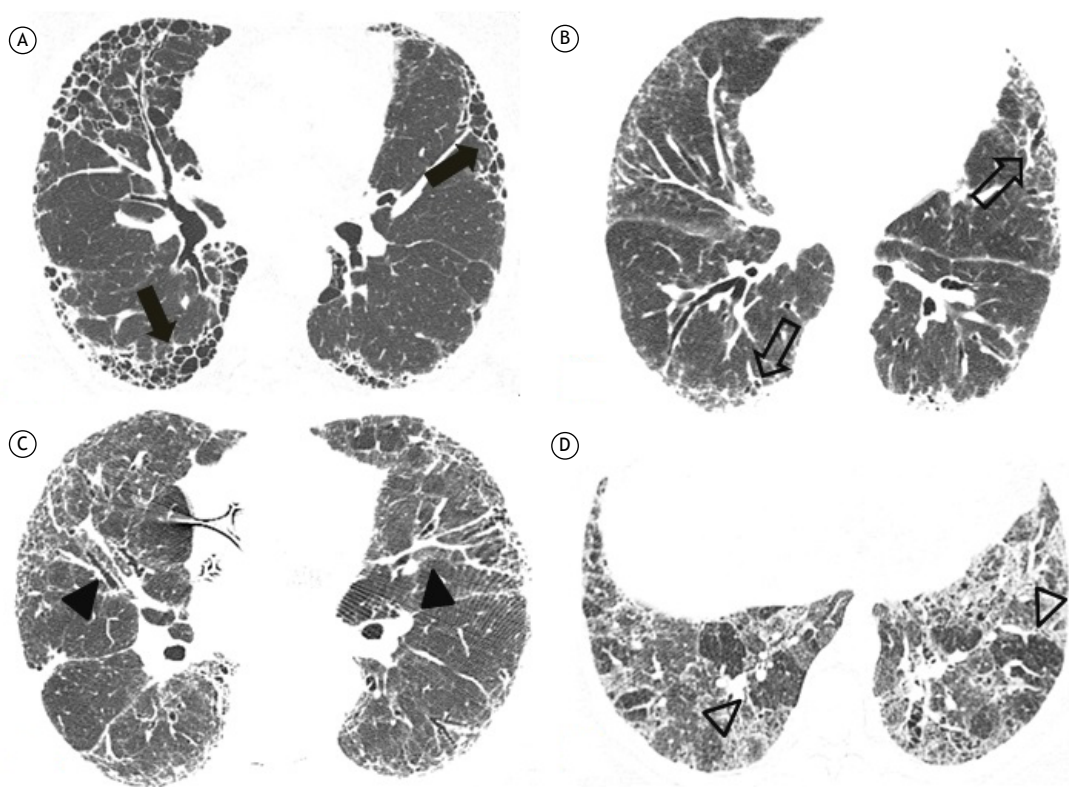


Figura 3. Imagens axiais de TCAR em janela de pulmão evidenciando pneumopatia intersticial fibrosante em diferentes pacientes, considerando-se níveis de probabilidade de pneumonia intersticial usual (PIU) a ser aplicados em pacientes com suspeição diagnóstica de fibrose pulmonar idiopática. Em A, padrão PIU, com extenso faveolamento (setas) e distribuição periférica e basal. Em B, padrão PIU provável, com opacidades reticulares periféricas e bronchiolectasias de tração (setas abertas), sem faveolamento. Em C, padrão PIU indeterminado, evidenciando distribuição axial heterogênea com extensão central do acometimento (cabeças de seta) e focos em vidro fosco, além de opacidades reticulares. Em D, padrão sugestivo de diagnóstico alternativo a PIU, sugerido pela sobreposição de extensas áreas em vidro fosco e perfusão em mosaico (cabeças de seta abertas).

apenas em casos avançados.^(3,24,25) Há sobreposição dos achados de PINE e PIU em alguns pacientes, sendo que a preservação do interstício subpleural (*subpleural sparing*) é útil para a sugestão do padrão PINE na avaliação tomográfica.^(24,25)

Outros padrões morfológicos de PIF

Outros padrões morfológicos podem se apresentar como pneumopatias fibrosantes. A fibroelastose pleuroparenquimatosa é uma condição fibrosante rara e de descrição recente, também se apresentando sob a forma de apresentação idiopática ou associada a condições diversas, incluindo complicações pós-transplante de medula ou de pulmão, doenças autoimunes ou do tecido conjuntivo, infecções (por *Aspergillus* spp. ou micobactérias não tuberculosas), medicações para tratamento oncológico e causas ocupacionais. À TCAR, o padrão típico é o de espessamento pleural e consolidações subpleurais com bronchiolectasias de tração, distorção da arquitetura e perda volumétrica, tipicamente nos lobos superiores (Figura 4). Manifestações como pneumotórax e infecções recorrentes são comuns nessa entidade, sendo que a progressão da doença acontece na maioria dos casos (60%).^(4,26)

Embora classificada dentro dos padrões intersticiais agudos e subagudos e na grande maioria das vezes apresentando remissão completa após tratamento com corticosteroides, a pneumonia em organização eventualmente pode progredir para padrões fibróticos residuais ou progressivos.⁽⁴⁾ Admite-se que alguns dos pacientes com padrões fibróticos de PINE poderiam entrar dentro dessa categoria. Atenção especial deve ser dada a pacientes portadores de miopatias inflamatórias relacionadas à síndrome antissintetase, nos quais pode ocorrer a associação dos padrões de pneumonia em organização e PINE.^(4,27,28) Padrões fibróticos podem ser observados ainda em pacientes sobreviventes de episódios de dano alveolar difuso em fase tardia (manifestação idiopática ou secundária), nos quais distorção arquitetural, bronchiolectasias de tração e eventualmente cistos podem ocorrer, predominando nos campos pulmonares não pendentes.^(3,4)

Outros padrões morfológicos, incluindo pneumonia intersticial linfocítica, pneumonia intersticial descamativa e até mesmo padrões relacionados ao tabagismo (alargamento do espaço aéreo com fibrose) podem eventualmente estar relacionados a manifestações fibróticas na TCAR.^(3,4)

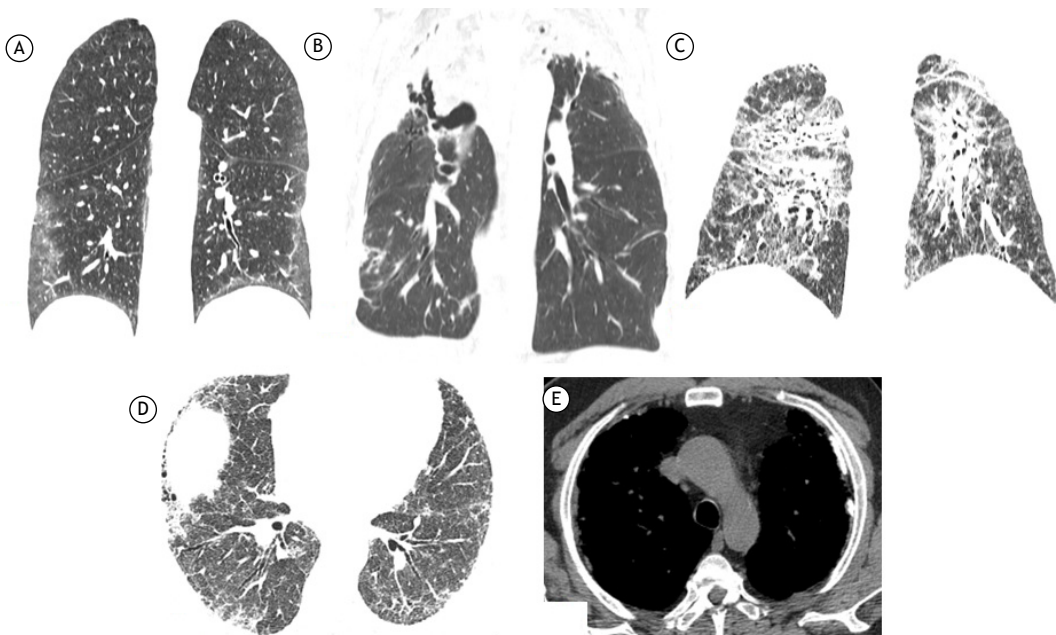


Figura 4. Imagens axiais de TCAR do tórax evidenciando aspectos característicos relacionados a condições fibrosantes diversas. Em A, padrão morfológico de pneumonia intersticial não específica, destacando-se o predomínio de opacidades em vidro fosco. Em B, padrão morfológico de fibroelastose pleuroparenquimatosa confirmado por estudo histopatológico, evidenciando condição fibrosante de predomínio apical com perda volumétrica de lobos superiores e retração hilar cranial. Em C, imagem obtida de um paciente com sarcoidose, evidenciando acometimento fibrosante com predomínio nos campos pulmonares superiores. Em D e E, imagens obtidas de um paciente portador de pneumopatia fibrosante determinada por exposição ao asbesto, destacando-se a presença de placas pleurais (setas em E).

Entidades clínicas específicas

PHF

A PHF representa envolvimento intersticial fibrosante decorrente de exposição crônica a antígenos específicos, cujo diagnóstico definitivo depende de avaliação multidisciplinar. A TCAR ocupa um papel central em vários dos algoritmos previamente propostos para o diagnóstico de PHF,⁽²⁹⁻³²⁾ bem como nas recentes recomendações oficiais da ATS/JRS/ALAT⁽³³⁾ para o diagnóstico de PHF em adultos. As bases da sugestão diagnóstica de PHF por TCAR encontram-se na associação de sinais de acometimento intersticial fibrosante a elementos de acometimento de pequenas vias aéreas.⁽³³⁾ Em relação à distribuição, o acometimento fibrótico tende a ser mais grave nos campos pulmonares médios ou médio-inferiores, podendo ainda se estender difusamente no eixo longitudinal com relativa preservação dos campos basais, enquanto frequentemente não há predomínio central ou periférico no eixo axial.⁽³³⁾ O faveolamento pode estar presente, com distribuição subpleural ou peribroncovascular, e menos frequentemente apresentará predomínio basal.⁽²⁴⁾ O envolvimento de pequenas vias aéreas é caracterizado pela presença de opacidades centrolobulares, atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo ou pelo padrão de "tripla densidade" (descrito previamente como sinal "headcheese" ou "terrine", que é caracterizado na aquisição inspiratória quando há concomitância de

áreas de parênquima pulmonar normal, áreas em vidro fosco e áreas hipertransparentes, indicando associação de doença infiltrativa pulmonar e obstrução de vias aéreas).^(33,34) A atenuação em mosaico tem importante valor diagnóstico, notadamente quando observada em segmentos de parênquima pulmonar sem fibrose evidente.^(10,24,29-32) Um estudo recente valorizou especialmente o padrão da tripla densidade como específico para PHF, reforçando que áreas de menor atenuação pulmonar podem ser caracterizadas inclusive na FPI.⁽³⁵⁾ Outros padrões morfológicos podem ser observados, incluindo quadros típicos de PIU ou PINE.⁽³⁶⁾ As recomendações atuais sugerem que, em pacientes sob suspeita de PHF, o padrão tomográfico seja enquadrado em uma das seguintes categorias (Figura 5):

a) padrão típico para PHF: componente intersticial fibrosante com distribuição difusa, predomínio nos campos pulmonares médios ou preservação dos campos pulmonares basais, associado a sinais de acometimento de vias aéreas; b) padrão compatível para PHF: componente intersticial com variantes do padrão de fibrose (padrão PIU e extenso vidro fosco com fibrose incipiente), distribuição peribroncovascular com áreas subpleurais no eixo axial e predomínio nos campos pulmonares superiores no eixo longitudinal sobreposto ao acometimento de vias aéreas; e c) padrão indeterminado para PHF: padrões intersticiais isolados sem outros achados de PHF (padrão PIU, padrão PIU provável ou indeterminado, PINE fibrótica,

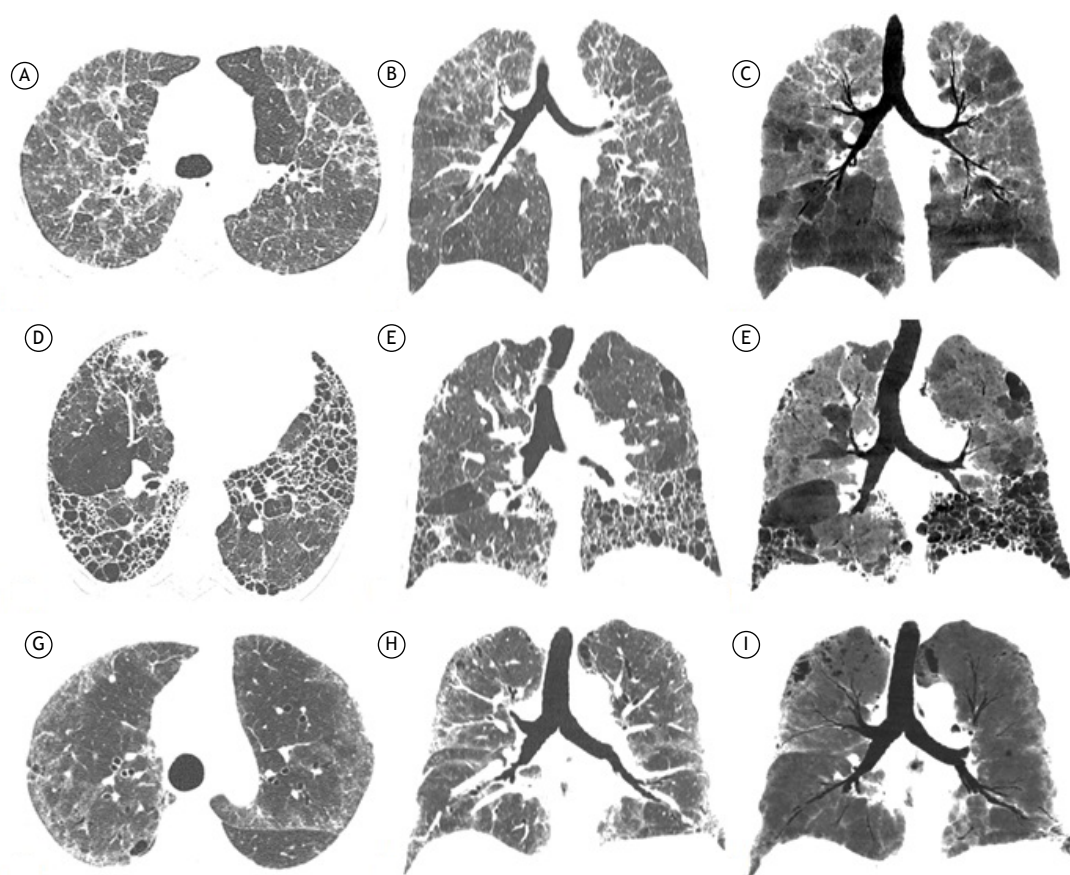


Figura 5. Imagens de TCAR em janela de pulmão no plano axial (em A, D e G), reformatações coronais (em B, E e H) e reformatações coronais utilizando *minimum intensity projection* (em C, F e I) de três pacientes portadores de pneumonite por hipersensibilidade fibrótica (PHF). Em A, B e C, imagens com padrão típico para PHF, destacando-se acometimento difuso no eixo axial, relativa preservação dos campos pulmonares basais e relevante perfusão em mosaico de predomínio caudal, indicando acometimento de pequenas vias aéreas (em C). Em D, E e F, imagens com padrão compatível com PHF, com envolvimento predominantemente periférico, basal e extenso faveolamento (caracterizando o padrão pneumonia intersticial usual), associado a evidências de acometimento de pequenas vias aéreas com focos esparsos de perfusão em mosaico (em F). Em G, H e I, padrão indeterminado para PHF, com áreas em vidro fosco, opacidades reticulares e bronquiectasias de tração com distribuição axial/longitudinal difusa, sem evidências de acometimento de pequenas vias aéreas.

padrão de pneumonia em organização) ou padrões verdadeiramente indeterminados.

Quando um diagnóstico confiável não for possível pela análise clínico-radiológica, testes diagnósticos complementares como, por exemplo, lavagem broncoalveolar ou biópsia cirúrgica, poderão ser indicados.^(30,33)

PIF+DTC

As doenças do colágeno estão relacionadas a múltiplos padrões de pneumopatias intersticiais, variando sua frequência em cada uma das entidades específicas. Estima-se que a prevalência de doença pulmonar à TCAR seja de 70-90% na esclerose sistêmica, 15-70% nas miopatias inflamatórias (mais comum nos pacientes com anticorpos antissintetase), 4-68% na artrite reumatoide, 20-85% na doença mista do tecido conjuntivo, 10-30% na síndrome de Sjögren e de até 30% no lúpus eritematoso sistêmico.⁽³⁷⁾ Embora

o acometimento intersticial pulmonar fibrosante observado nessas entidades seja semelhante ao de outras etiologias, alguns sinais específicos vêm sendo relacionados a esse grupo de doenças, conforme descritos por Chung et al.⁽³⁸⁾: sinal do "lobo superior anterior", que se refere à concentração da fibrose no aspecto anterior dos lobos superiores com preservação do restante dos lobos superiores; sinal do "faveolamento exuberante", no qual cistos de faveolamento têm extensão acima de 70% das áreas fibróticas; e sinal da "margem reta", que descreve envolvimento fibrótico nos campos pulmonares basais com clara delimitação do pulmão normal no plano horizontal quando observado no eixo coronal (Figura 6). Os autores⁽³⁸⁾ compararam pacientes com PIU devido a FPI e PIF+DTC (sendo a maioria dos pacientes portadores de artrite reumatoide ou esclerose sistêmica). Os valores preditivos positivos dos sinais de "lobo superior anterior", "faveolamento exuberante" e "margem reta" foram de 1,99 ($p = 0,028$), 3,69 ($p < 0,001$) e 4,22 ($p < 0,001$), respectivamente,

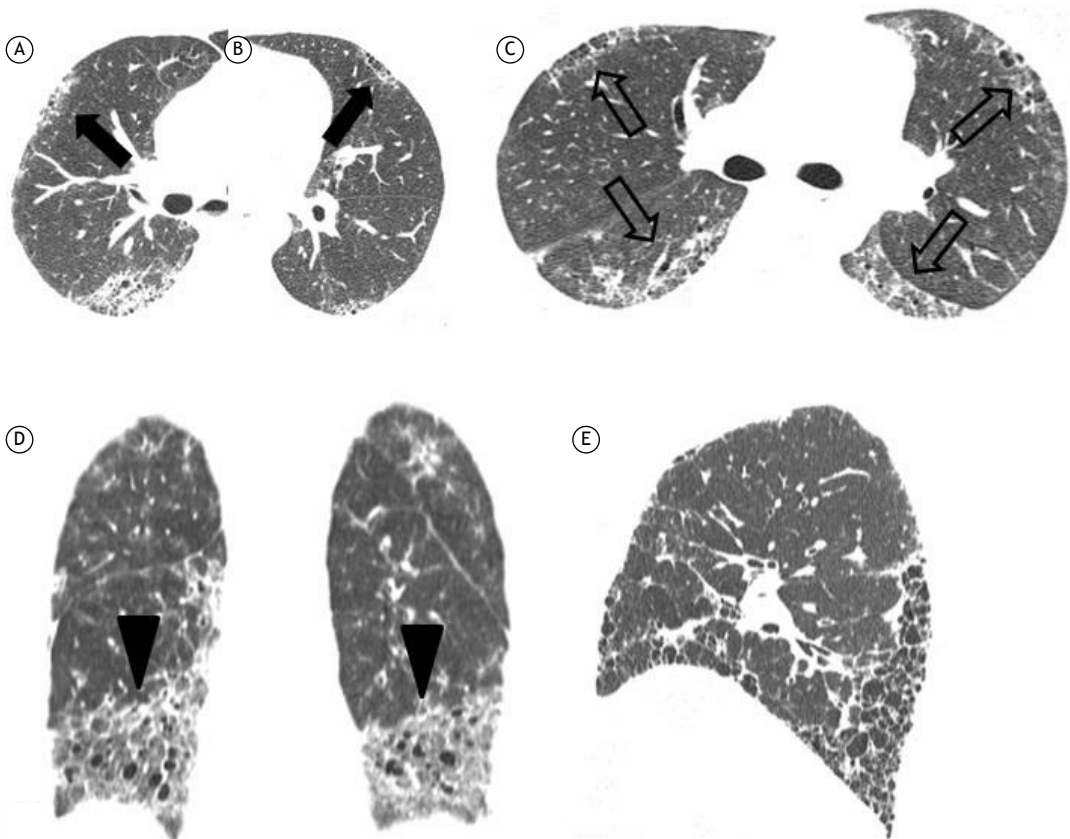


Figura 6. Sinais específicos em doenças fibrosantes relacionados à pneumopatia intersticial fibrosante associada à doença do tecido conjuntivo. Em A e B, “sinal do lobo superior anterior” (setas) em paciente portadora de artrite reumatoide. Em C, “sinal dos quatro cantos” (setas abertas), com focos de fibrose envolvendo o aspecto anterior dos lobos superiores e o aspecto posterior dos lobos inferiores em paciente com esclerose sistêmica. Em D, “sinal da margem reta” (cabeças de seta), com nítida demarcação da doença fibrosante no plano horizontal. Em E, “sinal do faveolamento exuberante”, com acometimento fibrosante constituído por faveolamento em sua maioria.

e foram mais comuns nos pacientes com esclerose sistêmica. Em abordagem semelhante, Walkoff et al.⁽³⁹⁾ avaliaram o sinal dos “quatro cantos”, que representa o envolvimento desproporcional do aspecto anterior dos lobos superiores e de segmentos posterosuperiores dos lobos inferiores, identificado em uma amostra de pacientes com FPI e esclerose sistêmica; houve uma associação significativa entre a confirmação confiável do sinal e o diagnóstico de esclerose sistêmica.

Sarcoidose

Aproximadamente 20% dos pacientes com sarcoidose podem desenvolver PIF ao longo do curso da doença, com alterações fibrocísticas, inclusive faveolamento. Características distintivas da manifestação fibrótica dessa entidade incluem distribuição tipicamente axial peribroncovascular e em campos pulmonares superiores, com retração posterior dos hilos, além da presença de linfonodomegalias mediastinais (Figura 4).^(11,40)

Asbestose

A PIF determinada pelo asbesto geralmente acontece após 20 anos ou mais após a exposição. Tipicamente os achados envolvem as regiões subpleurais dos lobos

inferiores, podendo haver faveolamento associado em casos avançados, e podem ser indistinguíveis das manifestações imagéticas de várias entidades clínicas, incluindo FPI.^(41,42) Akira et al.⁽⁴²⁾ estudaram manifestações de TCAR em pacientes com asbestose e FPI e concluíram que as características tomográficas parenquimatosas mais frequentemente relacionadas à asbestose incluem a presença de opacidades ramificadas ou curvilíneas subpleurais, linhas subpleurais, perfusão em mosaico e bandas parenquimatosas. Embora os achados parenquimatosos possam ser superponíveis a outras entidades, a presença de placas pleurais é característica da exposição ao asbesto, descrita em até 80% dos pacientes com asbestose em estudos radiográficos (Figura 4).⁽⁴¹⁾ O diagnóstico da asbestose depende de estreita correlação com dados de história clínica e ocupacional.

AUXÍLIO NA DEFINIÇÃO DO SÍTIO DE BIÓPSIA CIRÚRGICA

A decisão da realização de biópsia pulmonar cirúrgica deve ser realizada por um grupo multidisciplinar com experiência em doenças intersticiais. Especificamente

considerando-se o diagnóstico de FPI, as recomendações vigentes sugerem que a biópsia pulmonar cirúrgica estaria indicada para pacientes com doença intersticial recém-diagnosticada e de etiologia indeterminada que apresentem os padrões tomográficos "indeterminado para PIU", "sugestivo de diagnóstico alternativo", havendo ainda recomendação condicional para padrão "provável PIU".^(10,11,43)

Uma vez indicada, recomenda-se que múltiplas biópsias devam ser obtidas de dois ou três lobos, dado que pode haver discordância entre espécimes obtidos de diferentes segmentos.^(10,11) A TCAR é útil para a avaliação pré-biópsia e seleção dos sítios mais indicados para amostragem. Para que se evitem diagnósticos insuficientes relacionados a amostras inadequadas, recomenda-se que o espécime da biópsia seja obtido de maneira a refletir o espectro de padrões de doença, orientado pela avaliação da TCAR ou no ato operatório. Devem ser evitadas áreas de faveolamento, pois representam acometimento em estágio final e provavelmente pouco contribuiriam para o diagnóstico. Idealmente, buscam-se amostras com áreas de parênquima com anormalidades intermediárias, áreas em vidro fosco ou parênquima relativamente preservado, desde que o espécime tenha parênquima fibrótico adjacente ao parênquima normal para que o patologista reconheça o padrão PIU.^(10,44,45) Flaherty et al.⁽⁴⁵⁾ abordaram especificamente a questão da amostragem histopatológica no diagnóstico diferencial entre os padrões PIU e PINE, demonstrando a variabilidade dos mesmos entre diferentes lobos biopsiados e reforçando a necessidade de biópsias múltiplas. Dadas as diferenças de prognóstico entre os dois padrões em desfavor da PIU, a amostragem deve ser otimizada de maneira a não perder áreas que apresentem maior probabilidade de demonstrar esse diagnóstico no estudo histopatológico.⁽⁴⁵⁾

AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE, QUANTIFICAÇÃO E SEGUIMENTO EVOLUTIVO

Avaliação de gravidade

Dado que a história natural de várias das PIF é imprevisível, ferramentas de estadiamento teriam implicações tanto na determinação do prognóstico

quanto no planejamento terapêutico, por exemplo, auxiliando no manejo do tratamento farmacológico e na triagem para transplante pulmonar. O modelo mais difundido para a avaliação de doenças fibrosantes crônicas é um escore que utiliza parâmetros clínicos e funcionais (gênero, idade, CVF e DLCO) denominado GAP (**G**ender, **A**ge, and **l**ung **P**hysiology), mais frequentemente utilizado na FPI e que tem mostrado relevância na predição de sobrevida desses pacientes.^(46,47) Recentemente, adaptações desse modelo têm sido testadas envolvendo a TCAR. Ley et al.⁽⁴⁸⁾ obtiveram um desempenho comparável ao do escore GAP substituindo o parâmetro da DLCO por um escore visual semiquantitativo de TCAR. Mais recentemente, Chahal et al.⁽⁴⁹⁾ propuseram um modelo que adiciona uma avaliação tomográfica semelhante (escore visual semiquantitativo de fibrose acima ou abaixo de 25%) ao escore GAP, melhorando a predição do desfecho de sobrevida, especialmente em pacientes com doença em grau leve. Outras propostas de estadiamento multiparamétricas que incluem variáveis funcionais e avaliação tomográfica têm sido descritas para PIF relacionada a esclerose sistêmica, sarcoidose e outras manifestações.^(50,51)

Quantificação

Métodos de avaliação qualitativos (visuais) e análises semiquantitativas podem ser utilizados para a avaliação de doenças intersticiais em geral e inclusive podem apresentar correlações com o desfecho em algumas doenças; entretanto, tais métodos são altamente dependentes da avaliação visual e podem ser limitados quanto à percepção de mudanças evolutivas discretas do acometimento. Mais recentemente, métodos automatizados de avaliação quantitativa utilizando análise de histograma, análise textural e *machine learning* têm se mostrando promissores, permitindo a quantificação de padrões específicos como vidro fosco, reticulação e faveolamento.⁽⁵²⁾ Além da quantificação, a análise automatizada se mostra útil na interpretação de padrões, como demonstrado em um estudo de Walsh et al.,⁽⁵²⁾ no qual um algoritmo de *deep learning* apresentou performance comparável à humana na avaliação da probabilidade de PIU segundo padrões estabelecidos em recomendações da ATS/ERS/JRS/ALAT em 2011.⁽⁵³⁾ Provavelmente, no futuro, o modelo

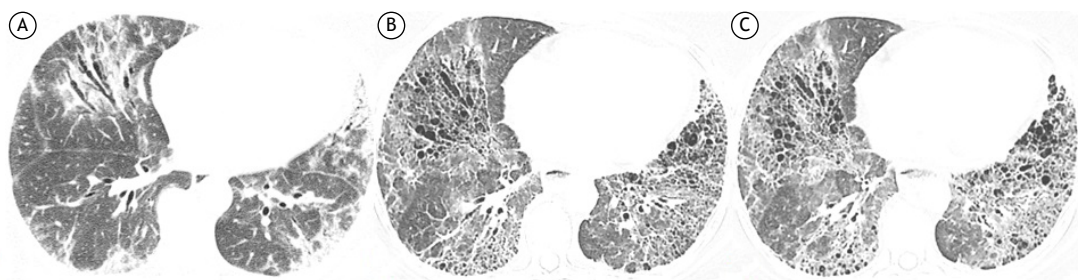


Figura 7. Imagens axiais de TCAR. Exame inicial (em A) e controle evolutivo em seis anos (em B) e em seis anos e meio (em C) em paciente com pneumopatia intersticial fibrosante relacionada à esclerose sistêmica. Embora haja aparente estabilidade morfológica do acometimento nos dois últimos exames, a comparação com o primeiro estudo confirma fenótipo progressivo, ressaltando a importância da análise comparativa também com os estudos iniciais.

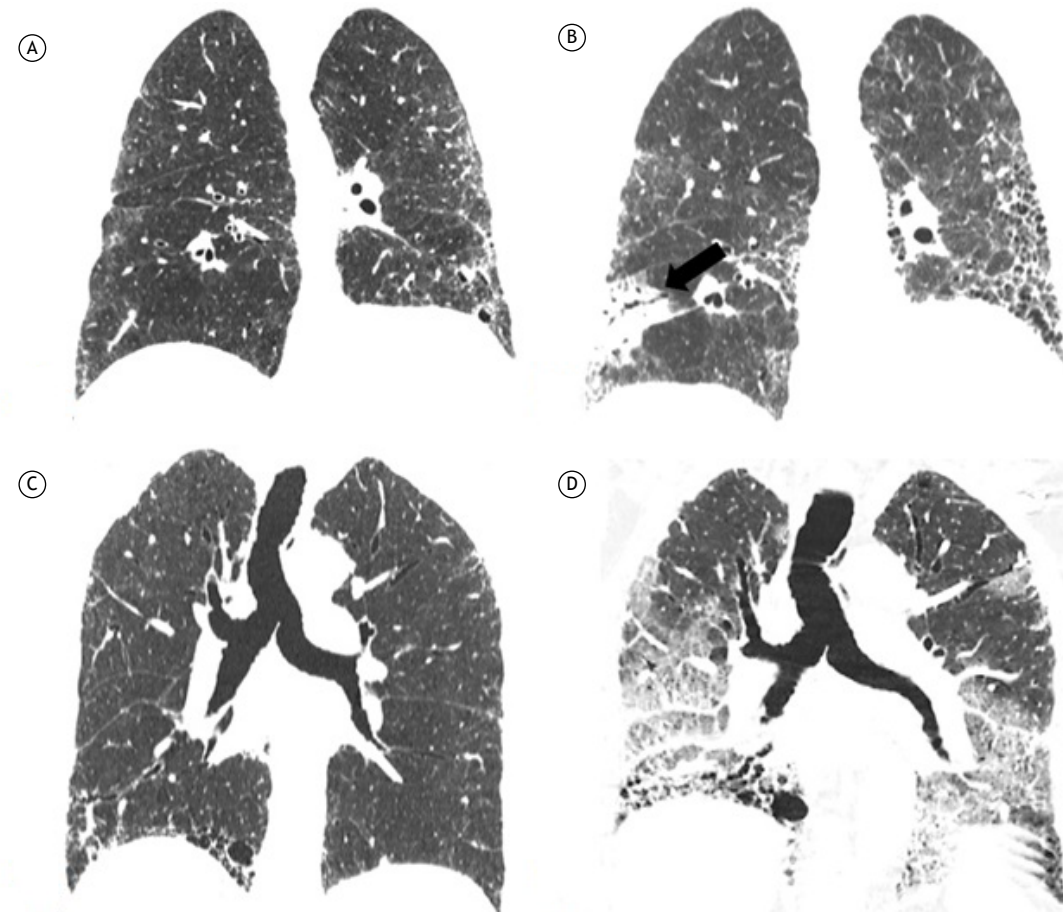


Figura 8. Imagens de TCAR em reformatação coronal evidenciando complicações em doenças intersticiais fibrosantes em dois pacientes. Em A e B, imagens de paciente portador de pneumopatia intersticial fibrosante com fenótipo progressivo por fibrose pulmonar idiopática. Exame inicial (em A) e controle evolutivo em sete anos e 10 meses (em B), evidenciando importante acentuação dos achados e surgimento de lesão expansiva irregular subpleural de etiologia neoplásica no lobo inferior direito, com diagnóstico final de adenocarcinoma (seta em B). Em C e D, imagens de paciente portador de pneumopatia intersticial fibrosante com fenótipo progressivo por fibrose pulmonar idiopática. Estudo inicial (em C) e após 15 meses (em D), caracterizando piora dos sintomas e “novas” áreas em vidro fosco bilaterais no último estudo, relacionados à exacerbação aguda da fibrose pulmonar idiopática.

ideal de quantificação de PIF combinará a avaliação automatizada com a avaliação visual.

Seguimento evolutivo

A avaliação tomográfica seriada permite a caracterização evolutiva da extensão das opacidades reticulares, bronquiectasias de tração e faveolamento, auxiliando na determinação de doenças com fenótipo progressivo, as quais se associam a pior prognóstico.⁽⁵²⁾ Entretanto, até o momento, não há recomendações sobre o intervalo ideal para o seguimento dessas doenças, nem mesmo orientações formais para sua realização em pacientes estáveis.⁽⁵¹⁾ Dado que várias dessas doenças apresentam lenta progressão, o comportamento longitudinal das mesmas é mais bem percebido na comparação com estudos tomográficos mais antigos, e não somente com aquele imediatamente anterior (Figura 7). A avaliação evolutiva por TCAR faz parte de critérios recentemente sugeridos para a definição de PIFP.⁽⁵⁴⁾ Para a caracterização desse grupo, o indivíduo deve apresentar, em um período

de 24 meses: redução na CVF de pelo menos 10% do valor previsto; redução de 5-10% da CVF com piora respiratória ou acentuação da fibrose na TCAR; ou acentuação dos sintomas respiratórios e progressão tomográfica da fibrose. A definição de pacientes portadores de PIFP tem se demonstrado importante, uma vez que evidências recentes mostram uma redução no declínio funcional da CVF em pacientes portadores de PIF não FPI com fenótipo progressivo em tratamento antifibrótico com nintedanibe.⁽⁵⁴⁾

Além da determinação do comportamento da doença, o controle evolutivo por imagem é relevante para a detecção de complicações, incluindo hipertensão pulmonar, embolia pulmonar, neoplasias e doença arterial coronariana, comorbidades que inclusive podem ter repercussões na sobrevida (Figura 8).⁽⁵¹⁾

DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DAS PIF

Atualmente o conceito de descompensação aguda das PIF segue a linha dos critérios recentemente revisados

para FPI, descritos como deterioração respiratória aguda clinicamente significativa, tipicamente com menos de 1 mês de duração, podendo ser categorizada como extrapulmonar (embolia pulmonar, pneumotórax e/ou derrame pleural) ou pulmonar, sendo que a TCAR tem um papel preponderante no manejo diagnóstico dessas entidades. Em pacientes com episódios de agudização inflamatória, os critérios não invasivos incluem a detecção de opacidades em vidro fosco e/ou consolidações bilaterais sobrepostas ao padrão de pneumopatia fibrosante à TCAR, desde que não explicáveis por edema hidrostático, independente de que o quadro seja idiopático ou determinado por qualquer outro fator, inclusive infecção (Figura 8). Destaca-se ainda a importância da angiotomografia na detecção de episódios de descompensação aguda determinados por tromboembolismo pulmonar.^(16,55)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo de pacientes portadores de PIF é complexo. Dentro da abordagem multidisciplinar, a avaliação tomográfica tem um papel importante em várias das

etapas de condução dos pacientes, incluindo diagnóstico precoce, estreitamento das possibilidades diagnósticas (definição de padrões morfológicos e, eventualmente, suspeição/confirmação diagnóstica de entidades clínicas específicas), avaliação de gravidade, determinação de prognóstico e seguimento evolutivo, bem como identificação de complicações como infecções, neoplasias e exacerbação aguda. Inúmeras questões ainda precisam ser resolvidas, como a variação interobservador na leitura dos exames, o intervalo ideal de monitoramento tomográfico e o significado de API subclínicas. Novas ferramentas envolvendo técnicas automatizadas e de *machine learning* poderão ser úteis em várias dessas etapas, e seu significado deverá ser entendido em futuros estudos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

PPTST, MFR, e EM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação/revisão das versões preliminares e definitiva; e aprovação da versão final. MACM, DLE e GSPM: redação/revisão das versões preliminares e definitiva; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, et al. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(7):901-915. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0299-SA>
- Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):426]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
- Travis TD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
- Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- Richeldi L, Varone F, Bergna M, de Andrade J, Falk J, Hallowell R, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180074. <https://doi.org/10.1183/16000617.0074-2018>
- Bankier AA, O'Donnell CR, Boisselle PM. Quality initiatives. *Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide*. *Radiographics*. 2008;28(4):919-931. <https://doi.org/10.1148/rgr.284085035>
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1(Suppl 1):S3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-S1-S3>
- Watanabe T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266(3):936-944. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112516>
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123.
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI>
- Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1147-1153. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1420PP>
- Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):726-737. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30168-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30168-5)
- Hunninghake GM. Interstitial lung abnormalities: erecting fences in the path towards advanced pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(5):506-511. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212446>
- Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2019;200(2):175-183. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1652OC>
21. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):141-149. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1544Cl>
 22. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest*. 2015;147(2):450-459. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0976>
 23. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, Vij R, Adegunsoye A, Husain AN, et al. CT-Pathologic Correlation of Major Types of Pulmonary Fibrosis: Insights for Revisions to Current Guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(5):1034-1041. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18947>
 24. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246(1):288-297. <https://doi.org/10.1148/radiol.2453061881>
 25. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jul 15;178(2): 211]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1338-1347. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1685OC>
 26. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(11):1351-1359. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-181CME>
 27. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(4):916-922. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3940>
 28. Debray MP, Borie R, Revel MP, Naccache JM, Khalil A, Toper C, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol*. 2015;84(3):516-523. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.026>
 29. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP>
 30. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-699. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675PP>
 31. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-1044. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1986OC>
 32. Pereira CA, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy*. 2016;9:171-181. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81540>
 33. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers LJ, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):150-151]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69.
 34. Barnett J, Molyneux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900531. <https://doi.org/10.1183/13993003.00531-2019>
 35. Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM, McCowin M, Webb WR. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *J Thorac Imaging*. 2001;16(2):69-75. <https://doi.org/10.1097/00005382-200104000-00001>
 36. Elicker BM, Jones KD, Henry TS, Collard HR. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis. *J Thorac Imaging*. 2016;31(2):92-103. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000186>
 37. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):236-245. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000270>
 38. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-313. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18384>
 39. Walkoff L, White DB, Chung JH, Asante D, Cox CW. The Four Corners Sign: A Specific Imaging Feature in Differentiating Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2018;33(3):197-203. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000319>
 40. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(6):1567-1586. <https://doi.org/10.1148/rg.306105512>
 41. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S167-S184. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc10s167
 42. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(1):163-169. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.1.1810163>
 43. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1089-1092. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1324ED>
 44. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [published correction appears in *Thorax*. 2008 Nov;63(11):1029. multiple author names added]. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-v58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
 45. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1722-1727. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2103074>
 46. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. 2014;145(4):723-728. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1474>
 47. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-691. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004>
 48. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. *Radiology*. 2014;273(2):570-579. <https://doi.org/10.1148/radiol.14130216>
 49. Chahal A, Sharif R, Watts J, Andrade J, Luckhardt T, Kim YI, et al. Predicting Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Addition of Fibrotic Score at Thin-Section CT of the Chest to Gender, Age, and Physiology Score Improves the Prediction Model. *Radiol Cardiothorac Imag*. 2019;1(2):e180029. <https://doi.org/10.1148/ryct.2019180029>
 50. Tomassetti S, Ryu JH, Poletti V. Staging systems and disease severity assessment in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):463-469. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000198>
 51. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, Lynch DA, Richeldi L, Wells AU. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):483-496. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00096-X)
 52. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
 53. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(11):837-845. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30286-8)
 54. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
 55. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180071. <https://doi.org/10.1183/16000617.0071-2018>



Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil

José R Jardim¹, Francisco Casas-Maldonado²,
Frederico Leon Arrabal Fernandes³, Maria Vera Cruz de O Castellano⁴,
María Torres-Durán^{5,6}, Marc Miravittles^{7,8,9}

1. Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Neumologia, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.
3. División de Pneumología, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.
6. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur – IISGS – Vigo, España.
7. Departamento de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.
8. Vall d'Hebron Institut de Recerca – VHIR – Hospital Universitario Vall d'Hebron Barcelona, Barcelona, España.
9. CIBER de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Barcelona, España.

Recebido: 29 julho 2020.

Aprovado: 25 janeiro 2021.

RESUMO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é um distúrbio genético raro causado por uma mutação no gene *SERPINA1*, que codifica o inibidor de protease alfa-1 antitripsina (AAT). A DAAT predispõe os indivíduos a DPOC e doença hepática. O diagnóstico precoce é essencial para a implementação de medidas preventivas e para limitar a carga da doença. Embora diretrizes nacionais e internacionais para o diagnóstico e manejo da DAAT estejam disponíveis há 20 anos, mais de 85% dos casos não são diagnosticados e, portanto, não são tratados. No Brasil, os motivos para o subdiagnóstico da DAAT incluem o desconhecimento dos médicos sobre a condição, a diversidade racial da população, o fato de os níveis séricos de AAT serem avaliados em um número limitado de indivíduos e a falta de ferramentas diagnósticas convenientes. O diagnóstico da DAAT baseia-se em resultados de exames laboratoriais. A abordagem diagnóstica padrão envolve a avaliação dos níveis séricos de AAT, seguida de fenotipagem, genotipagem, sequenciamento gênico ou suas combinações para detecção da mutação específica. Nos últimos 10 anos, novas técnicas foram desenvolvidas, oferecendo uma alternativa rápida, minimamente invasiva e confiável aos métodos tradicionais de teste. Um desses testes disponíveis no Brasil é o teste de genotipagem A1AT, que analisa simultaneamente as 14 mutações mais prevalentes da DAAT usando DNA extraído de *swab* bucal ou de sangue em papel-filtro. Esses avanços podem contribuir para a superação do problema do subdiagnóstico no Brasil e em outros países, bem como podem aumentar a taxa de detecção da DAAT e, portanto, mitigar os malefícios do diagnóstico tardio.

Descritores: Deficiência de alfa 1-antitripsina/diagnóstico; Deficiência de alfa 1-antitripsina/genética; Técnicas de genotipagem.

INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é um distúrbio genético raro, embora seja o distúrbio hereditário mais comum em adultos.^(1,2) A mutação se origina no gene *SERPINA1*, que codifica a alfa-1 antitripsina (AAT), inibidor de protease mais abundante no soro humano.⁽¹⁾ A DAAT se caracteriza pela redução das concentrações séricas de AAT e está associada a aumento do risco de doenças pulmonares (p. ex., DPOC, bronquiectasias), doenças hepáticas (p. ex., hepatite crônica, cirrose) e outras condições menos comuns.⁽³⁻⁵⁾

A AAT é um membro da superfamília de inibidores de serina protease.^(6,7) Sintetizada principalmente pelos hepatócitos ($\geq 80\%$), a AAT também é encontrada no pulmão, rim e intestino.⁽⁸⁾ A principal função da AAT é inibir a elastase neutrofílica para proteger o pulmão da excessiva degradação proteolítica da elastina e outros componentes do tecido conjuntivo, bem como de fatores externos, como o tabagismo.^(6,7) A AAT também inibe inúmeras outras enzimas proteolíticas, fornecendo mais

de 90% da capacidade antiprotease do soro.^(6,7) Evidências nos últimos anos indicam que a AAT também possui propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antimicrobianas de amplo espectro.^(6,7)

O diagnóstico precoce da DAAT é uma prioridade porque permite a implementação de medidas preventivas, como evitar o tabagismo e a exposição a poluentes ambientais, e identificar candidatos à intervenção terapêutica.⁽⁹⁾ O diagnóstico precoce pode modificar a história natural da DAAT e melhorar dramaticamente os desfechos dos pacientes.⁽¹⁰⁾ Na prática clínica, no entanto, a DAAT é amplamente subdiagnosticada em razão da baixa suspeita clínica, bem como da falta de conhecimento sobre a doença e de testes diagnósticos adequados.⁽¹¹⁻¹³⁾ Estima-se que 85% dos indivíduos com DAAT não sejam diagnosticados,⁽¹¹⁾ e uma proporção significativa de pacientes é diagnosticada em idade avançada após anos de sintomas e múltiplas consultas médicas.⁽¹²⁾

O Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar⁽¹⁴⁾ encontrou evidências espirométricas

Endereço para correspondência:

José Roberto Jardim. Largo Senador Raul Cardoso, 220, Vila Clementino, CEP 04021-001. São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 98366-2625. E-mail: jardimpneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Grifols S.A., Barcelona, Espanha.

de obstrução persistente do fluxo de ar em 15,8% da população estudada no Brasil (963 adultos > 40 anos de idade na cidade de São Paulo), da qual 12,5% não haviam sido expostos à fumaça do tabaco, sugerindo que outros fatores de risco (p. ex., DAAT) podem ter estado envolvidos e não ter sido diagnosticados. Os motivos para o subdiagnóstico da DAAT no Brasil incluem o desconhecimento dos médicos sobre a condição, particularmente porque o diagnóstico laboratorial é o único método de identificação da DAAT em indivíduos com DPOC⁽¹⁵⁾; a diversidade racial da população, o que pode fazer com que indivíduos de ascendência europeia, que apresentam maior frequência de alelos envolvidos nas alterações pulmonares iniciais, sejam negligenciados⁽¹⁶⁾; e, até recentemente, a falta de métodos diagnósticos rápidos e convenientes.⁽⁹⁾

Este estudo de revisão fornece uma atualização sobre o diagnóstico da DAAT, incluindo ferramentas disponíveis no Brasil, e apresenta um algoritmo diagnóstico que pode auxiliar na confirmação de casos suspeitos de DAAT.

GENÉTICA

O gene *SERPINA1* localiza-se no braço longo do cromossomo 14 (14q31-32) e é transmitido por herança mendeliana simples de forma autossômica codominante por meio de dois alelos, um de cada progenitor.^(6,7) Aproximadamente 125 variantes do gene *SERPINA1* já foram identificadas, as quais, para fins clínicos, são classificadas como normais, deficientes, nulas e disfuncionais.⁽⁷⁾

O alelo normal é o alelo Pi*M. Os alelos deficientes mais comuns são os alelos Pi*S e Pi*Z, que codificam proteínas anormais que se polimerizam no fígado. O genótipo normal Pi*MM está presente em aproximadamente 80-95% da população e expressa 100% da AAT sérica. Os cinco genótipos deficientes (Pi*MS, Pi*SS, Pi*MZ, Pi*SZ e Pi*ZZ) estão presentes nos 5-20% restantes da população e expressam 80%, 60%, 55%, 40% e 15% da AAT sérica, respectivamente.⁽⁴⁾ Além disso, existem cerca de 25 alelos deficientes raros que expressam baixas quantidades de AAT e 25 alelos nulos que expressam quantidades indetectáveis (< 1%) de AAT.⁽⁷⁾ Estudos recentes indicam que certos mecanismos epigenéticos podem ser responsáveis, pelo menos em parte, por diferenças na expressão clínica da doença pulmonar em pacientes com os genótipos deficientes Pi*ZZ e Pi*SZ.^(17,18)

EPIDEMIOLOGIA

A DAAT afeta principalmente os brancos de ascendência europeia. A prevalência estimada do genótipo grave mais comum (Pi*ZZ) é de 1:2.000-5.000 indivíduos na Europa e de 1:5.000-7.000 indivíduos de ascendência europeia que residem em países como Canadá, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia.⁽¹⁹⁾ Estudos epidemiológicos estimam as frequências do genótipo Pi*Z usando estudos de coorte e prevalência

para desenvolver mapas de interpolação ponderada pelo inverso da distância os quais fornecem informações sobre a distribuição genotípica no mundo. De acordo com esse método, estima-se que existam 6.000 indivíduos com o genótipo Pi*ZZ no Brasil.^(7,20) Outra perspectiva é determinar a proporção de pacientes com DPOC que são afetados pela DAAT. Um estudo epidemiológico recente relatou que a relação prevalência de Pi*ZZ/prevalência de DPOC na Europa foi de 0,12% (0,08-0,24%), sendo as diferenças amplas entre os países.⁽²¹⁾ Os números podem ser ainda maiores em outros países; na Argentina, por exemplo, constatou-se uma prevalência de DAAT (Pi*ZZ ou Pi*SZ) de 0,83% entre pacientes com DPOC e idade > 40 anos.⁽²²⁾

Em razão da ausência de estudos específicos, pouco se sabe sobre a epidemiologia dos alelos “raros” e “nulos” da DAAT,⁽⁷⁾ que podem ser mais prevalentes do que se supunha anteriormente. Uma revisão retrospectiva de 3.511 estudos genéticos de DAAT realizados no laboratório do Registro Espanhol de Pacientes com Deficiência de Alfa-1 Antitripsina, de 1998 a 2010, detectou 1,6% de casos com alelos raros da AAT, mais comumente Pi*I e Pi*Mmalton.⁽²³⁾

O Brasil tem uma população racialmente diversa que inclui imigrantes de países europeus. Embora faltem dados epidemiológicos sobre a prevalência de DAAT na população geral brasileira,⁽²⁴⁾ um estudo transversal envolvendo 926 pacientes com DPOC de cinco diferentes regiões do Brasil encontrou uma prevalência geral de 2,8% para DAAT e de 0,8% para o genótipo Pi*ZZ.⁽¹⁶⁾ Esses números se alinham às estimativas de que a DAAT grave seja responsável por 0,1% a 1% dos casos de DPOC^(21,22) e reforçam a necessidade de vigilância e aumento da triagem da DAAT na população brasileira com DPOC.⁽¹⁶⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DAAT predispõe os pacientes a diversas doenças; baixos níveis séricos de AAT, outras características genéticas e influências ambientais contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença.⁽²⁵⁾ As principais manifestações clínicas da DAAT grave são doença pulmonar (enfisema) e doença hepática (hepatite crônica, cirrose e hepatoma). A doença pulmonar ocorre quando os níveis séricos de AAT são insuficientes para superar a ação relativamente excessiva da elastase neutrofílica — o chamado “desequilíbrio protease-antiprotease” — que resulta na degradação da elastina e outros componentes da matriz extracelular do trato respiratório inferior.⁽⁴⁾ A doença hepática ocorre como complicação do acúmulo intra-hepatocitário de AAT polimerizada não secretada.⁽⁴⁾ Condições menos comuns associadas à DAAT incluem paniculite neutrofílica e vasculite sistêmica (tipicamente granulomatose com poliangeíte).^(4,25-27) Em pacientes com doença pulmonar associada à DAAT, o comprometimento fisiológico mais comum é a obstrução crônica do fluxo de ar, demonstrada por relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador < 0,7, redução

do VEF₁ e redução da DLCO. O aprisionamento aéreo é comum, e um grau de hipoxemia pode estar presente, mesmo em casos leves ou moderados. O enfisema na DAAT localiza-se predominantemente nos lobos inferiores, embora possa ser encontrado nos lobos superiores em alguns indivíduos.⁽²⁸⁾ Pacientes com as formas mais graves de DAAT apresentam obstrução do fluxo de ar e redução da DLCO; o declínio da DLCO é maior do que o do VEF₁ na doença grave, e, portanto, a DLCO pode ser um teste mais adequado para o acompanhamento dos pacientes.⁽²⁹⁾ Dada a heterogeneidade da expressão clínica e funcional da DAAT, a avaliação inicial da doença pulmonar associada à DAAT deve incluir a avaliação completa da fisiologia respiratória, capacidade de exercício, intensidade dos sintomas e impacto da doença, bem como a realização de TC de tórax. A gasometria pode ser parte de uma avaliação mais abrangente em certos casos em que a saturação de oxigênio é baixa.⁽²⁸⁾

A doença hepática associada ao fenótipo Pi*ZZ possui duas formas de apresentação, uma na primeira infância (p. ex., colestase neonatal) e outra na vida adulta, quando alguns indivíduos (não necessariamente os com doença hepática anterior durante a infância) desenvolvem doença hepática crônica que progride para cirrose.⁽⁴⁾ Uma análise dos dados do Registro Sueco de 2019 encontrou uma prevalência de qualquer doença hepática de 10% entre 1.595 indivíduos Pi*ZZ.⁽³⁰⁾ Sexo masculino, idade acima de 50 anos e resultados de testes de função hepática repetidamente elevados associaram-se consistentemente a aumento do risco de doença hepática na vida adulta.^(30,31) Anteriormente, um estudo retrospectivo⁽³²⁾ baseado em 17 indivíduos submetidos a autópsia e diagnosticados com DAAT na cidade de Malmö, Suécia, entre 1963 e 1982, encontrou uma prevalência de cirrose de 41% e uma prevalência de câncer hepático primário de 29%. O risco significativamente maior em homens sugeriu um possível efeito aditivo de fatores exógenos (p. ex., consumo de álcool e exposição a toxinas ocupacionais).

SUSPEITA CLÍNICA

O risco de desenvolvimento de doença pulmonar e hepática varia de acordo com o genótipo da DAAT (combinações homozigóticas ou heterozigóticas de alelos deficientes e nulos). Indivíduos com níveis séricos de AAT < 50 mg/dL (< 11 µM) apresentam maior risco de doença pulmonar, sendo que a maioria (> 90%) é homozigota Pi*ZZ ou apresenta genótipos raros ou nulos.⁽²⁵⁾ Por motivos ainda não esclarecidos, 30-50% dos indivíduos com o genótipo PI*ZZ não desenvolvem doença pulmonar ao longo da vida ou apresentam apenas sintomas menores. Essa expressividade variável da doença, não explicada por fatores de risco como o tabagismo, sugere a presença de modificadores genéticos ainda não identificados.^(17,18) O risco de doença hepática é maior em indivíduos que são homozigotos ou heterozigotos para alelos associados à polimerização intra-hepatocitária (p. ex., Z, Mmalton e Siiyama).^(27,31)

O tempo até o início dos sintomas respiratórios na DAAT varia consideravelmente, mas, em geral, a tendência é a de que os sintomas não apareçam antes da idade adulta. O declínio da função pulmonar depende de fatores como exposição à fumaça do tabaco ou a poluentes ambientais, exposição ocupacional a toxinas, asma coexistente, infecções do trato respiratório inferior e fatores familiares predisponentes.^(25,33) Embora sintomas respiratórios possam aparecer em fumantes com cerca de 35 anos de idade e em não fumantes com cerca de 45 anos de idade, no cenário do mundo real, a idade média no momento do diagnóstico da DAAT é de mais de 50-55 anos, independentemente da história tabágica.⁽³⁴⁾ Os sintomas primários são dispneia aos esforços, sibilância e aumento da tosse e do catarro.^(25,33)

O desconhecimento sobre a DAAT é a principal barreira para o diagnóstico. Como as manifestações clínicas da doença pulmonar relacionada à DAAT são indistinguíveis das da DPOC, é necessário o diagnóstico laboratorial.⁽³⁵⁾ A OMS e sociedades científicas, como a *American Thoracic Society*, a *European Respiratory Society* e a *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*, bem como as Diretrizes Espanholas para DPOC e a GOLD, recomendam que todos os pacientes com DPOC sejam testados para DAAT pelo menos uma vez na vida independentemente da história tabágica e da idade.^(4,10,36-38) Outros candidatos ao teste de DAAT são pacientes com bronquiectasias, asma brônquica grave com obstrução brônquica progressiva ou evidência de enfisema pulmonar, doença hepática inexplicada em qualquer idade, vasculite sistêmica ou paniculite neutrofílica (Quadro 1).^(2,25) Deve-se realizar teste de predisposição em parentes de primeiro grau (irmãos, filhos e pais) e parceiros (para fins de genoma familiar) de indivíduos com DAAT.^(4,10,36-38)

O subdiagnóstico da DAAT no Brasil destaca a necessidade de testar pacientes com DPOC segundo as recomendações de diretrizes internacionais.⁽⁹⁾ Três estudos realizados no Brasil constataram que a triagem sistemática da DAAT em pacientes com DPOC aumentou as chances de identificação de pacientes com mutações no gene *SERPINA1*.^(16,39,40)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Métodos diagnósticos padrão

A abordagem padrão para o diagnóstico da DAAT é centrada na dosagem da concentração de AAT no sangue, geralmente por nefelometria, e, em seguida, na identificação de alelos específicos por meio do estudo do fenótipo e/ou do genótipo.^(2,5,41)

O valor de referência para o nível sérico de AAT determinado por nefelometria em adultos saudáveis é de 116-232 mg/dL (21-41 µmol/L).⁽⁴²⁾ No entanto, como a AAT é um reagente de fase aguda, juntamente com a proteína C reativa e a amiloide A, seus níveis plasmáticos aumentam em resposta a estímulos inflamatórios ou infecciosos.^(6,7,25) Além do mais,

Quadro 1. Candidatos a dosagem dos níveis de alfa-1 antitripsina.^a

Indivíduos com DPOC
Adultos com bronquiectasias nos quais as causas mais comuns foram descartadas
Adultos com asma brônquica que desenvolveram obstrução brônquica progressiva ou apresentam evidências de enfisema pulmonar
Parentes consanguíneos de pacientes com diagnóstico de DAAT
Indivíduos que têm muitos familiares com dispneia e tosse crônica
Indivíduos com doença hepática de causa desconhecida
Indivíduos nos quais a análise do perfil proteico mostra ausência de pico de alfa-1 glicoproteína
Indivíduos com paniculite ou vasculite de causa desconhecida

Adaptado de Miravittles et al.⁽²⁾ e do documento de consenso português para o manejo da deficiência de alfa-1 antitripsina.⁽²⁵⁾ DAAT: deficiência de alfa-1 antitripsina. ^aNão se recomenda a dosagem rotineira dos níveis séricos de AAT.

como a DPOC associa-se a inflamação sistêmica, os níveis de AAT podem estar elevados em pacientes com DPOC em comparação a controles pareados por idade, aumentando assim os desafios de identificar possíveis heterozigotos entre a população com DPOC.^(43,44) Embora a presença de inflamação geralmente não influencie o diagnóstico da DAAT em homozigotos Pi*ZZ, para não deixar de detectar portadores ou outros pacientes com deficiência, pode ser útil adotar uma abordagem mais geral, medindo os níveis de proteína C reativa e AAT ao mesmo tempo. Um nível normal de proteína C reativa confirma que os níveis de AAT estão verdadeiramente, e não falsamente, elevados. Se o nível de proteína C reativa estiver aumentado, os níveis de AAT podem estar falsamente elevados, o que requer uma nova medição dos níveis de AAT em situação de estabilidade clínica.⁽⁴⁵⁾ Uma recomendação simples e prática é medir as concentrações de AAT quando o paciente estiver livre de inflamação ou infecção.

A fenotipagem proteica usa eletroforese por focalização isoeletrica (IEF, do inglês *isoelectric focusing*) para identificar as variantes de AAT mais comuns (S, Z, M e outras) presentes na amostra. Embora a IEF seja o padrão ouro laboratorial para a detecção de variantes da DAAT, ela requer experiência significativa na interpretação e apresenta limitações.⁽⁴⁶⁾ Mais notavelmente, o método não identifica todas as mutações patológicas presentes na amostra nem identifica variantes nulas que não produzem nenhuma proteína. Em casos em que o estudo do fenótipo não permite o diagnóstico (p. ex., variantes nulas, raras e muito raras), deve-se realizar genotipagem.

A genotipagem usa sondas de PCR para identificar os alelos de DAAT mais comuns, principalmente S e Z, mas também outros, dependendo dos *primers* disponíveis. O sequenciamento gênico pode ser necessário em casos de suspeita de variante nula ou deficiente que não S ou Z.^(2,5) Os métodos de genotipagem rápida podem ser usados para a pesquisa dos alelos mais comuns, Pi*S e Pi*Z, embora haja possibilidade de diagnóstico incorreto porque esses métodos não incluem alelos raros ou nulos.⁽²⁾ A análise molecular com sequenciamento direto do gene *SERPINA1* pode ser usada para identificar alelos raros e variantes nulas e para caracterizar novas variantes.⁽²⁾ A técnica envolve a análise completa das sequências de DNA de éxons codificadores de AAT no gene *SERPINA1*.

Ocasionalmente, também pode ser necessário estudar as sequências intrônicas e regulatórias do gene.^(2,47,48)

No Brasil, alguns grupos propuseram que a triagem da DAAT seja incluída no teste do pezinho realizado rotineiramente em recém-nascidos para doenças como fibrose cística e anemia falciforme, embora os opositores da proposta argumentem que medições rotineiras da AAT em recém-nascidos identificando uma deficiência genética poderiam colocar um fardo psicológico nas crianças afetadas.

Novos métodos diagnósticos

Novos métodos diagnósticos foram desenvolvidos e oferecem uma alternativa mais simples e portátil às amostras de plasma/soro para a realização do teste de DAAT. Por exemplo, amostras de sangue em papel-filtro fornecem o suficiente de amostra para medir os níveis de AAT e para realizar fenotipagem através de eletroforese por IEF, fornecendo quantidade e qualidade de DNA suficientes para detectar os alelos Pi*S e Pi*Z em um único exame de PCR em tempo real com sequenciamento direto.⁽⁴⁹⁾ Na Espanha, um programa nacional de detecção de casos de DAAT realizado com pacientes com DPOC, usando amostras de sangue em papel-filtro, concluiu que o método de triagem era viável, simples, rápido e custo-efetivo para uso nessa população de risco.^(50,51)

No Brasil, o método de sangue em papel-filtro para a medição das concentrações de AAT foi desenvolvido em 2011. Em 2013, um ensaio imunonefelométrico foi validado para uso em amostras séricas e amostras de sangue em papel-filtro de pacientes com DPOC.⁽⁵²⁾ O ponto de corte de 2,02 mg/dL (IC97%: 1,45-2,64 mg/dL) para as amostras de sangue em papel-filtro apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 95,7%, valor preditivo positivo de 27,2% e valor preditivo negativo de 100% para o diagnóstico de DAAT. O uso do valor máximo do intervalo de confiança como ponto de corte reduziu a possibilidade de resultados falso-negativos. Embora tenha havido apenas uma correlação moderada ($r = 0,45$) entre os níveis de AAT nas amostras séricas e nas amostras de sangue em papel-filtro, concluiu-se que as amostras de sangue em papel-filtro são uma alternativa útil às amostras séricas para a triagem de pacientes para DAAT no Brasil, pois o método proporciona uma triagem rápida e minimamente invasiva a um baixo custo.⁽⁵²⁾

Os novos métodos de genotipagem, como o teste de genotipagem A1AT (Progenika Biopharma S.A., Derio, Espanha), incluem a análise de alelos raros e nulos. Esse teste *point-of-care* permite a detecção e identificação simultâneas das 14 variantes alélicas mais comuns e seus alelos associados nos éxons II, III e V do gene *SERPINA1* (Quadro 2).⁽⁵³⁾ O teste envolve a amplificação por PCR do DNA genômico extraído de amostras de sangue (sangue total ou em papel-filtro) ou saliva, seguida de hibridização com sondas alélicas específicas usando tecnologia Luminex xMAP (Luminex Corp., Austin, TX, EUA) para detecção de ácidos nucleicos de alto rendimento.⁽⁵³⁾ Dois kits estão disponíveis para coleta de amostras para o teste de genotipagem A1AT, o kit de coleta de *swab* bucal (ORAcollection DNA; DNA Genotek, Ottawa, ON, Canadá) e o kit de coleta de sangue em papel-filtro (AlphaKit+; Progenika Biopharma). O kit de coleta de *swab* bucal é o mais usado no Brasil. O teste é minimamente invasivo, não requer tempo de secagem e pode ser transportado pelo correio normal porque a integridade do DNA se mantém a temperatura ambiente. A amostra de *swab* bucal permanece estável por dois meses.⁽⁵⁴⁾

O teste de genotipagem A1AT oferece cobertura mundial incluindo algumas das mais comuns variantes alélicas raras (Mmalton, Mprocida, I, F) e ultrarraras entre as 14 variantes alélicas selecionadas.⁽⁵⁵⁾ A ausência de qualquer uma das 14 mutações no teste é relatada como "variante não detectada" e sugere que o genótipo pode ser o Pi*MM (genótipo normal).⁽⁵⁶⁾ Em casos em que os níveis séricos de AAT estão abaixo de 50 mg/dL e nenhuma das 14 mutações é detectada, o gene é sequenciado automaticamente pelo fabricante (Progenika Biopharma) para detectar variantes raras que podem não ter sido incluídas no teste.

Por meio da detecção rápida e simultânea de múltiplas variantes alélicas, o teste de genotipagem A1AT reduz o tempo de diagnóstico e o número de amostras que precisam ser sequenciadas. Na Itália,

investigadores relataram uma correlação de 100% entre o teste de genotipagem A1AT e o seu próprio algoritmo diagnóstico, bem como uma redução de 66% no tempo de diagnóstico para amostras que não necessitaram de sequenciamento (que leva aproximadamente 3 dias).⁽⁵⁵⁾ Um grupo da Alemanha relatou que o uso do teste de genotipagem A1AT resultou em reduções de 79% e 63,4%, respectivamente, nas medições nefelométricas e no número de amostras que necessitaram de sequenciamento gênico, em comparação ao fluxo de trabalho tradicional (PCR convencional), embora o número de ensaios de eletroforese por IEF tenha permanecido inalterado. Por meio do aumento do número de mutações detectadas de 2 (S e Z) para 14, o método baseado em Luminex resultou em uma mediana de tempo até o diagnóstico de genótipos raros de 14 dias, contra 83 dias para os métodos tradicionais.⁽⁵⁷⁾ Recentemente, investigadores na Espanha⁽⁵⁶⁾ relataram os resultados iniciais de um estudo observacional em andamento que avalia um novo circuito nacional de diagnóstico da DAAT com base na tecnologia multiplex Luminex usando registro on-line. A análise incluiu 5.803 amostras de *swabs* bucais (85,9%) e de sangue em papel-filtro (14,1%) enviadas pelo correio para um laboratório central. A prevalência de combinações de alelos comuns (MS: 19%; MZ: 14,4%; SS: 2,9%; SZ: 3,7%; e ZZ: 1,4%) se alinhou a estimativas relatadas anteriormente para a Espanha, e o sistema foi eficaz em diagnosticar a DAAT em tempo hábil.⁽⁵⁶⁾

Algoritmo diagnóstico

Um problema enfrentado por todos os médicos que tratam uma doença rara é a aplicabilidade de diretrizes na tomada de decisões de manejo específicas às suas circunstâncias. Uma revisão recente⁽⁵⁸⁾ de 15 diretrizes práticas internacionais sobre DAAT disponíveis, publicadas entre 1989 e 2017, identificou variação substancial nas recomendações de manejo. Acredita-se que o nível moderado de concordância

Quadro 2. Variantes alélicas detectadas com o teste de genotipagem A1AT (Progenika Biopharma, Derio, Espanha).

Variantes	Alelos associados	Atividade de AAT prevista
c.187C>T	Pi*I	Reduzida (leve)
c.194T>C	Pi*M procida	Reduzida (grave)
c.226_228delTTC	Pi*M malton, Pi*M palermo, Pi*M nichinan	Reduzida (grave)
c.230C>T	Pi*S iiyama	Reduzida (grave)
c.552delC	Pi*Q0 granite falls	Nenhuma (proteína ausente)
c.646+1G>T	Pi*Q0 west	Nenhuma (proteína ausente)
c.721A>T	Pi*Q0 bellingham	Nenhuma (proteína ausente)
c.739C>T	Pi*F	Reduzida (leve)
c.839A>T	Pi*P lowell, Pi*P duarte, Pi*Q0 cardiff, Pi*Y barcelona	Reduzida (leve)
c.863A>T	Pi*S	Reduzida (leve)
c.1096G>A	Pi*Z	Reduzida (grave)
c.1130dupT	Pi*Q0 mattawa, Pi*Q0 ourem	Nenhuma (proteína ausente)
c.1158dupC	Pi*Q0 clayton, Pi*Q0 saarbruecken	Nenhuma (proteína ausente)
c.1178C>T	Pi*M heerlen	Reduzida (grave)

Adaptado da Food and Drug Administration dos Estados Unidos.⁽⁵³⁾ AAT: alfa-1 antitripsina; e Pi: inibidor de proteinase.

quanto a “quando testar” (10 recomendações; 41%) e “como testar” (2 recomendações; 56%) seja reflexo de variações regionais na prevalência da doença, nas manifestações clínicas e nos modelos de financiamento de cuidados de saúde.⁽⁵⁸⁾

No Fórum Ibero-Americano de 2019, foi proposto um novo algoritmo para o diagnóstico da DAAT (Figura 1). O algoritmo foi desenvolvido conjuntamente pelo Registro Espanhol de Pacientes com Deficiência de Alfa-1 Antitripsina e a *Asociación Latinoamericana de Tórax* e se aplica a regiões (incluindo o Brasil) onde o teste de genotipagem A1AT está disponível. De acordo

com o algoritmo, pacientes com DPOC, parentes de primeiro grau e parceiros de pacientes com diagnóstico de DAAT e outros pacientes de alto risco (Quadro 1) devem ser testados para DAAT. O algoritmo apresenta duas vias: uma via convencional de teste que envolve a triagem dos níveis séricos de AAT como primeiro passo e uma via alternativa que envolve o diagnóstico genético das 14 variantes alélicas mais comumente associadas à DAAT como primeiro passo. De acordo com a via convencional, níveis séricos de AAT < 116 mg/dL (avaliados por nefelometria) são indicativos de “possível DAAT” e devem ser seguidos de teste confirmatório.

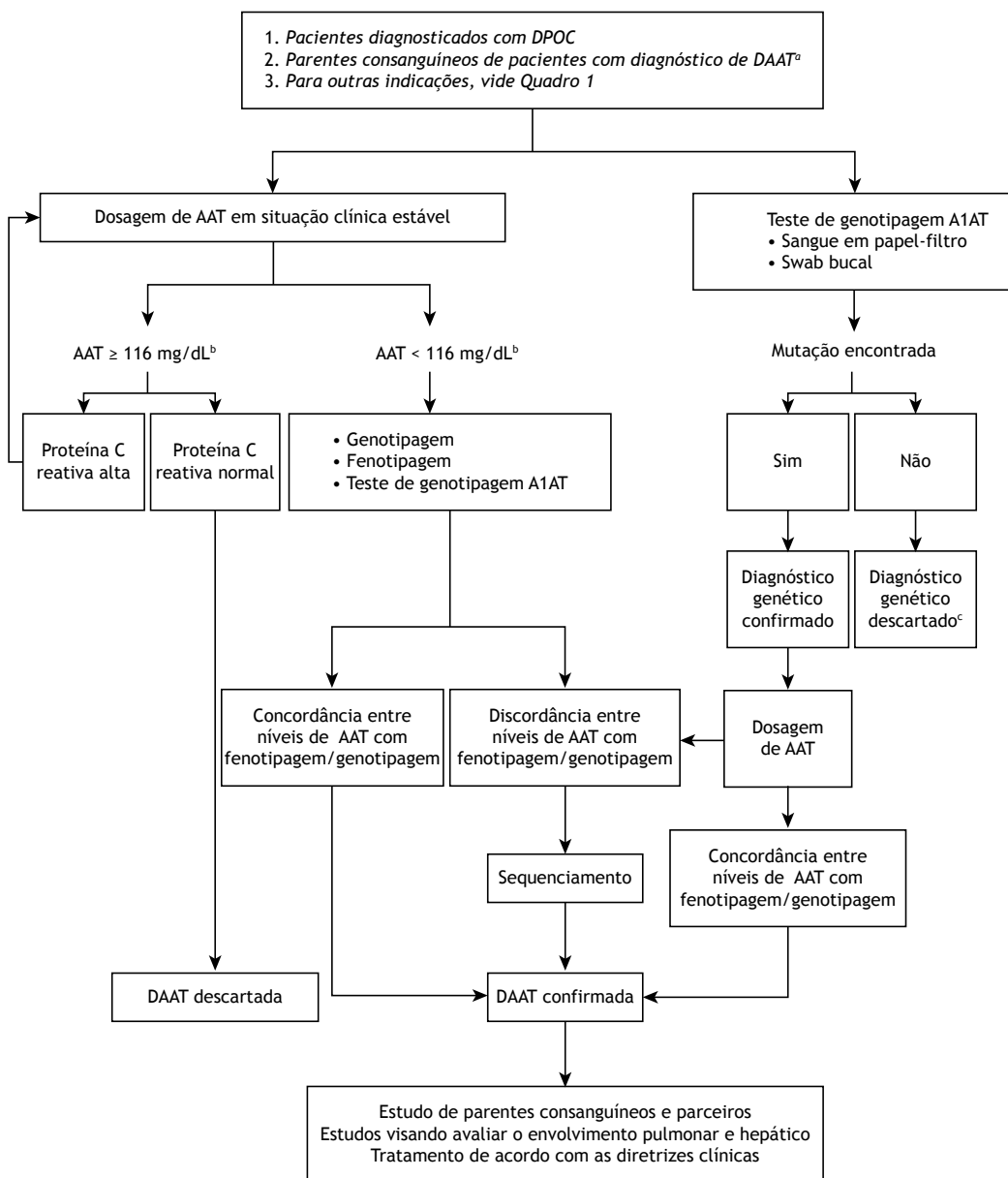


Figura 1. Algoritmo diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina. DAAT: deficiência de alfa-1 antitripsina; e AAT: alfa-1 antitripsina. ^aEm casos de pacientes diagnosticados com DAAT, investigar parceiros para avaliar o risco da doença nos filhos. ^bDosagem no sangue por nefelometria. Para outras técnicas, aplicar fator de conversão. ^cSe houver alta suspeita clínica de DAAT, realizar dosagem dos níveis de AAT em situação clínica estável.

Os testes confirmatórios incluem fenotipagem e/ou genotipagem para identificar as variantes mais comuns a fim de estabelecer quais alelos do gene *SERPINA1* estão presentes. A via alternativa recomenda o uso do teste de genotipagem A1AT (Progenika Biopharma) como primeiro passo para a identificação e genotipagem simultâneas das 14 variantes deficientes mais comuns do gene *SERPINA1*. Após o diagnóstico genético, a DAAT é confirmada com base nos níveis séricos de AAT. Em qualquer uma das vias, o sequenciamento gênico (o teste confirmatório mais sensível) pode ser necessário se os resultados do teste de triagem sérica e do teste genético/fenotípico forem discordantes. Em um estudo transversal no Brasil, em uma amostra de 926 pacientes submetidos à dosagem dos níveis de AAT, apenas 3 necessitaram de sequenciamento gênico em razão de resultados discordantes.⁽¹⁶⁾

A grande maioria dos pacientes com DAAT se beneficiará de aconselhamento genético, prevenção de danos pulmonares e intervenção terapêutica. As medidas farmacológicas e não farmacológicas para pacientes com DPOC associada à DAAT são semelhantes àsquelas para pacientes com DPOC sem DAAT.^(10,37,59) Pacientes com DPOC associada à DAAT grave (concentrações séricas de AAT ≤ 50 mg/dL), que nunca fumaram ou são ex-fumantes, ou pacientes com $VEF_1 < 80\%$ do valor previsto que apresentam comprometimento da função pulmonar ou progressão do enfisema apesar do tratamento padrão da DPOC podem ser candidatos à terapia de reposição com AAT purificada,^(10,37) embora as recomendações específicas possam variar de acordo com o país.⁽⁵⁸⁾

AValiação do paciente: exames complementares

Após o diagnóstico de DAAT, o paciente deve ser examinado quanto à presença e extensão do envolvimento pulmonar e hepático, bem como quanto a condições menos comumente associadas, como vasculite e paniculite. A história clínica, o exame físico e a história familiar devem ser levados em conta na interpretação dos resultados. Os exames complementares a serem realizados em pacientes com DPOC causada pela DAAT estão resumidos no Quadro 3.

Testes de função pulmonar

A espirometria é o teste básico de função respiratória para diagnosticar a DPOC. Em pacientes com DPOC causada pela DAAT, a espirometria pós-broncodilatador geralmente mostra um padrão obstrutivo típico, com relação $VEF_1/CVF < 0,7$, redução do VEF_1 e CVF normal ou reduzida. Em fumantes com DAAT, a redução do VEF_1 se acelera proporcionalmente à carga tabagística (anos-maço). A curva fluxo-volume mostra redução do fluxo pulmonar com forma côncava típica.⁽³⁸⁾

O estudo dos volumes pulmonares em pacientes enfisematosos mostra aumento do VR e hiperinsuflação, traduzindo-se em aumento da CPT e da relação VR/CPT.⁽³⁸⁾ A DLCO está diminuída e se correlaciona com

a perda do parênquima pulmonar observada pela TC e com o grau de enfisema anatômico.^(60,61)

A perda de função pulmonar em pacientes com DAAT pode levar a insuficiência respiratória. A investigação de enfisema pulmonar requer espirometria pós-broncodilatador e a determinação de volumes pulmonares estáticos e DLCO, bem como gasometria arterial se a SpO_2 for $< 92\%$. Teste de exercício cardiopulmonar também pode ser necessário. A tolerância ao esforço pode ser limitada em razão da obstrução das vias aéreas, redução da capacidade ventilatória e hiperinsuflação dinâmica.⁽⁶²⁾ A dessaturação em teste de caminhada ou em teste de capacidade de exercício se correlaciona mais intimamente com a redução da qualidade de vida em pacientes com DAAT.⁽⁶³⁾

As recomendações atuais para o manejo da DAAT incluem avaliação clínica inicial, teste de função pulmonar completo, gasometria arterial em casos de SpO_2 baixa e, nas avaliações de acompanhamento, espirometria anual.^(2,10,25,64,65)

Exames de imagem

As radiografias simples de tórax são geralmente normais nos estágios iniciais da DAAT, mas mostram achados característicos de enfisema em até 85% dos casos à medida que a doença progride. Os achados incluem hiperinsuflação com achatamento do diafragma, aumento do espaço retroesternal, coração pequeno, artérias hilares normais ou proeminentes e diminuição do calibre dos vasos periféricos.⁽⁶⁶⁾

Conforme demonstrado em estudos clínicos até o momento, a TC expressa em termos de densidade pulmonar é uma ferramenta útil para a caracterização da estrutura pulmonar e a avaliação do impacto das intervenções terapêuticas na DPOC associada à DAAT.⁽⁶⁷⁾ A TC quantitativa fornece uma estimativa da extensão e gravidade do enfisema que independe do leitor e se correlaciona com diversas medidas de doença e desfechos clínicos.

A TC de tórax é mais sensível do que as radiografias de tórax na detecção de alterações enfisematosas e bronquiectasias precoces. Até 90% dos pacientes com DAAT grave que são fumantes desenvolverão enfisema, contra 65% dos pacientes com DAAT que não são fumantes.⁽⁶⁸⁾ O enfisema é caracteristicamente panacinar, bilateral e basal (Figura 2), embora até um terço dos pacientes apresente distribuição em lobo superior, mais frequentemente encontrada em fumantes.⁽⁶⁹⁾ Esse padrão é mais comum em heterozigotos Pi^*SZ .⁽⁷⁰⁾ A TC tem sido proposta como o melhor método para avaliar a progressão do enfisema, embora sua aplicação atualmente permaneça limitada a estudos clínicos.⁽⁷¹⁾

Testes hepáticos

A função hepática em pacientes com DAAT pode ser avaliada por meio da dosagem dos níveis de transaminase pirúvica, transaminase oxalacética, gama-glutamil transferase, bilirrubina e albumina, bem como por meio da realização de testes de coagulação.^(30,31)

Quadro 3. Exames complementares para pacientes com DPOC associada à deficiência de alfa-1 antitripsina.

Exames	Tipos	Utilidade clínica
Laboratoriais	Bioquímica básica, incluindo testes de função hepática e dosagem de imunoglobulinas séricas ^a	
Respiratórios	Espirometria forçada	Avaliação do padrão obstrutivo (relação VEF ₁ /CVF < 0,7) e de sua gravidade (VEF ₁)
	Teste de broncodilatação	Avaliação da reversibilidade da obstrução brônquica
	Volumes pulmonares e DLCO	Avaliação do grau de hiperinsuflação pulmonar e da capacidade de trocas gasosas em nível pulmonar
De imagem	Radiografia de tórax	Exame básico em todos os pacientes com sintomas respiratórios
	TC de tórax	Confirmação da extensão, localização e tipo de enfisema, bem como da presença de bronquiectasias
	Ultrassonografia hepática	Sensível e útil para detecção de acometimento hepático
	Elastografia	
	Ressonância magnética	

^aDosagem de imunoglobulinas séricas: necessária para detectar a deficiência grave de imunoglobulina A, i que contraindica o tratamento com alfa-1 antitripsina intravenosa.

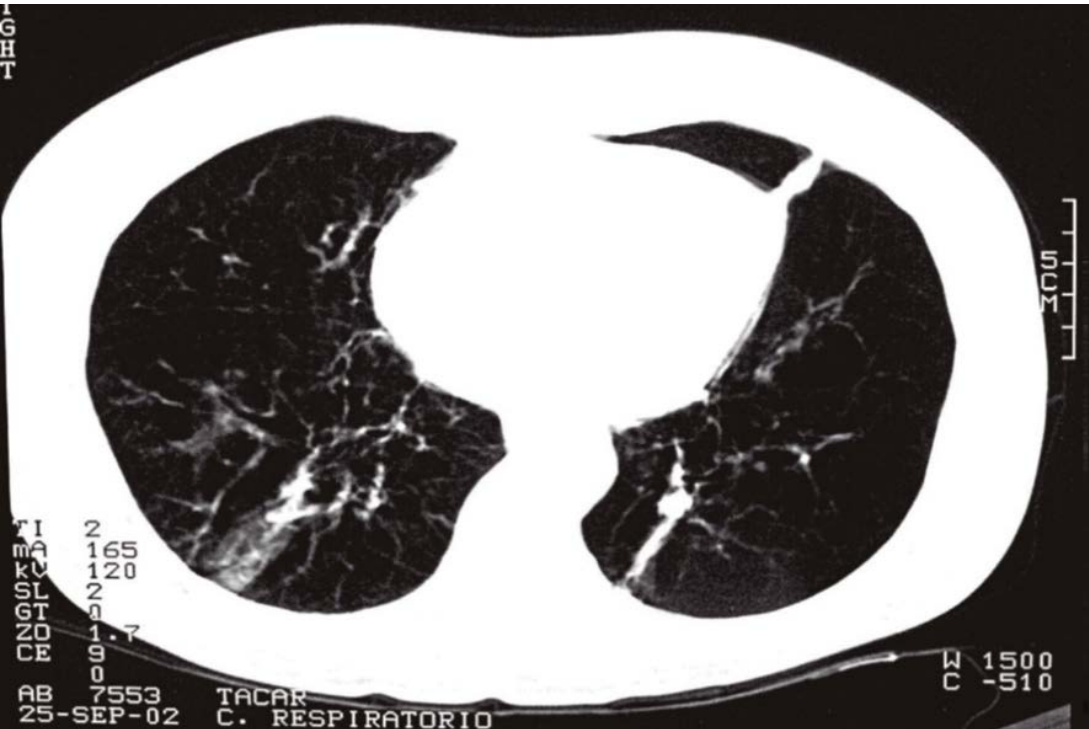


Figura 2. TC de tórax de paciente com enfisema pulmonar causado por grave deficiência de alfa-1 antitripsina (forma homozigótica PI*ZZ) mostrando enfisema panlobular bilateral característico, com predomínio em bases pulmonares. Imagem cortesia de F Casas-Maldonado.

Outros exames, como ultrassonografia, elastografia transitória e angiografia por ressonância magnética de fígado, também podem ser realizados quando necessário e são altamente sensíveis para detectar o envolvimento hepático.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, como em outros países, não se pode ignorar a presença da DAAT. O diagnóstico precoce pode ter um impacto positivo no sentido de convencer

indivíduos com DAAT a evitar o tabagismo e minimizar sua exposição a poluentes ambientais, potencialmente alterando a história natural da doença e limitando sua progressão. A terapia de reposição de AAT pode ser indicada em certos casos.

A detecção de casos de DAAT deve ser realizada em todos os pacientes com DPOC independentemente de idade, sexo, história tabagística e início dos sintomas respiratórios. A avaliação sistemática dos pacientes com DPOC no Brasil demonstrou ser suficientemente eficaz e é recomendada como método de triagem.

As novas ferramentas diagnósticas, como o teste de genotipagem A1AT que usa *swab* bucal ou sangue em papel-filtro, podem contribuir para superar o subdiagnóstico da DAAT no Brasil, pois oferecem uma alternativa minimamente invasiva, confiável e rápida aos métodos tradicionais. Estratégias complementares para melhorar o diagnóstico incluem educação médica continuada, fácil acesso a exames laboratoriais e campanhas de conscientização pública sobre a DAAT e suas manifestações clínicas. Mais estudos sobre a prevalência e as ferramentas de triagem da DAAT também seriam úteis para apoiar a implementação de programas eficientes e custo-efetivos para a detecção e o manejo de pacientes com DAAT no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Sohita Dhillon e Kerry Dechant em nome da Content Ed Net (Madri, Espanha) a assistência editorial, que foi apoiada financeiramente pela Grifols S.A. (Barcelona, Espanha).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JRJ, FCM e MM: concepção e planejamento da revisão, interpretação dos achados, redação e revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final. FLAF, MVCOC e MTD: redação e revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-659. [https://doi.org/10.1016/s1579-2129\(07\)60007-x](https://doi.org/10.1016/s1579-2129(07)60007-x)
- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
- Araújo D, Sucena M. Association between alpha 1 antitrypsin and bronchiectasis. *Eur Respir J* 2015;46:PA1248. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA12483>
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(3):668-682. <https://doi.org/10.15326/copd.f.3.2015.0182>
- de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014;276(4):311-335. <https://doi.org/doi:10.1111/joim.12239>
- Blanco I. Alpha-1 antitrypsin biology. In: Blanco I, editor. *Blanco's overview of alpha-1 antitrypsin deficiency*: Academic Press; 2017. p. 23-37.
- Desueza Flores W, Latiff Essa A. Hereditary lung diseases [Article in Spanish]. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(63):3719-3725. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.09.013>
- Godoy I. Diagnosing alpha-1 antitrypsin deficiency: does it prevent or improve the course of COPD?. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):307-308. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000400002>
- Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):185-192. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.05.008>
- Greulich T, Vogelmeier CF. Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(1):72-84. <https://doi.org/10.1177/1753465815602162>
- Stoller JK. Detecting Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 4:S317-S325. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-349KV>
- Esquinas C, Barrecheguren M, Sucena M, Rodriguez E, Fernandez S, Miravittles M. Practice and knowledge about diagnosis and treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency in Spain and Portugal. *BMC Pulm Med*. 2016;16:64. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0222-4>
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muíño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
- Lascano JE, Campos MA. The important role of primary care providers in the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Postgrad Med*. 2017;129(8):889-895. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1381539>
- Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-316. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000180>
- Esquinas C, Janciauskiene S, Gonzalo R, Mas de Xaxars G, Olejnicka B, Belmonte I, et al. Gene and miRNA expression profiles in PBMCs from patients with severe and mild emphysema and PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3381-3390. <https://doi.org/10.2147/COPD.S145445>
- Matamala N, Lara B, Gómez-Mariano G, Martínez S, Vázquez-Domínguez I, Otero-Sobrinho A, et al. miR-320c Regulates SERPINA1 Expression and Is Induced in Patients With Pulmonary Disease [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Arch Bronconeumol*. 2020;S0300-2896(20)30084-3. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.006>
- Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:561-569. <https://doi.org/10.2147/COPD.S125389>
- de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α 1-antitrypsin deficiency alleles Pi*S and Pi*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes Pi*MS, Pi*MZ, Pi*SS, Pi*SZ, and Pi*ZZ: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(5):277-295. <https://doi.org/10.1177/1753465812457113>
- Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200014. <https://doi.org/10.1183/16000617.0014-2020>
- Menga G, Fernandez Acquier M, Echazarreta AL, Sorroche PB, Lorenzon MV, Fernández ME, et al. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients in Argentina. The DAAT.AR Study. Prevalencia de déficit de alfa-1 antitripsina en pacientes con EPOC en Argentina. Estudio DAAT.AR. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(9):571-577. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.010>
- Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, Camos S, Jordi R. Rare alpha-1-antitrypsin variants: are they really so rare?. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(2):79-85. <https://doi.org/10.1177/1753465811434320>
- Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CE, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):514-527. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008000700012>
- Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology*. 2018;24 Suppl 1:1-21. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.004>
- Santangelo S, Scarlata S, Poeta ML, Bialas AJ, Paone G, Incalzi RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Perspective from Genetics to Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2017;24(1):65-90. <https://doi.org/10.2174/0929867324666161118125827>

27. Craig TJ, Henao MP. Advances in managing COPD related to $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder. *Allergy*. 2018;73(11):2110-2121. <https://doi.org/10.1111/all.13558>
28. Barrecheguren M, Bals R, Miravittles M. Clinical approach to diagnosis and assessment. In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, eds. *$\alpha 1$ -Antitrypsin deficiency (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. p. 64-77.
29. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C; Alpha One International Registry (A.I.R.). Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:149. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-149>
30. Tanash HA, Piitulainen E. Liver disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Gastroenterol*. 2019;54(6):541-548. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01548-y>
31. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology*. 2019;157(3):705-719.e18. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013>
32. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 1986;314(12):736-739. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603203141202>
33. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, Blanco I, Bustamante A, Cadenas S, et al. Factors associated with the evolution of lung function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency in the Spanish registry. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(10):495-503. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.06.002>
34. Lara B, Miravittles M. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Comparison of the Characteristics of PISZ and PI*ZZ Individuals. *COPD*. 2015;12 Suppl 1:27-31. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1021912>
35. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1443-1455. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>
36. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
37. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-335. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Bethesda: GOLD [updated 2019, cited 2020 Jul 9]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. [Adobe Acrobat document, 155p.]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
39. da Costa CH, Noronha Filho AJ, Marques E Silva RMF, da Cruz TF, de Oliveira Monteiro V, Pio M, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary?. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-4043-9>
40. Felisbino MB, Fernandes FLA, Nucci MCNM, Pinto RMC, Pizzichini E, Cukier A. The patient profile of individuals with Alpha-1 antitrypsin gene mutations at a referral center in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):383-389. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000420>
41. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jordi R, Rodríguez-Frías F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35(5):960-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069709>
42. Vidal R, Miravittles M, Jordi R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona. [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 1996;107(6):211-214.
43. Janciauskiene S, DeLuca DS, Barrecheguren M, Welte T, Miravittles M; Scientific Committee; et al. Serum Levels of Alpha1-antitrypsin and Their Relationship With COPD in the General Spanish Population. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(2):76-83. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.03.001>
44. Ellis P, Turner A. What Do Alpha-1 Antitrypsin Levels Tell Us About Chronic Inflammation in COPD?. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(2):72-73. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.06.010>
45. Sanders CL, Ponte A, Kueppers F. The Effects of Inflammation on Alpha 1 Antitrypsin Levels in a National Screening Cohort [published correction appears in COPD. 2019 Apr;16(2):xi]. *COPD*. 2018;15(1):10-16. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1401600>
46. Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, Grenache DG. Facilitating the laboratory diagnosis of $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(2):184-191. <https://doi.org/10.1309/AJCP6XBK8ULZXWFP>
47. Lara B, Martínez MT, Blanco I, Hernández-Moro C, Velasco EA, Ferrarotti I, et al. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency in composite heterozygotes inheriting a new splicing mutation QOMadrid. *Respir Res*. 2014;15(1):125. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0125-y>
48. Hernández Pérez JM, Pérez Pérez JA. Changes in the Melting Point of Hybridization Probes Used for Genotyping in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Do Not Always Imply Errors. *Arch Bronconeumol*. 2019 Jun;55(6):339-340. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.09.009>
49. Rodríguez F, Jordi R, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Vidal R, et al. Rapid screening for alpha1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):814-817. <https://doi.org/10.1164/rccm.2203025>
50. de la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jordi R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J*. 2005;26(4):616-622. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00007305>
51. de la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Alpha1-antitrypsin deficiency: situation in Spain and development of a screening program [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(6):290-298. [https://doi.org/10.1016/s1579-2129\(06\)60145-6](https://doi.org/10.1016/s1579-2129(06)60145-6)
52. Zillmer LR, Russo R, Manzano BM, Ivanaga I, Nascimento OA, Souza AA, et al. Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):547-554. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500004>
53. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [homepage on the Internet]. Silver Spring, MD: FDA; [updated 2019 Nov 5; cited 2020 May 28]. A1AT Genotyping Test package insert. [Adobe Acrobat document, 14p.]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K192858.pdf
54. Brantly M, Campos M, Davis AM, D'Armiento J, Goodman K, Hanna K, et al. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01352-5>
55. Ottaviani S, Barzon V, Buxens A, Gorrini M, Larruskain A, El Hamss R, et al. Molecular diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: A new method based on Luminex technology. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23279. <https://doi.org/10.1002/jcla.23279>
56. Lopez-Campos JL, Casas-Maldonado F, Torres-Duran M, Medina-González A, Rodríguez-Fidalgo ML, Carrascosa I, et al. Results of a Diagnostic Procedure Based on Multiplex Technology on Dried Blood Spots and Buccal Swabs for Subjects With Suspected Alpha1 Antitrypsin Deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):42-50. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.014>
57. Veith M, Klemmer A, Anton I, El Hamss R, Rapun N, Janciauskiene S, et al. Diagnosing Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Using A PCR/Luminescence-Based Technology. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2535-2542. <https://doi.org/10.2147/COPD.S224221>
58. Attaway A, Majumdar U, Sandhaus RA, Nowacki AS, Stoller JK. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2089-2101. <https://doi.org/10.2147/COPD.S208591>
59. Pleguezuelos E, Gimeno-Santos E, Hernández C, Mata MDC, Palacios L, Piñera P, et al. Recommendations on non-Pharmacological Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease From the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2017). *Arch Bronconeumol*. 2018;54(11):568-575. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.06.001>
60. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, Gibson NN, Evans KG, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(5):1179-1187. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.5.1179>
61. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141-146.
62. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046906>
63. Dowson LJ, Newall C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Exercise capacity predicts health status in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am*

- J Respir Crit Care Med. 2001;163(4):936-941. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2007048>
64. Rodríguez E, Michel FJ, Curí S. Historia natural, diagnóstico clínico y seguimiento. In: Blanco I, Lara B, editors. Déficit de alfa-1 antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento. 2nd ed. Barcelona: Respira Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2016. p. 169-190. Available from: <https://issuu.com/separ/docs/libro-daat>
65. Grupo de Trabajo de GesEPOC, Task Force of GesEPOC. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – Spanish Guideline for COPD (GesEPOC) [Article in Spanish. Arch Bronconeumol. 2012;48(Suppl 1):2-58. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(12\)70035-2](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(12)70035-2)
66. Vargas Romero J. Aspectos básicos en radiología de tórax. In: Soto Campos JB, editor. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 3rd ed. Majadahonda (Madrid): Neumosur; 2016. p. 13-40. Available from: https://www.neumosur.net/publicaciones_ebooks.php
67. Campos MA, Diaz AA. The Role of Computed Tomography for the Evaluation of Lung Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Chest. 2018;153(5):1240-1248. <https://doi.org/doi:10.1016/j.chest.2017.11.017>
68. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. Br J Dis Chest. 1983;77(1):14-27. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(83\)90002-5](https://doi.org/10.1016/0007-0971(83)90002-5)
69. Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. Barnes PJ, Hollingsworth H, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [updated 2019 Apr 9; cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history-of-alpha-1-antitrypsin-deficiency>
70. Holme J, Stockley RA. CT scan appearance, densitometry, and health status in protease inhibitor SZ alpha1-antitrypsin deficiency. Chest. 2009;136(5):1284-1290. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0057>
71. Choromańska A, Macura KJ. Role of computed tomography in quantitative assessment of emphysema. Pol J Radiol. 2012;77(1):28-36. <https://doi.org/10.12659/pjr.882578>



Desenvolvimento de um capacete para oferta de CPAP e oxigenoterapia com alto fluxo: ELMO 1.0

Marcelo Alcantara Holanda^{1,2}, Betina Santos Tomaz³,
David Guabiraba Abitbol de Menezes⁴, Juliana Arcanjo Lino⁴,
Gabriela Carvalho Gomes⁴

AO EDITOR,

Poucos meses depois da descrição do primeiro caso na China, a COVID-19 tornou-se pandêmica. Mais de 50 milhões de pessoas foram contaminadas pelo vírus e, até o momento, mais de 1 milhão de óbitos foram confirmados em todo mundo.⁽¹⁾ No Brasil, a COVID-19 impactou fortemente com elevado número de casos, sendo o terceiro país com maior número de vítimas⁽²⁾; o mais grave é que não há perspectivas de resolução imediata, podendo o Brasil enfrentar uma segunda onda da infecção, como já acontece em vários países do mundo.⁽³⁾

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 causa a COVID-19, cujo espectro clínico varia de pacientes assintomáticos a quadros gripais, com sintomas como febre, fadiga, tosse seca e dispneia.⁽⁴⁾ Embora a maioria dos pacientes apresente evolução favorável, aproximadamente 15-20% desenvolvem formas graves da doença, incluindo SDRA, com necessidade de suporte ventilatório. Em uma série de casos de pacientes nos EUA hospitalizados com COVID-19, 14% necessitaram admissão em UTI, e aqueles que precisaram de ventilação mecânica apresentaram altas taxas de mortalidade (88,1%).⁽⁵⁾

O manejo da insuficiência respiratória pela COVID-19 é bastante desafiador. Primeiro, a ventilação não invasiva, uma opção para evitar a intubação orotraqueal e suas complicações, devido às altas vazões que aumentam a dispersão do vírus, eleva o risco de aerossolização e, consequentemente, a contaminação dos profissionais da saúde.⁽⁶⁾ Segundo, o número de leitos de UTI disponíveis durante o início da pandemia era menor que o número total de pacientes infectados que necessitaram de ventilação não invasiva.⁽⁷⁾ Terceiro, ocorreu um colapso da indústria mundial de ventiladores mecânicos frente à necessidade crescente de seu uso. Dentro do espectro de apresentações da COVID-19, a SDRA moderada a grave apresenta as maiores taxas de morbidade e mortalidade e é também o quadro mais desafiador quanto ao manejo do suporte ventilatório.

Nesse contexto, um sistema de interface tipo capacete (*helmet*), com completa vedação e isolamento respiratório da cabeça do paciente, permite a aplicação de pressão positiva na via aérea, sem intubação, com segurança e conforto para os pacientes com insuficiência respiratória aguda leve a grave.^(7,8) Visando o desenvolvimento de um dispositivo desse tipo, que até este ano pandêmico

não era fabricado no Brasil, uma parceria público-privada sob a coordenação da Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues, envolvendo agências de fomento à pesquisa, universidades e setores da indústria do estado do Ceará, se uniram numa força-tarefa multidisciplinar para desenvolver um novo dispositivo, denominado ELMO 1.0, em tempo recorde (três meses). O dispositivo foi patenteado no Brasil (BR 20 2020 014212 2; ANVISA no. 82072609001).

Inspirado em modelos descritos na literatura,^(9,10) o ELMO 1.0 é composto por uma cápsula transparente em PVC atóxico autoclavável, com altura de 270 mm, diâmetro de 290 mm e um selo em silicone aplicado ao pescoço, preso a uma base rígida injetada em polipropileno. As entradas para a insuflação e exalação direcionam o gás para dentro e para fora do ELMO 1.0, através de orifícios feitos na parte posterosuperior (inspiratório) e na parte contralateral anteroinferior (expiratório). O silicone que envolve o pescoço é marcado com medidas que apresentam comprimentos de circunferências variadas, permitindo seu uso em diversos pacientes. Por ser não invasivo, evitar vazamentos e dispersão de gotículas, assim como ofertar níveis de CPAP até 10-15 cmH₂O, o ELMO 1.0 apresenta uma série de atributos que o tornam especialmente interessante para uso em pacientes com COVID-19 que requerem oxigenoterapia (Figura 1).

Nove protótipos foram desenvolvidos, e, para avaliar a qualidade do produto, bem como identificar eventuais pontos associados a riscos para o paciente e oportunidades de melhorias do equipamento, foram feitos testes de usabilidade com profissionais de saúde com experiência em ventilação mecânica (dois médicos, dois fisioterapeutas e dois enfermeiros), assim como em quatro voluntários saudáveis, com média de idade de 38,5 anos (variação: 24,0-51,5 anos), do sexo feminino (n = 1) e masculino (n = 3).

Os testes de usabilidade foram realizados em um laboratório de inovação tecnológica concebido para a pesquisa, onde os profissionais de saúde assistiram a um vídeo instrucional sobre a montagem do sistema e realizaram tarefas para a avaliação de habilidades propostas pelos pesquisadores para a utilização do ELMO 1.0: 1) verificar a circunferência do pescoço do paciente; 2) reconhecer, montar e conferir o ELMO 1.0; 3) colocar o ELMO 1.0 no paciente; 4) iniciar a terapia com oferta de CPAP e oxigênio; 5) verificar a pressão dentro do ELMO 1.0 utilizando-se de um cuffômetro analógico e

1. Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues, Fortaleza (CE) Brasil.

2. Disciplinas de Terapia Intensiva e Pneumologia, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

4. Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Fortaleza (CE) Brasil.

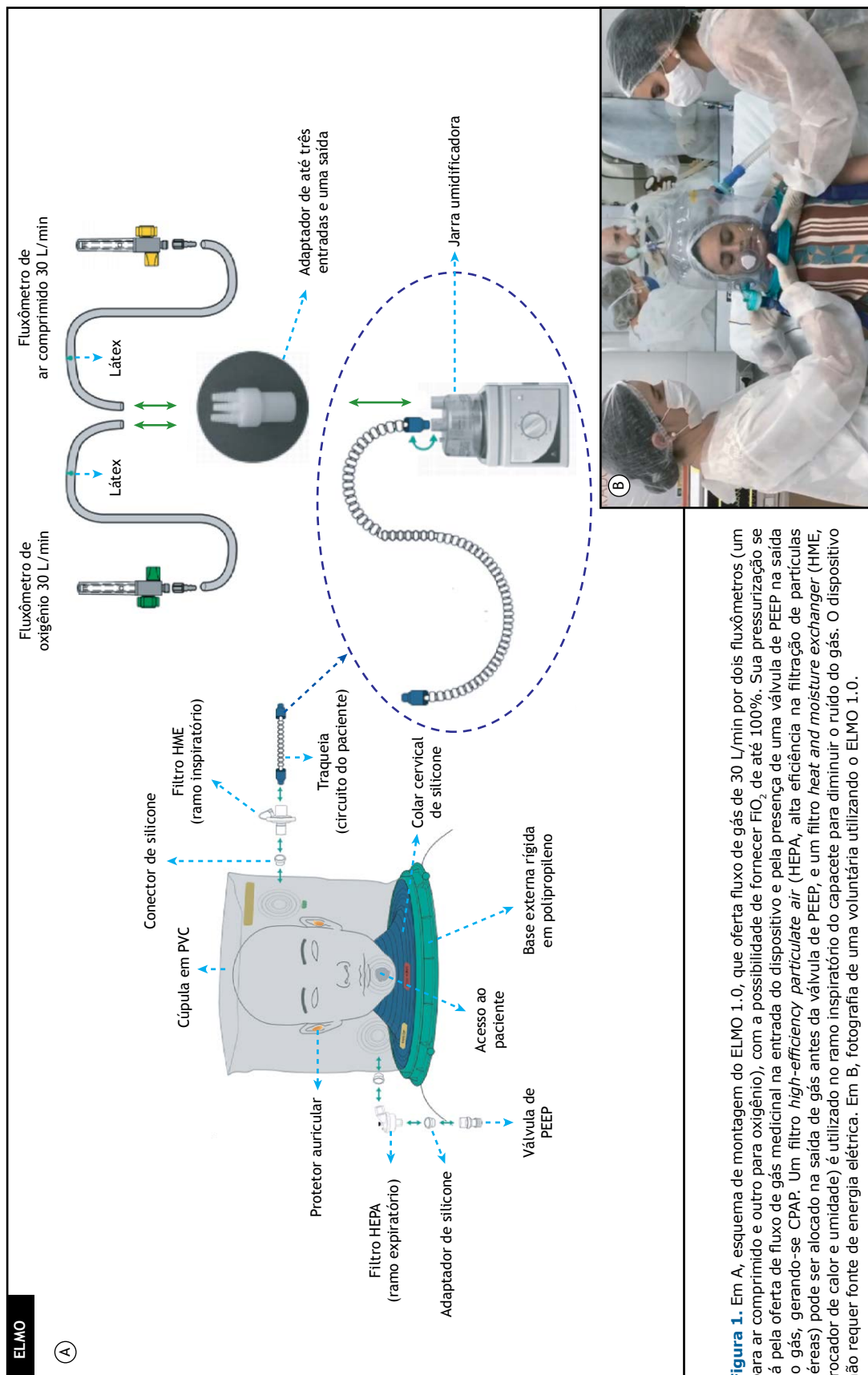


Figura 1. Em A, esquema de montagem do ELMO 1.0, que oferta fluxo de gás de 30 L/min por dois fluxômetros (um para ar comprimido e outro para oxigênio), com a possibilidade de fornecer FIO_2 de até 100%. Sua pressurização se dá pela oferta de fluxo de gás medicinal na entrada do dispositivo e pela presença de uma válvula de PEEP na saída do gás, gerando-se CPAP. Um filtro *high-efficiency particulate air* (HEPA, alta eficiência na filtração de partículas aéreas) pode ser alocado na saída de gás antes da válvula de PEEP, e um filtro *heat and moisture exchanger* (HME, trocador de calor e umidade) é utilizado no ramo inspiratório do capacete para diminuir o ruído do gás. O dispositivo não requer fonte de energia elétrica. Em B, fotografia de uma voluntária utilizando o ELMO 1.0.

regulação de CPAP em 10 cmH₂O; 6) oferecer água ao paciente em uso do ELMO 1.0; 7) mudar decúbito do paciente; e 8) retirar o ELMO 1.0. Os problemas identificados pelos profissionais foram classificados em três níveis de gravidade: a) mínimo: não requer mudanças imediatas; b) médio: requer mudanças, mas sem urgência; e c) crítico: mudanças imediatas no equipamento.

Foram reportados 22 problemas com sugestões relacionadas a conexões para oferta de fluxo dos gases para inspiração e para a exalação, ponto de acesso ao paciente, instruções no manual e outras que foram incorporadas no protótipo final aqui apresentado. Além disso, o tempo de execução das tarefas foi analisado, sendo a montagem e verificação do ELMO 1.0 as tarefas que levaram mais tempo para ser concluídas (7,0 ± 2,0 min).

Ao final dos testes de usabilidade, foi aplicada uma escala visual analógica para avaliar o conforto da interface pelo voluntário variando de zero a 10: desconfortável a confortável. A mediana dos escores foi de 8,5, com mínimo de 7,0 e máximo de 9,0. A média de tempo em que os voluntários utilizaram o ELMO 1.0 foi de 47,5 min (variação: 41,2-57,5 min), durante o qual foram observados mínimos efeitos adversos, como hiperemia na cervical posterior em um dos participantes, sem que houvesse necessidade de qualquer interrupção do procedimento ou de medida adicional.

Após a aprovação da última versão do protótipo ELMO 1.0, foi refeita uma nova prova de conceito quanto ao nível de ruído dentro do equipamento (que variou entre 45 e 65 dB) e à pressão (CPAP, 12-13 cmH₂O). A reinalação de gás carbônico foi avaliada por capnografia *sidestream* com cânula nasal simples e diferentes fluxos de mistura de gases (30, 40, 50 e 60 L/min) para a medida da pressão inspirada de CO₂ (PiCO₂). Observamos que valores maiores que 40 L/min resultaram em PiCO₂ de 0 ou 1 mmHg, enquanto a PiCO₂ variou entre 2 e 5 mmHg com a mistura de 30 L/min. Como já descrito

na literatura, confirmamos que quanto maior o fluxo, menor a chance de reinalação de CO₂.⁽¹⁰⁾

Desenvolvemos em um curto intervalo de tempo uma nova interface do tipo capacete para a aplicação de CPAP por meio da oferta de fluxo de mistura de gases (O₂ e ar comprimido) de forma confortável, apresentando mínimos efeitos adversos e boa eficácia quanto à aplicação de pressão positiva, estanquidade e menor risco de reinalação de CO₂. O dispositivo ELMO 1.0 se apresenta como mais uma ferramenta a ser possivelmente utilizada em testes clínicos no suporte a pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19 e outras causas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP), Esmaltec S/A, Federação das Indústrias do Estado do Ceará (FIEC), Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI), Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA), Universidade Federal do Ceará (UFC) e Universidade de Fortaleza (UNIFOR) seu apoio para o desenvolvimento do ELMO 1.0.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro da Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP) e da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MAH, GCG, JAL, BST e DGAM: concepção e planejamento do estudo; coleta e tabulação de dados; análise estatística e criação de tabelas e figuras; redação/revisão das versões preliminares e definitiva; padronização das normas de acordo com o jornal; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins University [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2020 [cited 2020 Nov 10]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Holanda MA, Pinheiro BV. COVID-19 pandemic and mechanical ventilation: facing the present, designing the future. *J Bras Pneumol.* 2020;46(4):e20200282. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200282>
3. Ali I. COVID-19: Are We Ready for the Second Wave?. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(5):e16-e18. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.149>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2020 [cited 2020 Nov 10]. COVID-19: Guidance Documents. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communication/guidance-list.html?Sort=Date%3A%3Adesc>
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
6. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet.* 2020;395(10225):685. [https://doi.org/10.1001/S0140-6736\(20\)30359-7](https://doi.org/10.1001/S0140-6736(20)30359-7)
7. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(22):2435-2441. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6338>
8. Armirfarzan H, Shanahan JL, Schuman R, Leissner KB. Helmet CPAP: how an unfamiliar respiratory tool is moving into treatment options during COVID-19 in the US. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620951032. <https://doi.org/10.1177/1753466620951032>
9. Lucchini A, Giani M, Isgrò S, Rona R, Foti G. The "helmet bundle" in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. *Intensive Crit Care Nurs.* 2020;58:102859. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102859>
10. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, Saad M, Chiumello DA, Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med.* 2020;9(4):1191. <https://doi.org/10.3390/jcm9041191>



Hiperoxemia e uso excessivo de oxigênio na SDRa relacionada à COVID-19: resultados preliminares de um estudo de coorte prospectivo

Edimar Pedrosa Gomes^{1,2}, Maycon Moura Reboredo^{1,2},
Giovani Bernardo Costa¹, Erich Vidal Carvalho^{1,2}, Bruno Valle Pinheiro^{1,2}

AO EDITOR,

Pacientes com pneumonia grave por COVID-19 frequentemente preenchem a definição de Berlim para SDRa^(1,2) e devem ser ventilados com parâmetros protetores para evitar lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VM).^(3,4) Recomenda-se uma SaO₂ alvo de 92-96%,⁽⁵⁾ pois uma SaO₂ < 92% ou > 96% pode ser prejudicial.^(6,7)

Estudos experimentais demonstraram que exposição a FiO₂ elevada pode induzir inflamação pulmonar pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio.⁽⁸⁾ Além do mais, a hiperoxemia (ou seja, o aumento da PaO₂) tem efeitos sistêmicos deletérios, como redução do débito cardíaco e vasoconstrição na circulação cerebral e coronária.⁽⁹⁾ Apesar desses riscos, a hiperoxemia e o uso excessivo de oxigênio são comuns em pacientes com SDRa.⁽¹⁰⁾

Durante a pandemia de COVID-19, o uso excessivo de oxigênio causa um problema adicional: a escassez de oxigênio. O grande número de pacientes que necessitam de suporte ventilatório simultaneamente pode comprometer os estoques de oxigênio. Nesse cenário, evitar a hiperoxemia e o uso excessivo de oxigênio torna-se uma importante estratégia para poupar oxigênio. Levantamos a hipótese de que a hiperoxemia e o uso excessivo de oxigênio podem ser eventos comuns em pacientes com COVID-19 intubados. Portanto, nosso objetivo foi determinar a frequência desses eventos durante os primeiros dois dias de VM em pacientes com COVID-19.

Trata-se de uma análise preliminar de um estudo de coorte prospectivo realizado em duas UTIs exclusivas para COVID-19 (uma no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra no Hospital Regional Doutor João Penido, ambos localizados na cidade de Juiz de Fora, MG, Brasil) desde 1º de março de 2020. O objetivo do estudo principal é descrever os ajustes dos parâmetros da VM em pacientes com COVID-19. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética e pesquisa das duas instituições, e um parente próximo do paciente ou seu responsável legal assinou um termo de consentimento livre e esclarecido.

Pacientes consecutivos ≥ 18 anos de idade, infectados pelo SARS-CoV-2 (confirmação por RT-PCR) e em uso de VM invasiva por pelo menos 48 h estavam aptos a participar do estudo. Foram excluídos pacientes transferidos de outro hospital que estiveram sob VM

invasiva, pacientes com suspensão dos tratamentos de suporte de vida e pacientes com hipoxemia (PaO₂ < 55 mmHg independentemente da FiO₂) no primeiro dia de VM. Os parâmetros ventilatórios foram ajustados pelo médico assistente.

Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram obtidos no dia da admissão na UTI. No primeiro e no segundo dia de VM (às 8 h da manhã), foram registrados os ajustes dos parâmetros do ventilador e as medidas de gasometria arterial. Definimos hiperoxemia como PaO₂ > 100 mmHg e uso excessivo de oxigênio como FiO₂ > 60% em pacientes com hiperoxemia. Hiperoxemia persistente foi definida como presença de hiperoxemia no primeiro e no segundo dia de VM.

Os resultados são apresentados como medianas e intervalos interquartis ou frequências absolutas e relativas. As diferenças entre os pacientes normoxêmicos e aqueles com hiperoxemia foram testadas com o teste de Wilcoxon ou o teste do qui-quadrado, conforme apropriado.

Durante o período do estudo, 239 pacientes com COVID-19 confirmada foram admitidos em uma das UTIs, sendo que 122 deles foram excluídos da amostra estudada: 82 pacientes não receberam VM invasiva, 24 receberam VM invasiva por menos de 48 h, 14 tiveram os tratamentos de suporte de vida suspensos e 2 estavam hipoxêmicos no primeiro dia de VM. Portanto, 117 pacientes foram incluídos no estudo. A mediana de idade dos pacientes foi de 66 (58-75) anos, e 61 (52,1%) eram do sexo masculino. No momento da admissão, a mediana do *Simplified Acute Physiology Score 3* foi de 48 (41-57) e a mediana do índice de comorbidade de Charlson foi de 3 (2-5). No primeiro dia de VM, as medianas dos seguintes parâmetros foram: PaO₂/FiO₂ = 191 (142-248) mmHg; pressão de platô = 24 (22-28) cmH₂O; pressão de distensão = 14 (11-16) cmH₂O; PEEP = 10 (10-12) cmH₂O; e complacência do sistema respiratório = 29,3 (24,7-35,6) mL/cmH₂O. Durante o período de VM, 72 pacientes (62%) foram colocados em posição prona e 40 pacientes (34%) necessitaram de hemodiálise. A mortalidade hospitalar por todas as causas foi de 63,0%, e a mortalidade na UTI foi de 59,3%.

A hiperoxemia estava presente em 80 (68,4%) e 74 (63,2%) dos pacientes no primeiro e no segundo dia de VM, respectivamente, independentemente das faixas de FiO₂. Dos 80 pacientes com hiperoxemia no primeiro dia, 53 (66,3%) persistiram com PaO₂ > 100 mmHg no

1. Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil

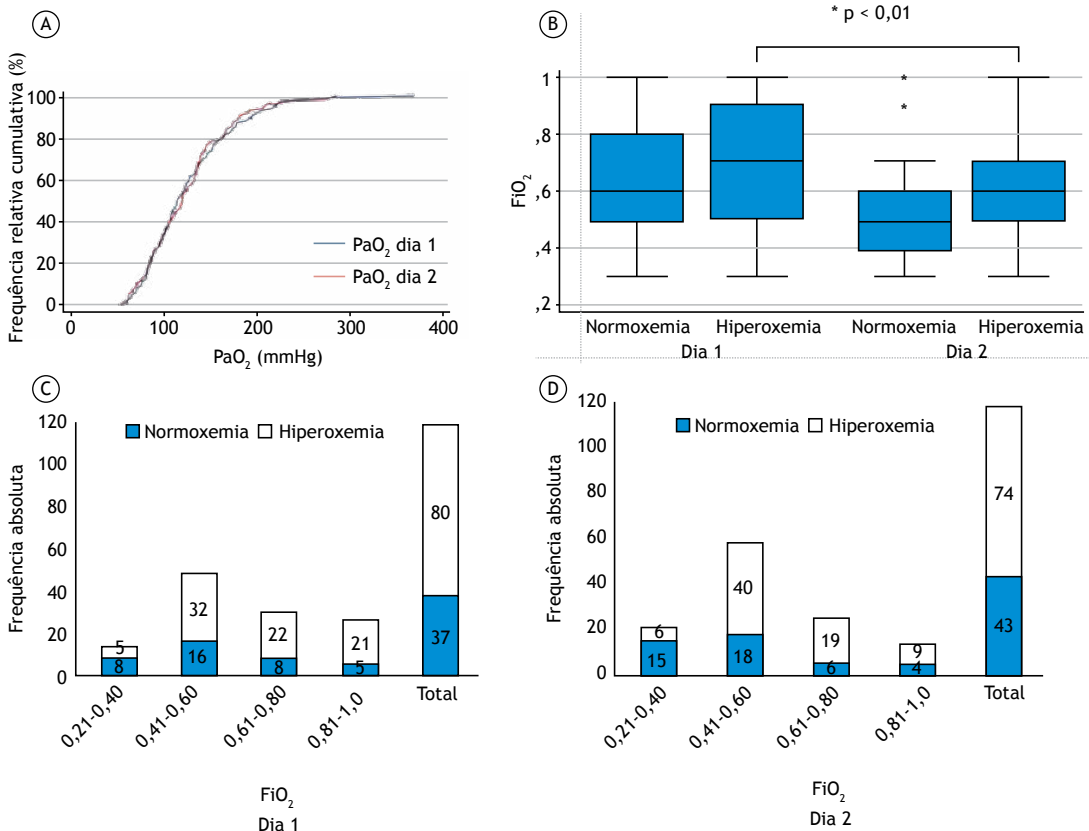


Figura 1. Em A, gráfico mostrando que as distribuições de frequência relativa cumulativa de PaO_2 foram semelhantes no primeiro (linha azul) e no segundo dia (linha vermelha) de ventilação mecânica (VM). Em B, gráfico *box plot* mostrando os níveis de FiO_2 no primeiro e no segundo dia de VM, classificados pela presença de normoxemia ou hiperoxemia. Houve uma diminuição significativa da FiO_2 no segundo dia, em comparação à do primeiro dia, entre os pacientes com hiperoxemia ($p < 0,01$). Em C e D, histogramas mostrando as frequências absolutas de normoxemia ou hiperoxemia em diferentes faixas de FiO_2 no primeiro (em C) e no segundo dia (em D) de VM.

segundo dia. As distribuições de frequência relativa cumulativa de PaO_2 foram semelhantes no primeiro e no segundo dia (Figura 1).

Os níveis de FiO_2 diminuíram no segundo dia de VM, em comparação aos do primeiro dia, nos pacientes com hiperoxemia (Figura 1). Houve redução do uso excessivo de oxigênio no segundo dia (28 pacientes [23,9%]) em comparação ao do primeiro dia (43 pacientes [36,8%]; $p = 0,03$; Figura 1). No entanto, houve aumento do número de pacientes com hiperoxemia entre aqueles com $FiO_2 < 0,6$ (46 pacientes no segundo dia vs. 37 no primeiro dia; Figura 1). Juntos, esses achados sugerem que os intensivistas descuidaram-se de diminuir a FiO_2 quando as trocas gasosas melhoraram.

A proporção de pacientes com hiperoxemia em nossa coorte foi maior do que a encontrada em um estudo semelhante incluindo pacientes com SDRA por outras causas.⁽¹⁰⁾ Naquele estudo,⁽¹⁰⁾ 30% dos pacientes apresentaram hiperoxemia no primeiro dia de VM; entre eles, a FiO_2 estava elevada em 66%. O grande número de pacientes admitidos nas UTIs durante a pandemia de COVID-19, resultando em sobrecarga de trabalho dos profissionais de saúde, pode explicar essa diferença. Além do mais, a necessidade de utilização

de equipamento de proteção individual pode reduzir a frequência com que pacientes com COVID-19 são atendidos por médicos, enfermeiros e fisioterapeutas respiratórios, bem como a frequência com que os parâmetros do ventilador mecânico são ajustados.

Durante a pandemia de COVID-19, alguns hospitais ficaram sem oxigênio no Brasil. Nossos resultados mostram a importância da otimização dos níveis de PaO_2 e de FiO_2 durante o suporte ventilatório de pacientes com COVID-19. Essa pode ser uma estratégia útil para minimizar a escassez de oxigênio.

O presente estudo apresenta limitações. Nossas análises se basearam na gasometria arterial e na FiO_2 determinadas em um horário específico a cada dia; portanto, podem não refletir o espectro dos valores ocorridos ao longo daquele dia. Além disso, avaliamos hiperoxemia e FiO_2 elevada apenas nos primeiros dois dias de VM, e não podemos descartar a possibilidade de que os ajustes após o segundo dia de VM possam ter interferido nos resultados finais.

Em conclusão, a hiperoxemia e o excessivo de oxigênio são eventos que podem ser comuns durante os primeiros dias de VM em pacientes com COVID-19.

Evitar a ocorrência desses eventos deve servir como estratégia para reduzir a escassez de oxigênio.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EPG: concepção e desenho do estudo; aquisição, análise e interpretação dos dados; redação e revisão das versões preliminares; e aprovação da versão final. MMR: análise e interpretação dos dados; redação e revisão das versões preliminares; e aprovação da

versão final. GBC: aquisição, análise e interpretação dos dados; revisão das versões preliminares, fornecendo conteúdo intelectual de importância crítica; e aprovação da versão final. EVC: concepção e desenho do estudo; aquisição dos dados; revisão das versões preliminares, fornecendo conteúdo intelectual de importância crítica; e aprovação da versão final. BVP: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; redação e revisão das versões preliminares; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Dec 2;]. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200-2211. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2>
2. Barbata E, Motos A, Torres A, Ceccato A, Ferrer M, Cilloniz C, et al. SARS-CoV-2-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: Pulmonary Mechanics and Gas-Exchange Abnormalities. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1164-1168. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-462RL>
3. Fan E, Del Sorbo LD, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 1;195(11):1540]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>
4. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
5. National Institutes of Health [homepage on the Internet]. Bethesda: NIH; c2021 [cited 2021 Jan 16]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
6. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(11):999-1008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916431>
7. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(15):1583-1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11993>
8. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care*. 2013;58(1):123-141. <https://doi.org/10.4187/respcare.01963>
9. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0084-6>
10. Madotto F, Rezoagli E, Pham T, Schmidt M, McNicholas B, Protti A, et al. Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Crit Care*. 2020;24(1):125. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2826-6>



Avaliação da função pulmonar em pacientes pós-COVID-19 - quando e como devemos realizá-la?

Ana Fonseca¹, Ricardo Lima^{1,2}, Inês Ladeira^{1,2,3}, Miguel Guimarães^{1,2}

AO EDITOR,

Em dezembro de 2019, relatos iniciais sobre um novo vírus respiratório, posteriormente denominado SARS-CoV-2, surgiram em Wuhan, na China. Esse vírus altamente transmissível se espalhou rapidamente. Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia global, marcando o início de uma nova era mundial. Dadas as possíveis consequências clínicas dessa infecção — como o desenvolvimento de SARS e as altas taxas de infecção e mortalidade — inúmeras investigações e estudos foram realizados. Em 2020, muito conhecimento foi gerado na velocidade da luz sobre o vírus em si e sua transmissão, bem como sobre a aplicabilidade de diversos medicamentos/procedimentos como potenciais abordagens terapêuticas. Agora, após um ano do início da pandemia e mais de 100 milhões de casos de infecção pelo SARS-CoV-2, a maioria dos quais sobreviveu, nos deparamos com um novo desafio: como e quando devemos acompanhar esses pacientes?

Olhando para trás, o surto de SARS, uma nova infecção por coronavírus que começou no sul da China e foi identificada em março de 2003, tornou-se uma crise global de saúde pública. Nos anos que se seguiram, foram publicados diversos estudos sobre o acompanhamento dos sobreviventes. A avaliação incluía espirometria e medida dos volumes pulmonares e da DL_{co} após 3, 6, 12, 18 e 24 meses do início da doença.⁽¹⁻³⁾ Comprometimento significativo da DL_{co} foi a anormalidade pulmonar mais relatada, presente em 15-50% dos sobreviventes. Baixa capacidade física também foi relatada, medida pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6)⁽¹⁻³⁾ e pelo teste de exercício cardiopulmonar (TECP),⁽⁴⁾ esse último sugerindo causas extrapulmonares para os resultados funcionais desses pacientes. A força muscular respiratória foi medida em dois estudos,^(2,3) utilizando P_{ímáx} e P_{Emáx}. Também é importante ressaltar que o estado de saúde foi avaliado utilizando o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*, cujas pontuações apresentaram uma correlação positiva com anormalidades da função pulmonar.⁽¹⁻³⁾

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise⁽⁵⁾ sobre função respiratória em pacientes pós-COVID-19 relatou DL_{co} alterada em aproximadamente 40% dos pacientes. No entanto, os resultados devem ser analisados com cautela, pois se devem considerar as comorbidades respiratórias e os diferentes momentos de realização das avaliações. Ainda não está claro se anormalidades intersticiais ou anormalidades vasculares pulmonares contribuíram para a diminuição da DL_{co} nesses

pacientes.⁽⁶⁾ Os resultados iniciais do estudo prospectivo observacional nacional suíço do pulmão COVID-19,⁽⁷⁾ após 4 meses de acompanhamento de sobreviventes da COVID-19, identificaram que DL_{co} baixa foi o fator isolado mais importante associado à doença prévia grave/crítica, que se traduziu em redução da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e dessaturação de oxigênio durante o exercício.

Um aspecto importante a ser considerado é o momento ideal para a realização dos testes de função pulmonar. As diretrizes da *British Thoracic Society*, com relação a pacientes com pneumonia por COVID-19, recomendam que os testes de função pulmonar sejam realizados 3 meses após a alta caso as alterações na radiografia de tórax não tenham se resolvido satisfatoriamente ou caso o paciente apresente sintomas respiratórios contínuos.⁽⁸⁾ Recomendações semelhantes foram feitas pela *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*.⁽⁹⁾ Essa sociedade sugere que a espirometria simples e a medida da DL_{co} devem ser utilizadas como primeira abordagem; caso haja suspeita de doença pulmonar intersticial, deve-se incluir a pletismografia corporal, enquanto, caso os sintomas persistam, devem-se realizar testes de exercício, como o TC6 e o TECP. A medida da força muscular respiratória (P_{ímáx}, P_{Emáx} e pressão inspiratória nasal durante o fungar) também pode ser considerada nesses pacientes.⁽⁹⁾

Nos Estados Unidos, a *Yale School of Medicine* em New Haven desenvolveu um programa para fornecer uma avaliação abrangente das complicações pós-COVID-19, caracterizar e mitigar as sequelas pulmonares e abordar os sintomas persistentes experimentados pelos sobreviventes.⁽¹⁰⁾ Há também um estudo de coorte observacional prospectivo multicêntrico em andamento no Brasil,⁽¹¹⁾ envolvendo pacientes pós-COVID-19 durante um ano de acompanhamento por meio de extensa avaliação da função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares, DL_{co}, TC6 e TECP), TC de tórax e aplicação de questionários de qualidade de vida.

Em suma, atualmente há um grande número de pacientes pós-COVID-19 que devem ser acompanhados para que se possam identificar complicações respiratórias e não respiratórias. É de extrema importância que protocolos de acompanhamento clínico sejam estabelecidos e adaptados à realidade de cada país para a recomendação de quais, quando e com que frequência exames complementares devem ser realizados. Com base nas informações disponíveis até agora, os sobreviventes da pneumonia por COVID-19 devem ser avaliados 3 meses após a alta.

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Porto, Portugal

2. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Portugal

3. Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Essa avaliação deve incluir investigação de sintomas respiratórios, radiografia de tórax, espirometria e medida da DL_{CO} . Na presença de sintomas alterados ou persistentes, devem-se realizar pletismografia de corpo inteiro, teste de exercício e avaliação da força

muscular. Além disso, pacientes com diagnóstico prévio de doença respiratória que são infectados pelo SARS-CoV-2, mesmo sem desenvolver pneumonia, devem ser reavaliados 3 meses após a detecção da infecção, ou antes se houver piora dos sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15(3):543-550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>
2. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2247>
3. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60(5):401-409. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030205>
4. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J*. 2004;24(3):436-442. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00007104>
5. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solís-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 25]. *Pulmonology*. 2020;S2531-0437(20)30245-2. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
6. Chapman DG, Badal T, King GG, Thamrin C. Caution in interpretation of abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2003263. <https://doi.org/10.1183/13993003.03263-2020>
7. Guler SA, Ebner L, Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study [published online ahead of print, 2021 Jan 8]. *Eur Respir J*. 2021;2003690. <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>
8. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009-1016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>
9. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ríos-Cortés A, Arbilla-Etxarri A, García YT, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Consensus for post-COVID-19 Clinical Follow-up [Article in Spanish]. *Open Respir Arch*. 2020;2(4):278-283. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002>
10. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest*. 2021;159(3):949-958. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.067>
11. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. [updated 2020 Aug 13; cited 2021 Mar 1] Evaluation of clinical symptoms, respiratory, radiological and metabolomic function in patients who have been hospitalized for coronavirus infection (COVID-19) in the period of a year: multicentric study (FENIX). Available from: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8J9kqy/>



Diagnóstico diferencial entre lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico e pneumonia por COVID-19

Augusto Kreling Medeiros¹, Felipe Marques da Costa^{1,2},
Milena Tenório Cerezoli², Huymler Lucena Chaves¹, Ulysses S Torres³

AO EDITOR,

Mulher de 48 anos de idade foi submetida à RM de abdome para investigação de um cisto de pâncreas. Incidentalmente, alterações nas bases pulmonares foram encontradas nas imagens (Figura 1A). Quando questionada especificamente sobre sintomas, a paciente relatou tosse persistente e cefaleia há três semanas. Foi encaminhada ao PS para melhor avaliação e teste para SARS-CoV-2, com resultados negativos (RT-PCR e sorologia). Dois dias depois, apresentou fadiga e febre (38°C) e foi hospitalizada. A TC de tórax revelou áreas de consolidação associadas a discretas opacidades em vidro fosco nos lobos inferiores (Figura 1B), que foram interpretadas como suspeita de pneumonia por COVID-19 com leve extensão parenquimatosa nos laudos radiológicos. Foi realizada uma nova rodada de testes para COVID-19, com resultados negativos mais uma vez. Recebeu alta afebril, em uso de antibioticoterapia, e foi orientada a fazer acompanhamento no ambulatório de pneumologia da instituição. Duas semanas depois, durante a avaliação clínica no ambulatório, a paciente apresentou tosse persistente, piora da fadiga e calafrios (mas sem febre). Uma nova TC de tórax revelou um pequeno aumento do número de consolidações nos lobos inferiores (Figura 1C).

O histórico médico da paciente era normal, exceto pelo cisto de pâncreas e um diagnóstico de transtorno depressivo (tratado com bupropiona). Não tinha histórico de exposição ambiental e era ex-fumante (cinco anos-maço; parou aos 27 anos de idade). Relatou ter usado cigarros eletrônicos em diversas ocasiões durante o primeiro semestre de 2020 (mais de 10 vezes). Seu último consumo (junto com o uso de maconha) tinha sido uma semana após o início dos sintomas.

Ao exame físico, respirava normalmente, apresentando tosse paroxística sem expectoração. A SpO₂ era de 96% em ar ambiente. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes nas bases pulmonares. O restante do exame físico foi normal. A RT-PCR e a sorologia para SARS-CoV-2 foram negativas novamente, da mesma forma que os resultados para outros testes sorológicos virais. As provas reumatológicas foram normais. A broncoscopia apresentou resultados normais, seguida de coleta de LBA e biópsia transbrônquica na base pulmonar posterior esquerda. A citologia do LBA revelou a presença de 20% de eosinófilos, enquanto a análise do fragmento de biópsia revelou sinais de pneumonia e um grande número de eosinófilos. Os

testes para infecção no LBA e no fragmento de biópsia resultaram negativos.

Foi iniciado tratamento com prednisolona (60 mg/dia). A TC de acompanhamento 30 dias depois demonstrou resolução completa das consolidações, com permanência apenas de atelectasia linear nas bases pulmonares (Figura 1D). Paralelamente, a paciente, que já havia abandonado o uso de cigarros eletrônicos, apresentou melhora clínica após a corticoterapia.

Em março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia, reflexo de uma doença implacável com alto índice de transmissão em um contexto epidemiológico que torna praticamente imperativo o descarte desse diagnóstico aos mínimos sinais de sintomas respiratórios e sistêmicos. Um dos principais métodos diagnósticos que têm sido amplamente empregados neste cenário é a TC de tórax. De acordo com o consenso da *Radiological Society of North America*⁽¹⁾ sobre como relatar achados de TC de tórax relacionados à COVID-19, foram propostas quatro categorias: típicos, indeterminados, atípicos e negativos para pneumonia. Os objetivos desse sistema padronizado de classificação são fornecer orientação e confiança aos radiologistas e ajudá-los a se comunicar claramente com outros prestadores de cuidados de saúde. Nesse sistema de classificação, características típicas são aquelas relatadas na literatura como frequentemente e mais especificamente vistas na pneumonia por COVID-19 durante a pandemia atual.⁽¹⁾ Embora os achados de TC representem uma importante ferramenta para a triagem da COVID-19, muitas vezes eles podem ser limitados, mesmo quando achados considerados típicos são demonstrados. Portanto, diversas etiologias diferentes são capazes de induzir achados clínicos e radiológicos muito semelhantes aos da COVID-19 e devem ser levadas em consideração como diagnósticos diferenciais, incluindo causas infecciosas e não infecciosas.

A *e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury* (EVALI, lesão pulmonar associada ao uso de produtos de cigarro eletrônico ou *vaping*) é um desses diagnósticos. O número de cigarros eletrônicos tem aumentado significativamente desde sua introdução na Europa em 2006; foram estimados cerca de 41 milhões de usuários em 2018.⁽²⁾ A EVALI parece ser uma síndrome caracterizada por insuficiência respiratória e intensa resposta inflamatória. Os pacientes apresentam febre, leucocitose e aumento dos níveis de proteína C reativa, bem como testes virais e bacterianos negativos. Os pacientes

1. Serviço de Radiologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Departamento de Diagnóstico por Imagem, Grupo Fleury, São Paulo (SP) Brasil.

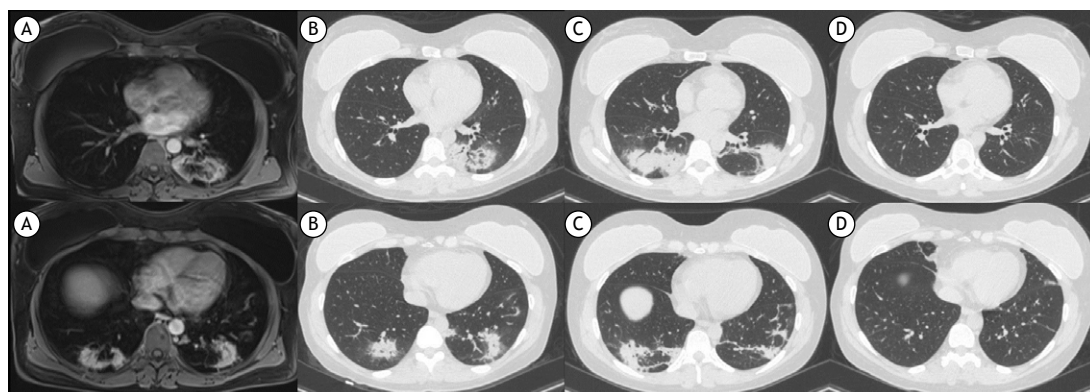


Figura 1. RM ou TC axiais dos campos pulmonares inferiores. Em A, sequência de RM axial ponderada em T1 pós-contraste revelando alterações bilaterais do parênquima pulmonar realçadas pelo contraste paramagnético. Em B, imagens de TC de tórax dois dias após a RM revelando consolidações e opacidades em vidro fosco, assumindo uma forma semianular, no lobo inferior esquerdo. Em C, novas imagens de TC duas semanas depois revelando aumento da extensão e redistribuição das consolidações nos campos pulmonares inferiores, característica comumente encontrada na pneumonia em organização e na pneumonia eosinofílica. Em D, imagens de TC de acompanhamento 30 dias após o início da corticoterapia mostrando resolução completa das alterações, exceto pela atelectasia linear.

comumente demonstram fenótipo inflamatório com altas concentrações de pelo menos dois marcadores (proteína C reativa, VHS, leucocitose e procalcitonina).⁽³⁾

Diferentes produtos funcionam como vaporizadores, incluindo os cigarros eletrônicos modernos. Todos esses dispositivos funcionam por meio do aquecimento de um líquido no interior de cartuchos, produzindo vapor aerossolizado inalado para os pulmões. O líquido dos cigarros eletrônicos pode conter diversos componentes, como o acetato de vitamina E (geralmente usado como diluente para óleo de tetrahidrocanabinol), sendo um dos ingredientes a ser implicado como um dos principais agentes causais da EVALI, pois foi encontrado em amostras de LBA de um grande número de pacientes.⁽⁴⁾ No entanto, há muitos outros componentes que são potencialmente perniciosos quando inalados. Assim, ainda é necessário um melhor entendimento sobre a fisiopatologia da EVALI, incluindo estudos sobre a química e toxicologia desses componentes, bem como sobre os mecanismos de alterações moleculares e celulares envolvidos.⁽⁵⁾

As formas de apresentação por imagem da EVALI são bastante variadas, caracterizadas por opacidades em vidro fosco (o achado dominante na maioria dos pacientes), consolidações, espessamento de septos interlobulares e atenuação em mosaico. Diferentes padrões radiológicos foram descritos e correlacionados com diferentes apresentações histopatológicas, como dano alveolar agudo, pneumonia eosinofílica (PE), pneumonia em organização (PO), hemorragia alveolar, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia lipoide e outros padrões mistos ou não classificáveis.⁽⁶⁾ Embora os achados de imagem sejam variados, parece haver

um ponto comum entre os diferentes padrões: a bilateralidade das alterações parenquimatosas. Essas alterações podem ser difusas ou predominar em um dos campos pulmonares (superiores ou inferiores).

Em nossa paciente, a TC de tórax inicial demonstrou consolidações e opacidades em vidro fosco nos lobos inferiores, algumas assumindo formas anulares ou semianulares, lembrando o sinal do halo invertido, que geralmente é visto no padrão clássico de PO.⁽⁷⁾ Os achados de imagem em pacientes com pneumonia por COVID-19, bem como naqueles com outras pneumonias virais, podem ser parcialmente atribuídos à PO secundária.⁽⁸⁾ Continuou-se a investigação com biópsia transbrônquica e análise do LBA, que revelaram um elevado número de eosinófilos e PE, respectivamente. A PE apresenta sobreposição de achados de imagem com a PO, e elas podem ser diferenciadas pela demonstração indireta de eosinofilia periférica ou pela demonstração direta de infiltrados eosinofílicos.⁽⁹⁾ A PE pode ter diferentes fatores desencadeantes, incluindo o uso de cigarros eletrônicos e infecções virais. Recentemente, foi relatado um caso de PE associada à COVID-19,⁽¹⁰⁾ e houve melhora clínica e radiológica após tratamento com prednisolona, à semelhança do que ocorreu em nossa paciente.

Em conclusão, diante dos testes laboratoriais negativos para SARS-CoV-2 e outros agentes infecciosos, dos testes reumatológicos negativos, do fato de que nossa paciente relatou uso de cigarro eletrônico e da rápida resposta clínica após a interrupção desse uso e o término da corticoterapia, chegamos ao diagnóstico de PE relacionada à EVALI.

REFERÊNCIAS

1. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement

on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of

- Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000524>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2021 Jan 1]. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025 – Second Edition. [Adobe Acrobat document, 121p.]. Available from: <https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/trends-tobacco-smoking-second-edition/en/>
3. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):1017-1026. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30415-1)
4. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(8):697-705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433>
5. Chand HS, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury. *Front Pharmacol*. 2020;10:1619. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01619>
6. Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD, et al. Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(5):1057-1064. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22836>
7. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(9):771-777. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.004>
8. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020;296(2):E55-E64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
9. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, Nakajima Y, Johkoh T, Nakamura H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(4):1053-1058. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.4.1761053>
10. Murao K, Saito A, Kuroshima K, Fujiya Y, Takahashi S, Chiba H. Acute eosinophilic pneumonia accompanied with COVID-19: a case report. *Respirol Case Rep*. 2020;8(9):e00683. <https://doi.org/10.1002/rccr.2.683>



Adesão à oxigenoterapia domiciliar prolongada em pacientes com doença respiratória crônica em duas cidades do estado de Minas Gerais, Brasil

Felipe Meirelles de Azevedo¹, Cristino Carneiro Oliveira¹,
Deborah Gollner Evangelista¹, Leandro Ferracini Cabral¹, Carla Malaguti¹

AO EDITOR,

A hipoxemia é uma manifestação clínica comum em pacientes com doença respiratória crônica. A oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) é o tratamento recomendado para a hipoxemia e pode efetivamente melhorar a sobrevida de pacientes com hipoxemia crônica. Os critérios de prescrição de ODP estão bem estabelecidos por diretrizes nacionais e internacionais^(1,2): duração de pelo menos 15 h/dia na presença de hipoxemia em repouso [isto é, $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$; $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ou $\text{PaO}_2 = 56\text{-}59 \text{ mmHg}$ e $\text{SaO}_2 \leq 89\%$ em repouso na presença de hipertensão pulmonar, *cor pulmonale* ou policitemia (hematócrito $> 55\%$)].⁽¹⁾ A ODP é prescrita na maioria dos casos na alta hospitalar após a remissão da doença pulmonar ou de uma exacerbação. As sociedades médicas recomendam que os candidatos à ODP sejam avaliados 90 dias após a alta hospitalar ou após a remissão da exacerbação, pois estudos mostram que provavelmente a ODP não será mais necessária em mais de um terço desses pacientes.⁽¹⁻⁶⁾ Embora os benefícios da ODP na prevenção e tratamento da hipertensão pulmonar e na redução da mortalidade estejam bem documentados, estudos relatam que a adesão à ODP é baixa e varia de 45% a 70%.^(5,7)

Serviços públicos de saúde em municípios que oferecem ODP e possuem protocolos estruturados, como a cidade de São Paulo (SP), têm demonstrado eficiência na dispensação de ODP.⁽²⁾ É possível que municípios brasileiros sem esses protocolos usem procedimentos diferentes 90 dias após a dispensação inicial de ODP.

A adesão à ODP no sistema público de saúde no estado de Minas Gerais ainda não foi estudada. Portanto, nosso objetivo foi investigar a adesão à ODP em pacientes da rede pública de saúde dos municípios de Juiz de Fora e Governador Valadares, ambos em Minas Gerais.

Trata-se de um estudo transversal prospectivo realizado entre março de 2019 e março de 2020 com indivíduos com idade ≥ 18 anos em ODP há pelo menos três meses. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (Protocolo n. 3.084.871), e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os indivíduos hospitalizados no momento da avaliação, aqueles que não conseguimos contatar para a entrevista, aqueles com histórico de hospitalização/exacerbação dos sintomas nos últimos 90 dias, aqueles com outra doença além da doença respiratória primária

que necessitasse de suplementação de oxigênio e aqueles com comprometimento cognitivo que os impedisse de preencher os questionários.

Para a anamnese e o exame físico, foram realizadas visitas domiciliares. As variáveis clínicas relacionadas com carga tabágica, hospitalização, gasometria arterial e dispneia foram extraídas dos prontuários dos pacientes. As informações sobre a gasometria arterial foram obtidas junto aos serviços públicos de saúde, e as amostras foram coletadas dois dias antes da visita domiciliar. As variáveis relacionadas com o uso de ODP foram avaliadas por meio de prontuários dos pacientes e entrevista estruturada. Foram coletados dados referentes à duração diária da ODP (h/dia) e ao fluxo de oxigênio (L/min) em repouso, durante o exercício e durante o sono. Em usuários de concentrador de oxigênio, a duração da ODP foi coletada no serviço de saúde por meio do registro das horas de consumo de oxigênio no horímetro. A adesão à ODP foi considerada adequada nos casos em que o equipamento de oxigênio foi usado por um período diário maior ou igual ao prescrito pelo médico.^(5,6)

A análise dos dados foi realizada por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os resultados da análise estatística descritiva estão apresentados em forma de frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão ou mediana e valor mínimo-máximo. A duração da ODP e o fluxo de oxigênio prescritos foram comparados com a duração diária da ODP e o fluxo de oxigênio reais por meio do teste t pareado ou do teste de Wilcoxon. O teste do qui-quadrado foi usado para identificar as diferenças entre as proporções de pacientes que aderiram à ODP prescrita ($< 15 \text{ h/dia}$ ou $15\text{-}24 \text{ h/dia}$). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Foram analisados dados referentes a 74 usuários de ODP com diagnóstico de doença respiratória crônica. A maioria dos pacientes era do sexo feminino ($n = 47$; 63,5%). A média de idade foi de 73 ± 8 anos. O diagnóstico mais prevalente foi DPOC ($n = 61$; 82,4%), seguido de doença pulmonar intersticial ($n = 9$; 12,2%) e asma ($n = 4$; 5,4%). A mediana do fluxo de oxigênio foi de 2 (1-5) L/min, e a mediana do tempo de ODP foi de $2,56 \pm 3,00$ anos. No tocante ao dispositivo de ODP, 82,4% dos pacientes usavam concentrador de oxigênio e 17,6% usavam cilindro de oxigênio. A interface mais comum foi cânula nasal (97,3%), seguida de máscara de traqueostomia (2,7%).

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

Tabela 1. Comparação entre o uso prescrito e o real de oxigenoterapia domiciliar prolongada (N = 74).^a

Variável	Uso prescrito	Uso real	p
Duração da ODP, h	15 (8-24)	8 (6-8)	0,008
Taxa de fluxo da ODP, L/min			
Em repouso	1 (1-2)	2 (2-4)	0,325
Durante o exercício	2,33 ± 0,57	1,83 ± 0,28	0,317
Durante o sono	2,0 ± 1,0	1,5 ± 0,5	0,180

ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada. ^aValores expressos em forma de mediana (mínimo-máximo) ou média ± dp.

Não foram encontradas diferenças significativas entre o fluxo de oxigênio prescrito e o real em repouso, durante o exercício ou durante o sono (Tabela 1). A adesão à prescrição de ODP foi maior (91,6%) nos pacientes em ODP = 15-24 h/dia do que naqueles em ODP < 15 h/dia (42,1%; $p < 0,001$). Quando os pacientes com DPOC foram classificados quanto à gravidade da doença e os subgrupos foram comparados quanto à adesão à prescrição de ODP, foi possível observar que 58,3% dos pacientes nos estágios 1 e 2 da GOLD aderiram à ODP, assim como o fizeram 68,4% daqueles nos estágios 3 e 4 da GOLD, o que significa que quanto maior a gravidade da doença, maior a adesão à ODP.

A baixa adesão à ODP em pacientes com prescrição de 15 h/dia pode ser explicada pelo fato de que esses pacientes apresentavam doença menos grave, menos sintomas e menos limitações funcionais. Esses resultados corroboram os achados de um estudo que mostrou que pacientes com DPOC mais grave aderem mais à ODP do que aqueles com DPOC menos grave.⁽⁶⁾ Nossos achados têm implicações clínicas relevantes porque a baixa adesão à ODP pode comprometer o efeito dose-resposta, e os benefícios clínicos da ODP podem não ser alcançados.

A adesão à ODP é complexa e multifatorial.⁽⁷⁾ Estudos mostram que, embora tenham uma percepção positiva da oxigenoterapia,⁽⁸⁾ os pacientes costumam considerá-la negativa em virtude do estigma social e de efeitos psicológicos e comportamentais⁽⁸⁻¹⁰⁾ como constrangimento ao usar o equipamento de oxigênio em público, equívoco a respeito da prescrição do fluxo de oxigênio, falta de percepção dos benefícios do tratamento, estado funcional ruim, tabagismo e dependência de oxigênio.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Essas questões devem ser abordadas e discutidas com os pacientes, familiares e cuidadores, assim como os benefícios cardiorrespiratórios clínicos e o aumento da qualidade de vida alcançados quando a ODP é usada de maneira adequada.

A falta de horímetros padronizados para registrar a duração diária da ODP é uma limitação do presente estudo. Estudos futuros devem investigar a adesão à ODP com medidores padronizados para medir o consumo de oxigênio. Os sistemas públicos de saúde também devem levar isso em consideração para a dispensação de ODP. A força de nosso estudo reside no fato de que se baseia em dados autorreferidos sobre o consumo de oxigênio em uma população local do estado de Minas Gerais. Alguns pontos fortes são o fato de que se trata de um estudo prospectivo e o fato de que pacientes com histórico de exacerbação dos sintomas/hospitalização nos últimos 90 dias foram excluídos da amostra porque a hipoxemia nesses casos ainda é lábil. Além disso, o presente estudo tem alta validade interna em virtude do contexto cultural e socioeconômico em que foi realizado (isto é, pacientes com doença respiratória crônica no estado de Minas Gerais), que pode ser diferente do de estudos realizados em outros lugares, particularmente em outros países.

A adesão à ODP em pacientes do sistema público de saúde brasileiro é subótima, principalmente naqueles que recebem prescrição de ODP < 15 h/dia. É necessário melhorar a adesão à ODP em pacientes com hipoxemia crônica. Isso pode ser alcançado por intermédio de protocolos estruturados e acompanhamento periódico realizado por uma equipe multidisciplinar.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; CDS-APQ 03921-17) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001). CCO recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Protocolo 424542/2018-8).

REFERÊNCIAS

- Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70 Suppl 1:i1-i43. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206865>
- Cidade de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Núcleo de Programas Estratégicos [homepage on the Internet]. São Paulo: a Secretaria; [updated 2010; cited 2020 Oct 1]. Diretrizes do Programa Pulmão Paulistano e de Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/nupes/Manual_Diretrizes_ODP-SMS-SP2010.pdf
- Verduri A, Ballerin L, Simoni M, Cellini M, Vagnoni E, Roversi P, et al. Poor adherence to guidelines for long-term oxygen therapy (LTOT) in two Italian university hospitals. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):319-324. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0898-2>
- Marcondes VK, Kuwazuru TS, Silva LPCE, Cezare TJ, Franco EAT, Prudente R, et al. Evaluation of the association of adherence to long-term home oxygen therapy and clinical markers and five-year mortality in patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20190158. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-371320200158>

- org/10.36416/1806-3756/e20190158
5. Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, Goeree R, McKim D, Heels-Ansdell D, et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):573-580. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1692OC>
 6. Mesquita CB, Knaut C, Caram LMO, Ferrari R, Bazan SGZ, Godoy I, et al. Impact of adherence to long-term oxygen therapy on patients with COPD and exertional hypoxemia followed for one year. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):390-397. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000019>
 7. Gauthier A, Bernard S, Bernard E, Simard S, Maltais F, Lacasse Y. Adherence to long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479972318767724. <https://doi.org/10.1177/1479972318767724>
 8. Kelly CA, Maden M. How do respiratory patients perceive oxygen therapy? A critical interpretative synthesis of the literature. *Chron Respir Dis*. 2014;11(4):209-228. <https://doi.org/10.1177%2F1479972314551561>
 9. Breaden K, Collier A, Litster C, Allcroft P, Currow DC, Phillips JL. Stigma and the in(visible) perspectives and expectations of home oxygen therapy among people with chronic breathlessness syndrome: A qualitative study. *Palliat Med*. 2019;33(1):82-90. <https://doi.org/10.1177%2F0269216318805621>
 10. Myers H, Taylor J, Finn RS, Beckert L. Doctors learn new tricks, but do they remember them? Lack of effect of an educational intervention in improving Oxygen prescribing. *Respirology*. 2015;20(8):1229-1232. <https://doi.org/10.1111/resp.12614>



Talcoose pulmonar relacionada à inalação de cocaína

Tatiana Almeida Gonçalves¹, Miriam Menna Barreto¹, Edson Marchiori¹

Um homem de 49 anos de idade procurou atendimento médico por falta de ar, tosse seca e perda progressiva de peso. Apresentava histórico de inalação de cocaína há 20 anos e negava abuso de drogas intravenosas e tabagismo. A TC de tórax realizada 2 anos antes mostrava múltiplos nódulos centrolobulares, com distribuição predominante nos lobos superiores (Figura 1A). A TC de tórax realizada na admissão mostrou aumento do número desses nódulos, com áreas de confluência e formação de massas conglomeradas nos lobos superiores, bem como pneumotórax espontâneo à direita (Figuras 1B e 1C). As massas conglomeradas apresentavam alta densidade difusa (Figura 1D). A biópsia transbrônquica mostrou granulomas de células gigantes multinucleadas com material estranho birrefringente compatível com talco (Figura 1E). O diagnóstico final foi de talcoose pulmonar.

Já foram descritos dois tipos principais de talcoose pulmonar, um associado à inalação de drogas e outro associado à administração intravenosa de drogas. O talco resulta no desenvolvimento de granulomas tanto na forma inalatória quanto na forma intravenosa da doença. Os achados iniciais da TC consistem em padrão micronodular difuso. Com a evolução da doença, os nódulos podem se tornar confluentes, resultando em fibrose e massas conglomeradas heterogêneas. Essas massas podem conter áreas de alta atenuação. Na TC, a principal diferença entre a forma inalatória e a forma intravenosa é o desenvolvimento de enfisema nesta última. O barotrauma, como complicação da inalação de crack, pode se manifestar como pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio ou enfisema subcutâneo.^(1,2)

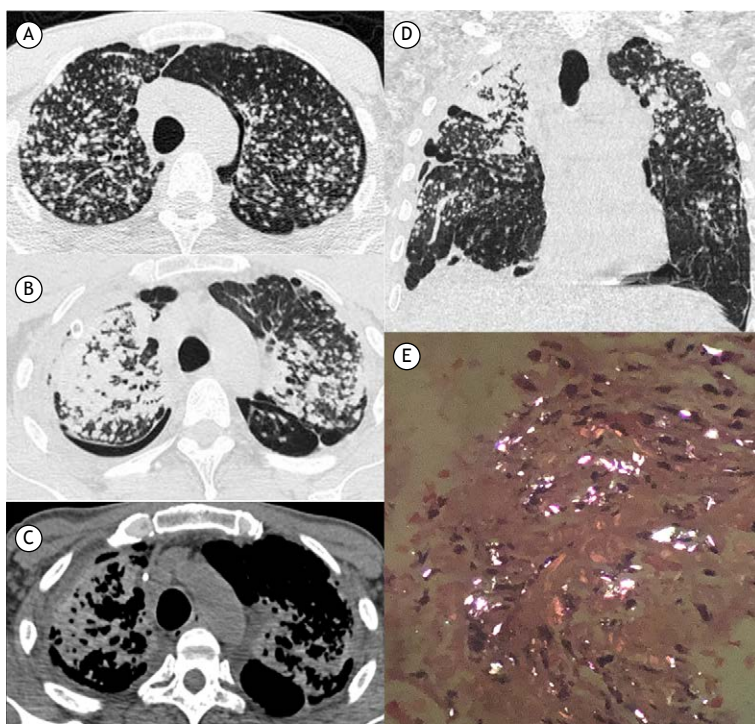


Figura 1. Em A, imagem de TC axial obtida dois anos antes mostrando inúmeros pequenos nódulos centrolobulares bilaterais. Imagens de TC axial obtidas na admissão, com janelas para pulmão (em B) e mediastino (em C), bem como imagem coronal reformatada (em D), mostram aumento do número de nódulos centrolobulares, com áreas de confluência e massas conglomeradas com alta densidade difusa nos lobos superiores. Observa-se também a presença de pneumotórax espontâneo à direita. Em E, a biópsia pulmonar transbrônquica revelou granulomas de células gigantes multinucleadas com material estranho birrefringente compatível com talco (H&E; aumento: 100×).

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Lourenço S, Gasparetto TD, Zanetti G, Mano CM, Nobre LF. Pulmonary talcosis: imaging findings. *Lung*. 2010;188(2):165-171. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9230-y>
2. Almeida RR, Souza LS, Mançano AD, Souza Jr AS, Irion KL, Nobre LF, et al. High-resolution computed tomographic findings of cocaine-induced pulmonary disease: a state of the art review. *Lung*. 2014;192(2):225-233. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9553-6>



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães
Secretária: Othenilze Duran de Araújo
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, CEP: 57057-250- Maceió – AL
(82) 99317-8574
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com
famguima@gmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro CEP: 69020030- Manaus – AM
(92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Email: aapctmanaus@gmail.com
ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Fábio José Fabrício de Barros Souza
Secretário: Roger Pirath Rodrigues
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
(48) 32310314
Email: acapti@acapti.org.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol CEP: 59.020-300 - Natal – RN
(84) 99169.9973
Email: suzirh@gamil.com | mapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
(98) 32486379/21091295 - (98)999736600
Email: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal CEP: 66050-200 - Belém – PA
(91) 32222224 -
Email: spapnt@gmail.com | lhasales@ufpa.br

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek
Secretária: Roseni Teresinha Florêncio
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
(41) 3342-8889
Email: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Cilmacco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem CEP: 51030-360 - Recife – PE
(81)988817435 -
Email: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica CEP: 64001-300- Teresina – PI
(86)999306664
Email: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
Secretária: Milena Zamian Danilow
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6 CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
(61) 3245-8001
Email: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
(85) 3092-0401/3264-9466
Email: assessoria@scpt.org.br ; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: César Augusto de Araújo Neto
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03 - Terreo- Ondina CEP: 40170-070 - Salvador – BA
(71) 33326844
Email: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
(27) 3345-0564 - (27)999826598
Email: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoircy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana CEP: 78040-790- Cuiabá – MT
(65) 996581548
Email: clovisbotelho8@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
(67)981628382 – (67)33274110
Email: especialidades@amms.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
(21) 3852-3677
Email: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
(51) 3384-2889
Email: sptrs.secretaria@gmail.com
Site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
(62)3251-1202 / (62) 3214-1010
Email: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
(31) 3213-3197
Email: smpct@smcpt.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enedina Claudino Aquino Scuarcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
(83)38863700
Email: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
(0800) 17 1618
Email: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José CEP: 49050-370- Aracaju - SE
(79) 999814482
Email: edac@uol.com.br

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br

