



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

**Volume 47, Número 4**  
julho | agosto  
2021

## DESTAQUE

**Capacidade de  
exercício pós  
COVID-19**

**Asma relacionada ao  
trabalho**

**TC de tórax no  
seguimento pós  
ressecção cirúrgica de  
neoplasia de pulmão**



# omnaris® ciclesonida

## O único CTN\* hipotônico.<sup>1-5</sup> Alívio rápido e sustentado.<sup>1-5</sup>

**1 hora** de início de ação<sup>2</sup> | **1 dia inteiro** de controle de sintomas<sup>3,4</sup> | **1 ano** de alívio sustentado<sup>5</sup>



**Indicado para  
crianças acima de  
6 anos e adultos**

**Recomenda-se  
duas doses (jatos)  
em cada narina  
uma vez ao dia<sup>6</sup>**

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 Omnaaris, Data de acesso das informações: 2019.

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® 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 Omnaaris®, 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 Omnaaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaaris® 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 Omnaaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardar o crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez é 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 Omnaaris® for administrado a lactantes. Omnaaris® 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 hipotirendalismo 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 Omnaaris® 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 cetozonazol 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, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaaris® 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. Omnaaris® 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 Omnaaris® 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.

**Contra-indicações:** Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® 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 cetozonazol 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, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal.



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

**Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.4, julho/agosto 2021**

#### EDITOR CHEFE

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

#### VICE-EDITORA

**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

**Daniilo Cortozzi 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

**Marcelo 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

**Álvaro 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 Sequeira 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 Sílvia 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 - Canadá

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

**Fábio Bisceglji 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 - Canadá

**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 Gosseink** - University Hospitals Leuven - Bélgica

**Robert Skomro** - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

**Rubin Tuder** - 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](http://www.jornaldepneumologia.com.br)  
e [www.scielo.br/jbpneu](http://www.scielo.br/jbpneu)



ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

SCOPUS

SciELO  
Brazil

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

latindex



## 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/ 08000 616218. Site: [www.sbpt.org.br](http://www.sbpt.org.br).

E- mail: [sbpt@sbpt.org.br](mailto: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:** Irma de Godoy - SP

**Presidente Eleita (biênio 2023/2024):** Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ

**Secretária-geral:** Clarice Guimarães de Freitas - DF

**Diretor de Defesa e Exercício Profissional:** Augusto Manoel de Carvalho Farias - BA

**Diretor Financeiro:** Paulo de Tarso Roth Dalcin - RS

**Diretora de Assuntos Científicos:** Jaquelina Sonoe Ota Arakaki - SP

**Diretor de Ensino:** Ricardo Amorim Corrêa - MG

**Diretor de Comunicação:** Fabrício de Martins Valois - MA

**Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Bruno Guedes Baldi - SP

### CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)

**Efetivos:** David Vogel Koza - MG, Jamocyr Moura Marinho - BA, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF

**Membros Suplentes:** Fernando Antônio Mendonça Guimarães - AL, Janne Stella Takanara - PR, Dr. Elie Fiss - SP

### COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

**Departamento Cirurgia Torácica:** Artur Gomes Neto

**Departamento de Distúrbios Resp. do Sono:** Ricardo Luiz de Menezes Duarte

**Departamento Endoscopia Respiratória:** Luis Renato Alves

**Departamento Função Pulmonar:** Maria Raquel Soares

**Departamento Imagem:** Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres

**Departamento Patologia Pulmonar:** Alexandre Todorovic Fabro

**Departamento Pneumopediatria:** Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

### COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

**Comissão Asma Brônquica:** Regina Maria de Carvalho Pinto

**Comissão Câncer de Pulmão:** Thiago Lins Fagundes de Sousa

**Comissão Circulação Pulmonar:** Veronica Moreira Amado

**Comissão DPOC:** Marli Maria Knorst

**Comissão Doença Pulmonar Avançada e Doenças Raras:** Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano

**Comissão Doenças Intersticiais:** Karin Mueller Storrer

**Comissão de Doenças Resp. Amb. e Ocupacionais:** Patricia Canto Ribeiro

**Comissão de Epidemiologia e Pesquisa:** Suzana Erico Tanni Minamoto

**Comissão Fibrose Cística:** Marcelo Bicalho de Fuccio

**Comissão Infecções Respiratórias :** José Tadeu Colares Monteiro

**Comissão Pleura:** Lisete Ribeiro Teixeira

**Comissão Tabagismo:** Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa

**Comissão Terapia Intensiva:** Bruno do Valle Pinheiro

**Comissão Tuberculose:** Sidney Bombarda

### 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/ 08000 616218.

**Analista Editorial:** Luana Maria Bernardes Campos.

**E-mail:** [jbp@jbp.org.br](mailto:jbp@jbp.org.br) | [jbp@sbpt.org.br](mailto: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.4, julho/agosto 2021

## EDITORIAL

### **Fibrose pulmonar e acompanhamento de sobreviventes da COVID-19: necessidade urgente de esclarecimento**

Bruno Guedes Baldi, Suzana Erico Tanni

### **Neoplasia de pulmão após tratamento: lesões residuais, recorrência e segunda neoplasia primária**

Dante Luiz Escuissato, Danny Warszawiak

### **A pandemia de COVID-19 e a oportunidade de acelerar o monitoramento remoto de pacientes**

Antonio Paulo Nassar Junior

### **Importância da avaliação da capacidade funcional e do exercício físico durante e após a hospitalização em pacientes com COVID-19: revisitando a reabilitação pulmonar**

Audrey Borghi-Silva, Alaparathi Gopal Krishna, Adriana Sanches Garcia-Araujo

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

### **Opacidades em vidro fosco com preservação subpleural**

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

### **Testes estatísticos não paramétricos: mocinho ou bandido?**

María Teresa Politi; Juliana Carvalho Ferreira; Cecilia María Patino

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

### **Perfusão dos músculos respiratórios extradiafragmáticos durante o exercício em pacientes com DPOC: impacto na dispneia**

Zafeiris Louvaris, Daniel Langer, Ioannis Vogiatzis

## ARTIGO ORIGINAL

### **BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA**

#### **Desfechos clínicos de pacientes com fibrose cística e hemoptise tratada por meio de embolização arterial brônquica**

Marília Amaral Peixoto da Silveira, Patrícia Amaral Peixoto da Silveira, Flávia Gabe Beltrami, Leandro Armani Scaffaro, Paulo de Tarso Roth Dalcin

### **CIRURGIA TORÁCICA E ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA**

**Fatores solúveis de células-tronco mesenquimais (FS-CTM) como uma ferramenta potencial para reduzir a inflamação nos pulmões de doadores após choque hipovolêmico**  
 Vinicius Luderer Dias, Karina Andrighetti de Oliveira Braga, Natalia Aparecida Nepomuceno, Liliane Moreira Ruiz, Juan David Ruiz Perez, Aristides Tadeu Correia, Luiz Carlos de Caires Junior, Ernesto Goulart, Mayana Zatz, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

### **COVID-19**

#### **Evolução temporal da capacidade de exercício em pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19**

Elisabetta Zampogna, Nicolino Ambrosino, Laura Saderi, Giovanni Sotgiu, Paola Bottini, Patrizia Pignatti, Rosella Centis, Giovanni Battista Migliori, Antonio Spanevello, Martina Zappa, Dina Visca

#### **Características clínicas e preditores de hospitalização entre 7.108 pacientes ambulatoriais com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 durante o período de pandemia aguda**

Daniela Simian, Maripaz Martínez, Jorge Dreyse, May Chomali, Marcelo Retamal, Gonzalo Labarca

#### **Ultrassonografia pulmonar como preditor de mortalidade em pacientes com COVID-19**

Fernando A. Sosa, Agustín Matarrese, Santiago Saavedra, Javier Osatnik, Javier Roberti, Barbara Tort Oribe, Daniel Ivulich, Ana Laura Durán, Celeste Caputo, Cristian Benay

sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

**Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.4, julho/agosto 2021**

#### **DISTÚRBIOS DO SONO**

**Associação entre mortalidade cardiovascular e pontuação do questionário STOP-Bang em uma coorte de pacientes hospitalizados: um estudo prospectivo**

Gabriel Valdivia, Alexia Schmidt, Bettina Schmidt, Francisca Rivera, Aileen Oñate, Camila Navarrete, Josue Campos, Gonzalo Labarca

#### **NEOPLASIAS DE PULMÃO**

**Avaliação prospectiva de espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA quanto à expressão de *programmed death-ligand 1* em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas: um estudo piloto**

Juliana Guarize, Elena Guerini Rocco, Filippo de Marinis, Giulia Sedda, Luca Bertolaccini, Stefano Maria Donghi, Monica Casiraghi, Clementina Di Tonno, Massimo Barberis, Lorenzo Spaggiari

**Acompanhamento de rotina após tratamento cirúrgico de câncer de pulmão: a TC de tórax é útil?**

Juliana B F Morellato, Marcos D Guimarães, Maria L L Medeiros, Hélio A Carneiro, Alex D Oliveira, João P O Medici, Marcus V B Baranauskas, Jefferson L Gross

#### **TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES**

**O impacto da estratificação por grau de risco clínico e de abandono do tratamento da tuberculose**

Pedro Daibert de Navarro, João Paulo Amaral Haddad, Juliana Veiga Costa Rabelo, Claudia Herminia de Lima e Silva, Isabela Neves de Almeida, Wânia da Silva Carvalho, Silvana Spíndola de Miranda

#### **ARTIGO DE REVISÃO**

**Treinamento muscular inspiratório na doença pulmonar intersticial: revisão sistemática de escopo**

Mariana Hoffman

#### **Asma relacionada ao trabalho**

Lavinia Clara Del Roio, Rafael Futoshi Mizutani, Regina Carvalho Pinto, Mário Terra-Filho, Ubiratan Paula Santos

#### **CARTAS AO EDITOR**

**Intervenção Breve para Cessação Tabágica Durante a Gestaçã**

Andre Bertani, Suzana Tanni, Irma Godoy

**Aplicabilidade do teste de avaliação de doença pulmonar obstrutiva crônica como medida de estado de saúde em pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar**

Diego de Faria Magalhães Torres, Aléxia Carolina Soares do Nascimento, Sara Ferreira Destro, Alexandre Pinto Cardoso, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

**Bronquiolite obliterante por necrólise epidérmica tóxica - uma condição grave com boa resposta terapêutica**

Ana Lucíola Borges Pinheiro Façanha, Ricardo Coelho Reis, Rita de Cássia Parente Prado, Jader Fernandes Façanha, Marcelo Alcantara Holanda

**Uso de sildenafil no período pós-operatório tardio de hérnia diafragmática congênita**

Mário Cícero Falcão, Ana Paula Andrade Telles, Marcela Ludwig Macedo da Aguiar, Juliana Zoboli Del Bigio

#### **IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**

**Textiloma torácico com localização atípica**

Antônio Carlos Portugal Gomes, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

**Linfadenopatia após vacina para COVID-19: primeiro relato no Brasil**

Joshua Araújo Viana, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, Márcio Valente Yamada Sawamura

#### **CORRESPONDÊNCIA**

**Evolução temporal da capacidade de exercício em pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19. Resposta dos autores**

Elisabetta Zampogna, Nicolino Ambrosino, Giovanni Battista Migliori, Dina Visca

# Sumário



## Fibrose pulmonar e acompanhamento de sobreviventes da COVID-19: necessidade urgente de esclarecimento

Bruno Guedes Baldi<sup>1,2</sup>, Suzana Erico Tanni<sup>3</sup>

Vários pacientes com COVID-19 apresentam anormalidades pulmonares intersticiais residuais de longo prazo, e a prevalência dessas sequelas certamente aumentará, já que a pandemia prossegue. No entanto, ainda não se compreende bem a definição de quando se estabelece a fibrose pulmonar irreversível pós-COVID-19, pois os sobreviventes da COVID-19 podem apresentar melhora funcional e tomográfica no período de acompanhamento (Figura 1).<sup>(1-3)</sup> Além disso, há algumas sugestões para a melhor abordagem em longo prazo no que tange ao monitoramento respiratório com testes auxiliares e a frequência de avaliação de pacientes com comprometimento pulmonar na fase aguda da COVID-19, embora ainda não haja evidências definitivas.<sup>(1,4)</sup>

A fibrose pulmonar pós-COVID-19 pode ser definida como a presença de sequelas tomográficas fibróticas persistentes observadas no período de acompanhamento, que podem estar relacionadas com comprometimento funcional.<sup>(4)</sup> No entanto, sabe-se pouco sobre a prevalência, a fisiopatologia, os possíveis fatores de risco e a abordagem terapêutica dessa doença.<sup>(4)</sup>

Há várias incertezas a respeito da fibrose pulmonar pós-COVID-19 que precisam ser amplamente investigadas o mais rápido possível. Em primeiro lugar, ainda não está claro quando características tomográficas que sugerem a presença de fibrose pulmonar são consideradas definitivas, especialmente opacidades em vidro fosco. Nesse cenário, estudos recentes demonstraram que a melhora das alterações pulmonares pós-COVID-19 pode ser demonstrada em avaliações tomográficas seriadas, embora pouquíssimos estudos tenham avaliado pacientes por mais de seis meses após o diagnóstico.<sup>(2,3)</sup> Um estudo na China no qual foram avaliados pacientes hospitalizados com COVID-19, sem necessidade de ventilação mecânica, demonstrou que a maioria dos pacientes apresentou melhora na tomografia, função pulmonar e variáveis relacionadas com o exercício, porém 24% continuaram a apresentar alterações tomográficas um ano após a alta.<sup>(2)</sup> O impacto da atividade inflamatória autoimune desencadeada pela infecção viral e a presença de características genéticas e anormalidades pulmonares intersticiais prévias podem determinar um risco maior de fibrose pulmonar pós-COVID-19; entretanto, essas hipóteses precisam ser esclarecidas.<sup>(4,5)</sup> Um estudo recente mostrou que o menor comprimento dos telômeros de leucócitos sanguíneos foi identificado como um fator de risco de ocorrência de alterações tomográficas semelhantes à fibrose em pacientes quatro meses após a COVID-19, o que reforça a hipótese de suscetibilidades genéticas para

a ocorrência de fibrose pulmonar pós-COVID-19.<sup>(5)</sup> Além disso, são necessários mais estudos nos quais se avaliem características histológicas em pacientes com fibrose pulmonar pós-COVID-19 para aumentar o conhecimento a respeito dessa entidade. Biomarcadores séricos como Krebs von den Lungen-6 são promissores para prever um maior risco de fibrose pulmonar pós-COVID-19, mas precisam ser explorados em estudos futuros.<sup>(6)</sup>

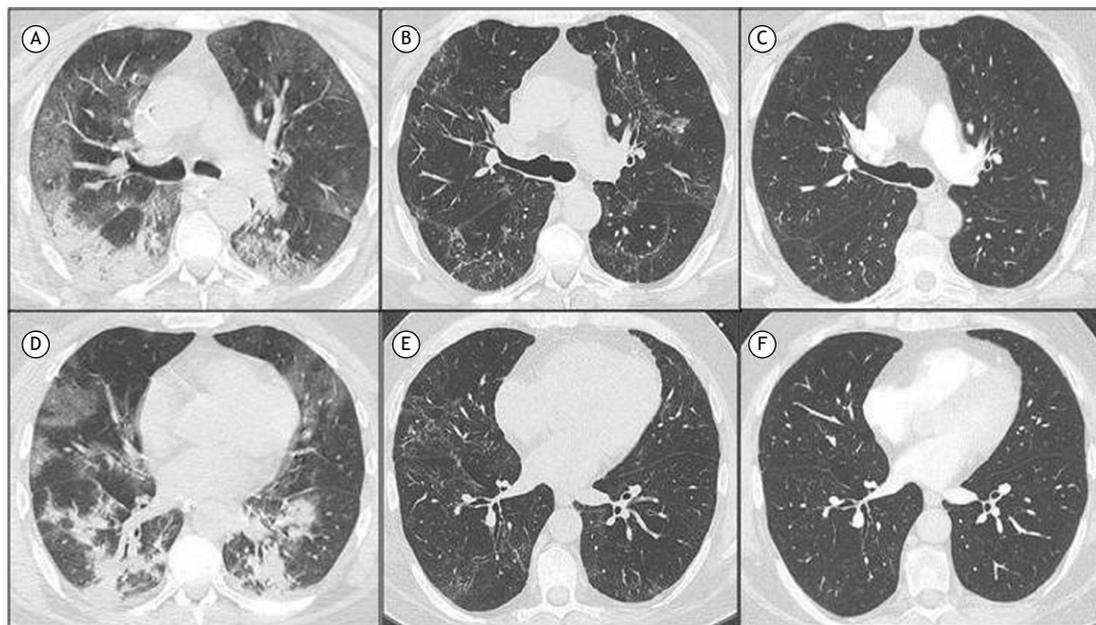
Ainda não se sabe ao certo quando iniciar as modalidades terapêuticas e quais pacientes se beneficiarão delas, incluindo medicamentos e reabilitação pulmonar, para atenuar o comprometimento resultante da fibrose pulmonar pós-COVID-19. O papel da pirfenidona e do nintedanibe, que são medicamentos antifibróticos que podem ser usados em diversos cenários em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, precisa ser mais bem definido no caso daqueles com anormalidades pulmonares intersticiais crônicas pós-COVID-19.<sup>(7,8)</sup> Esses medicamentos antifibróticos serão provavelmente considerados para aqueles com declínio funcional progressivo durante o período de acompanhamento, embora sejam necessários ensaios clínicos controlados aleatórios para confirmar ou refutar essa hipótese. Além disso, o papel do tratamento prolongado com corticosteroides na prevenção da fibrose pulmonar pós-COVID-19 ainda é incerto, embora pareça ser útil em subgrupos de pacientes como aqueles com alterações tomográficas que sugerem a presença de pneumonia em organização.<sup>(9)</sup>

Não há dados robustos disponíveis para orientar quais exames devem ser realizados para a avaliação respiratória e com que frequência eles devem ser realizados rotineiramente no acompanhamento de pacientes com comprometimento pulmonar na fase aguda da COVID-19. A *British Thoracic Society*<sup>(4)</sup> recomendou uma avaliação clínica 4-6 semanas após a alta, além de radiografia de tórax e prova de função pulmonar 12 semanas após a alta em pacientes com COVID-19 grave ou múltiplas comorbidades. A TC deve ser realizada se houver evidências de alterações na radiografia de tórax. Para pacientes com COVID-19 pulmonar leve ou moderada, a *British Thoracic Society* sugeriu uma radiografia de tórax 12 semanas após a alta. Os exames devem ser realizados de acordo com a evolução clínica e os resultados das avaliações iniciais.<sup>(4)</sup> Embora a TC seja o método de imagem mais preciso para a avaliação da gravidade e o acompanhamento de pacientes com comprometimento pulmonar decorrente da COVID-19, a radiografia de tórax pode ser considerada para a avaliação, especialmente em situações em que a TC não esteja facilmente disponível.<sup>(4,10,11)</sup> A ultrassonografia

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Editor-Chefe, Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília (DF) Brasil.

3. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.



**Figura 1.** TC de tórax de um paciente do sexo masculino com 63 anos de idade que apresentou COVID-19 com comprometimento pulmonar grave e melhora progressiva durante o período de acompanhamento. Em A e D, TC na fase aguda da COVID-19, demonstrando opacidades em vidro fosco e consolidações difusas, predominantemente nos lobos pulmonares inferiores. Em B e E, TC de tórax realizada três meses após a alta, mostrando menor extensão das opacidades em vidro fosco e reticulares bilaterais multifocais em comparação com a da fase aguda (A e D). Em C e F, TC de tórax realizada nove meses após a alta, demonstrando opacidades em vidro fosco isoladas e esparsas.

pulmonar é útil para a avaliação do comprometimento pulmonar na fase aguda da COVID-19 e pode ser valiosa no acompanhamento de longo prazo de sobreviventes da COVID-19; entretanto, são necessários mais estudos para confirmar essa aplicabilidade.<sup>(12)</sup> Acreditamos que a melhor conduta no acompanhamento deve ser personalizada de acordo com os recursos disponíveis, as características dos pacientes e a gravidade da fase aguda da infecção. Sugerimos uma consulta clínica e a realização de um exame de imagem, preferencialmente a TC, 1, 3, 6 e 12 meses após a alta para aqueles com comprometimento pulmonar moderado ou grave na fase aguda da COVID-19 a fim de avaliar a resolução ou progressão de anormalidades pulmonares intersticiais persistentes. Testes de função pulmonar, incluindo o teste de caminhada de seis minutos, devem ser realizados preferencialmente 3, 6 e 12 meses após a alta.

As várias incertezas quanto à fibrose pulmonar e otimização do acompanhamento respiratório

pós-COVID-19 deverão ser esclarecidas em um futuro próximo. Estudos com períodos de acompanhamento mais longos são necessários para determinar como a doença pulmonar intersticial (DPI) pós-COVID-19 progride e qual é a melhor abordagem para esses pacientes em longo prazo. É imprescindível que os centros de saúde se organizem para o acompanhamento clínico e uso de exames auxiliares para o atendimento do crescente número de pacientes com DPI pós-COVID-19 que precisarão ser acompanhados em longo prazo, preferencialmente com abordagem multidisciplinar. Além disso, vários exemplos reforçam o possível papel e a expansão da telessaúde no apoio ao manejo de sobreviventes da COVID-19, que pode ser útil em tal cenário. Em virtude da heterogeneidade dos centros de saúde, sugerimos que a implantação e padronização da assistência aos pacientes com DPI pós-COVID-19 sejam personalizadas de acordo com os recursos disponíveis e as prioridades estabelecidas em cada ambulatório.

## REFERÊNCIAS

1. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review [published online ahead of print, 2021 Apr 27]. *Expert Rev Respir Med.* 2021;1-13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472>
2. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study [published online ahead of print, 2021 May 5]. *Lancet Respir Med.* 2021;S2213-2600(21)00174-0. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
3. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177-E186. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153>
4. 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>
5. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, Salvatore MM, D'Souza BM, Hoffman EA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leukocyte telomere length [published online ahead of print, 2021 Apr 29]. *Thorax.* 2021;thoraxjnl-2021-217031. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217031>

6. Arnold DT, Donald C, Lyon M, Hamilton FW, Morley AJ, Attwood M, et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249607>
7. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Cabral Junior BF, Carvalho CRR, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190423. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190423>
8. Pereira CAC, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SFO, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180414.
9. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>
10. Baratella E, Crivelli P, Marrocchio C, Bozzato AM, Vito A, Madeddu G, et al. Severity of lung involvement on chest X-rays in SARS-coronavirus-2 infected patients as a possible tool to predict clinical progression: an observational retrospective analysis of the relationship between radiological, clinical, and laboratory data. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20200226. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200226>
11. Sverzellati N, Ryerson CJ, Milanese G, Renzoni EA, Volpi A, Spagnolo P, et al. Chest x-ray or CT for COVID-19 pneumonia? Comparative study in a simulated triage setting [published online ahead of print, 2021 Feb 11]. *Eur Respir J*. 2021;2004188. <https://doi.org/10.1183/13993003.04188-2020>
12. Giovannetti G, De Michele L, De Ceglie M, Pierucci P, Mirabile A, Vita M, et al. Lung ultrasonography for long-term follow-up of COVID-19 survivors compared to chest CT scan. *Respir Med*. 2021;181:106384. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106384>



## Neoplasia de pulmão após tratamento: lesões residuais, recorrência e segunda neoplasia primária

Dante Luiz Escuissato<sup>1,2</sup>, Danny Warszawiak<sup>2,3</sup>

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, um artigo original questiona o uso de rotina de TC na pesquisa de recidiva e de segunda neoplasia primária de pulmão.<sup>(1)</sup> Este é um assunto relevante, especialmente no campo de imagem em oncologia.

Em anos recentes vários autores têm descrito um aumento na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão. Isso está relacionado a melhores opções de tratamento, as quais visam o controle do câncer de pulmão e de sua recorrência por meio de cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas, além de novas modalidades experimentais.<sup>(2)</sup>

Embora a probabilidade de recorrência local e à distância do tumor original diminua com o tempo, isso não ocorre com o risco de uma segunda neoplasia, sendo que Rice et al.<sup>(3)</sup> e Fink-Neuboeck et al.<sup>(4)</sup> descreveram incidências de 8,6% e 7,3%, respectivamente. Outro estudo relatou que, independentemente do estágio ou tipo histológico da neoplasia pulmonar, os pacientes estão mais propensos a apresentar metástases à distância do que recorrência local, sendo candidatos a um tratamento adicional.<sup>(5)</sup>

Um número considerável de pacientes em estádios I-III de câncer de pulmão irá apresentar recorrência local (22-50%) ou à distância (3-20%) após tratamento com intuito curativo.<sup>(6)</sup> Devido ao alto risco de recorrência de neoplasias de pulmão não pequenas células e de segundos tumores primários de pulmão, a *National Comprehensive Cancer Network* e a *American Association for Thoracic Surgery* sugerem a realização de monitorização desses pacientes.<sup>(7)</sup> A *American Society of Clinical Oncology* recomenda o seguimento desses pacientes utilizando TC de tórax a cada seis meses nos primeiros dois anos após tratamento para detectar recorrência e, posteriormente, a cada ano para a identificação de uma nova neoplasia primária de pulmão.<sup>(8)</sup> Radiologistas e médicos nucleares devem reconhecer os achados relacionados às diferentes formas de tratamento realizadas e àqueles relacionados aos da neoplasia. Quando comparada com a TC, a 18F-FDG PET/TC apresenta um índice mais elevado de detecção de recorrências pós-cirúrgicas, sendo recomendada pela *National Comprehensive Cancer Network* para a diferenciação entre recorrência tumoral e alterações benignas, como atelectasias, consolidações e fibrose actínica, devendo-se, contudo, lembrar que é bastante comum haver captação do radiofármaco até cerca de três meses após a cirurgia para a retirada do tumor e

até cerca de seis meses após tratamento radioterápico, principalmente quando utilizada radioterapia estereotáxica corporal, sem que isso signifique recidiva neoplásica.<sup>(7)</sup>

A definição da *Union for International Cancer Control* para ressecção incompleta considera a presença de tumor no sítio primário, em linfonodos ou à distância após o tratamento.<sup>(9,10)</sup> Isso é de fundamental importância quanto ao prognóstico e para que se indique tratamento adicional. Não é fácil estabelecer se há recorrência ou tumor residual quando houve, aparentemente, ressecção completa de um tumor, o que tem levado os cirurgiões a procurar refinamentos desses conceitos. A *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery* propôs em 1998 as seguintes definições para a ressecção completa: (a) margens de ressecção sem evidência de comprometimento microscópico; (b) linfadenectomia mediastinal completa; (c) ausência de infiltração extracapsular de linfonodos; e (d) cadeias de linfonodos mais distantes livres de doença, ou seja, aqueles localizados mais superiormente em cadeias paratraqueais superiores e mais inferiormente na altura do ligamento pulmonar.<sup>(9)</sup> Deste modo, em relação à ressecção, a ausência de tumor residual é classificada como R0, a presença de neoplasia residual microscópica como R1 e, quando a evidência de lesão remanescente é macroscópica, como R2. A *International Association for the Study of Lung Cancer* propõe ainda um grupo que não é classificável nas definições de ressecção, ou seja, indeterminado (Ri).<sup>(11)</sup> As condições para a inclusão nesse grupo são as seguintes: exame de menos de três linfonodos N1 e de três N2, dissecação sistemática de linfonodos em relação a um lobo específico inferior ao preconizado, linfonodos comprometidos em cadeias mediastinais mais altas, carcinoma *in situ* na margem de ressecção brônquica e exame citológico do líquido pleural positivo.<sup>(11)</sup>

Conforme apresentado no artigo de Morellato et al.,<sup>(1)</sup> a literatura médica apresenta controvérsias quanto às modalidades de exames a serem realizadas nesses pacientes, assim como sua frequência e por quanto tempo. Além disso, os conceitos de neoplasia residual, recorrência e segundo tumor primário não são tão fáceis de serem estabelecidos. Nesse sentido, a discussão multidisciplinar integrando todos os profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento, do diagnóstico inicial e ao longo do seguimento, pode minimizar muitas dessas dúvidas.

1. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

2. Diagnóstico Avançado por Imagem – DAPI – Curitiba (PR) Brasil.

3. Hospital Erasto Gaertner, Curitiba (PR) Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Morellato JBF, Guimarães MD, Medeiros MLL, Carneiro HA, Oliveira AD, Médici JPO, et al. Routine follow-up after surgical treatment of lung cancer: is chest CT useful? *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):20210025.
2. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):488-505. <https://doi.org/10.3322/caac.21498>
3. Rice D, Kim HW, Sabichi A, Lippman S, Lee JJ, Williams B, et al. The risk of second primary tumors after resection of stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(4):1001-1008. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00821-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00821-X)
4. Fink-Neuboeck N, Lindenmann J, Porubsky C, Fediuk M, Anegg U, Maier A, et al. Hazards of Recurrence, Second Primary, or Other Tumor at Ten Years After Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(4):333-340. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.011>
5. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv059. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv059>
6. Choi PJ, Jeong SS, Yoon SS. Prediction and prognostic factors of post-recurrence survival in recurred patients with early-stage NSCLC who underwent complete resection. *J Thorac Dis.* 2016;8(1):152-160. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.10>
7. Kandathil A, Sibley RC III, Subramaniam RM. Lung Cancer Recurrence: 18F-FDG PET/CT in Clinical Practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(5):1136-1144. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21227>
8. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Detterbeck FC, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):753-766. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02748>
9. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.019>
10. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002;94(9):2511-2516. <https://doi.org/10.1002/cncr.10492>
11. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2005;49(1):25-33. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.01.001>



## A pandemia de COVID-19 e a oportunidade de acelerar o monitoramento remoto de pacientes

Antonio Paulo Nassar Junior<sup>1</sup>

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, mais tarde denominado SARS-CoV-2, foi identificado como a causa de um surto de pneumonia na China. A doença causada por esse vírus foi designada como COVID-19 e rapidamente se espalhou por todo o mundo, afetando seriamente a América Latina.

Diferentemente do primeiro coronavírus que causou o surto de SARS em 2003 e que só podia se replicar no trato respiratório inferior, a SARS-CoV-2 começa a se replicar nas vias aéreas superiores e é transmissível antes que o paciente infectado desenvolva sintomas.<sup>(1)</sup> Assim, a tarefa de isolar os casos e rastrear os contatos mostrou ser mais difícil do que durante a epidemia de SARS ou a pandemia de H1N1 em 2009, e somente alguns países foram bem sucedidos.<sup>(2)</sup>

Embora a apresentação clínica em cerca de 80% dos pacientes com COVID-19 seja leve, o grande número de casos em países latino-americanos levou ao colapso de sistemas de saúde já sobrecarregados em muitos países, como o que ocorreu em Guayaquil (Equador)<sup>(3)</sup> e Manaus (Brasil).<sup>(4)</sup> Em 10 de junho de 2021, quatro dos dez países com as taxas mais altas de mortalidade eram, na América Latina, Brasil, México, Peru e Colômbia.<sup>(5)</sup> Assim, estratégias que pudessem monitorar ativamente pacientes com doença leve e identificar aqueles com maior risco de piora seriam de suma importância para sistemas de saúde sobrecarregados.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Simian et al.<sup>(6)</sup> apresentam um estudo realizado em um grande centro terciário em Santiago, Chile, que envolveu uma coorte de 7.108 pacientes ambulatoriais com teste positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2. Desses, 1.617 pacientes foram ativamente acompanhados através de pesquisas on-line durante o período de isolamento de 14 dias. Os autores queriam avaliar se três sintomas relatados pelos pacientes durante o período de isolamento (isto é, febre, dispneia e dor torácica de início recente) poderiam prever a necessidade de hospitalização. Foi enviado um questionário de acompanhamento on-line a todos os pacientes nos dias 1, 6, 10 e 14 após o resultado positivo do teste RT-PCR. As taxas de resposta foram superiores a 75% para todos os questionários. Se um paciente relatasse um dos três sintomas de gravidade, um médico ou um enfermeiro entrava em contato com o paciente por telefone para uma avaliação detalhada. Foram hospitalizados 76 pacientes (4,7%) durante o

período de acompanhamento de 14 dias. Febre e dispneia de início recente (mas não dor torácica) foram associadas a risco elevado de hospitalização durante o período de acompanhamento de 14 dias, de acordo com um modelo ajustado para idade, presença de comorbidades, febre, dor torácica e dispneia na avaliação basal.

O estudo de Simian et al.<sup>(6)</sup> fornece evidências significativas para a adoção de monitoramento remoto ativo de sintomas de alerta para gravidade em pacientes com COVID-19. Essa estratégia pode identificar pacientes com alto risco de hospitalização e diminuir o ônus da doença para os sistemas de saúde, reduzindo o número de consultas presenciais. Muitas outras condições podem se beneficiar de acompanhamentos on-line semelhantes, incluindo a avaliação de adesão ao tratamento.

O estudo<sup>(6)</sup> tem duas grandes limitações que impedem a ampla adoção da intervenção. Primeiro, somente 22% de todos os pacientes ambulatoriais com resultado positivo no teste RT-PCR para SARS-CoV-2 foram incluídos no estudo de acompanhamento. Não ficou clara a razão pela qual mais de 5.000 pacientes não puderam ser acompanhados. No entanto, pode-se inferir dos dados que os pacientes acompanhados tinham mais comorbidades. Os pesquisadores podem ter decidido acompanhar uma população com maior risco de hospitalização. Em segundo lugar, este foi um estudo unicêntrico em um grande centro terciário. É possível que centros com menos recursos não fossem capazes de implementar tais programas de acompanhamento.

Embora a COVID-19 tenha causado uma taxa de mortalidade nunca testemunhada desde a pandemia de gripe espanhola em 1918, atingindo a América Latina de forma ainda mais devastadora, ela também trouxe uma implementação acelerada de novas tecnologias, como a telemedicina para o monitoramento remoto de pacientes, o que pode reduzir a sobrecarga nos sistemas de saúde e identificar rapidamente pacientes com maior risco de piora e, portanto, otimizar a alocação de recursos. O estudo de Simian et al.<sup>(6)</sup> sugeriu que é possível monitorar remotamente pacientes com uma doença aguda e identificar aqueles com febre ou dispneia de início recente como tendo maior risco de hospitalização para que possam ser acompanhados mais de perto. Esses programas podem ser implementados para o acompanhamento de pacientes com doenças comuns, como exacerbações agudas de DPOC, asma e tuberculose.

### REFERÊNCIAS

1. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology

and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):622-642. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)

1. A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

2. Hong RJC, Varley K. The Covid Resilience Ranking. [cited 2021 Jun 10]. Bloomberg. Available from: <https://www.bloomberg.com/graphics/covid-resilience-ranking/>
3. Cabrera JMLK, A. Ecuador's Death Toll During Outbreak Is Among the Worst in the World. The New York Times. 2020 Apr 3 [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/04/23/world/americas/ecuador-deaths-coronavirus.html>
4. G1 [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: globo.com [updated 2021 Jan 14; cited 2021 Jun 10]. Covid-19: Manaus vive colapso com hospitais sem oxigênio, doentes levados a outros estados, cemitérios sem vagas e toque de recolher. Available from: <https://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/2021/01/14/covid-19-manaus-vive-colapso-com-hospitais-sem-oxigenio-doentes-levados-a-outros-estados-cemiterios-sem-vagas-e-toque-de-recolher.ghtml>
5. Worldometer [homepage on the Internet]. Worldometer; c2021 [updated 2021 Jun 10; cited 2021 Jun 10]. COVID-19 coronavirus pandemic. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
6. Simian D, Martínez M, Dreyse J, Chomali M, Retamal M, Labarca G. Clinical characteristics and predictors of hospitalization among 7,108 ambulatory patients with positive RT-PCR for SARS-CoV-2 during the acute pandemic period. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):20210131.



## Importância da avaliação da capacidade funcional e do exercício físico durante e após a hospitalização em pacientes com COVID-19: revisitando a reabilitação pulmonar

Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup>, Alaparathi Gopal Krishna<sup>2</sup>,  
Adriana Sanches Garcia-Araujo<sup>1</sup>

Lemos com grande interesse as descobertas recentes do estudo de Zampogna et al.<sup>(1)</sup> intitulado "Evolução temporal da capacidade de exercício em pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19". O objetivo central do estudo foi avaliar a capacidade física dos pacientes quatro semanas após a alta hospitalar e após um período de acompanhamento de três meses. Para tanto, os autores dividiram os pacientes em dois grupos utilizando o ponto de corte de 75% do valor previsto para a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. O principal achado desse estudo<sup>(1)</sup> foi que ambos os grupos recuperaram a capacidade física e o estado funcional após três meses de acompanhamento. A premissa do estudo é interessante (avaliação funcional de pacientes que se recuperaram de COVID-19) e fornece ao leitor informações importantes sobre as estratégias de reabilitação pulmonar, que é um dos principais desafios para os sobreviventes de COVID-19. No entanto, alguns aspectos do estudo estão sujeitos a críticas.

Pacientes com COVID-19 e tempo prolongado de internação hospitalar podem apresentar várias limitações funcionais após a alta. Os sintomas pós-COVID incluem distúrbios neurais e musculoesqueléticos, como neuropatia e fraqueza muscular; dispnéia; hipoxemia grave; ansiedade e/ou depressão; perda de peso significativa; e sequelas cardiovasculares.<sup>(2,3)</sup> Assim, essas limitações funcionais precisam ser exploradas não só após a alta hospitalar, mas também no início da reabilitação, na fase de convalescença.<sup>(4)</sup> Nesse contexto, uma equipe de mobilidade aliada à assistência interdisciplinar<sup>(5)</sup> é essencial para fazer com que a funcionalidade desses pacientes melhore progressivamente, resultando em melhor qualidade de vida e permitindo que os pacientes retornem às suas atividades laborais.<sup>(6,7)</sup> Contudo, é necessário considerar algumas questões relacionadas a esse estudo.<sup>(1)</sup> Houve uma falta de clareza quanto à cronologia das avaliações funcionais realizadas, a importância e o objetivo dos testes funcionais selecionados e a alguns detalhes sobre o programa de reabilitação proposto durante o acompanhamento. Deveria ter sido realizada uma descrição mais rigorosa e consistente da metodologia. Nesse contexto, o estudo tem sua originalidade, importância e aplicabilidade clínica comprometidas.

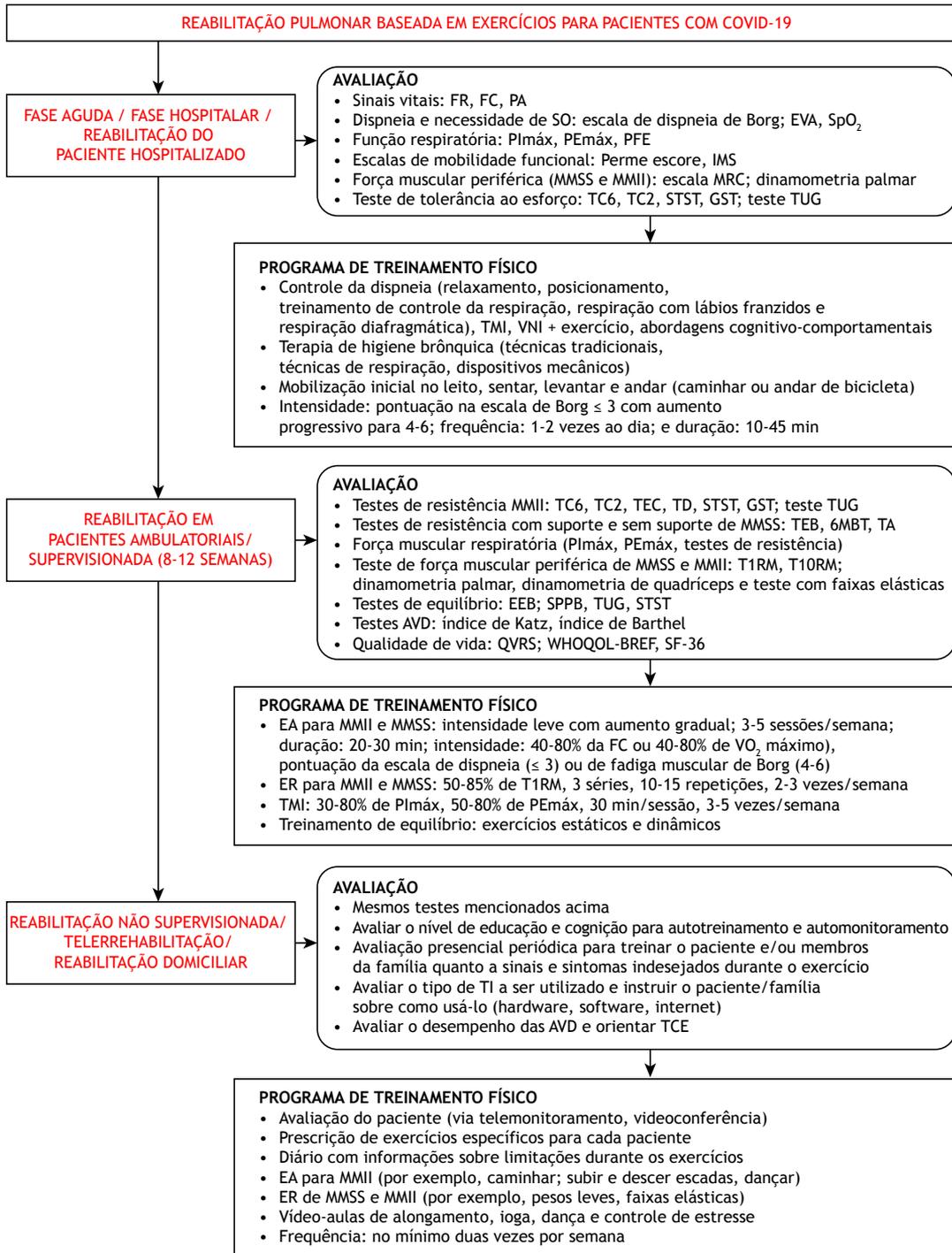
Considerando que o tempo médio de permanência na UTI foi de 43 dias, espera-se que os pacientes apresentem

limitações acentuadas na funcionalidade e no desempenho das atividades da vida diária (AVD) e que necessitem de acompanhamento após a alta. O estudo iniciou as avaliações aproximadamente quatro semanas após a alta (4 ± 1 semanas), ou seja, foram extremamente tardias, a variabilidade foi elevada e não foram fornecidos detalhes sobre o processo de recuperação funcional entre a alta e o início do acompanhamento. Nesse contexto, é altamente recomendável e desejável que programas de reabilitação que estimulem a recuperação funcional desses pacientes hospitalizados por longos períodos devam e possam ser iniciados durante a internação e precisam ser continuados imediatamente após a alta hospitalar.<sup>(8)</sup> Além disso, não ficou claro naquele estudo<sup>(1)</sup> se os pacientes que foram recrutados após a alta foram internados em hospitais diferentes e, portanto, se receberam reabilitação pulmonar equivalente durante a internação, o que poderia impactar sua funcionalidade após a alta.

O estudo apresenta um viés em seu desenho, pois os indivíduos foram selecionados com base na capacidade funcional e houve um desequilíbrio no número de indivíduos em cada grupo que realizaram o programa de reabilitação (73% e 33% dos indivíduos nos grupos <75% e ≥75%, respectivamente), evidenciando uma carga heterogênea de treinamento físico entre os grupos. É altamente provável que a recuperação funcional no grupo <75% tenha ocorrido principalmente devido ao programa de reabilitação implementado no qual os pacientes foram inseridos do que simplesmente pela evolução temporal. Além disso, o estudo se mostrou precário por não apresentar a estrutura de reabilitação a qual os pacientes foram submetidos do ponto de vista de localização (domicílio ou centro de reabilitação), frequência, intensidade, modalidade do exercício e supervisão (presencial, telerreabilitação, não supervisionada ou uma combinação dessas).<sup>(8)</sup> Além disso, a adesão heterogênea dos pacientes aos programas de reabilitação pode comprometer os resultados dos desfechos funcionais investigados.<sup>(9)</sup> Os autores deveriam ter explorado todos esses aspectos com mais detalhes e, portanto, o estudo carece de reprodutibilidade.<sup>(1)</sup>

Quanto às avaliações funcionais, os autores mencionaram que o teste de caminhada de seis minutos foi utilizado para avaliar a função dos membros inferiores, mas pacientes com COVID-19 relatam aumento dos sintomas de dispnéia e fadiga associados ao mau desempenho

1. Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos (SP) Brasil.  
2. Department of Physiotherapy, College of Health Sciences, University of Sharjah, Sharjah, United Arab Emirates.



**Figura 1.** Recomendações para avaliação e treinamento físico durante as diferentes fases da reabilitação pulmonar em pacientes com COVID-19. PA: pressão arterial; SO: suplementação de oxigênio; EVA: escala visual analógica; Perme: Escala Perme de Mobilidade em UTI; IMS: *ICU mobility scale* (escala de mobilidade na UTI); MMSS: membros superiores; TC6: teste de caminhada de seis minutos; TC2: teste de caminhada de dois minutos; STST: *sit-to-stand test*; GST: *gait speed test* (teste de velocidade da marcha); TUG: *timed up and go*; TMI: treinamento muscular inspiratório; VNI: ventilação não invasiva; TEC: teste de exercício em cicloergômetro; MMII: membros inferiores; MRC: escala do *Medical Research Council*; TD: teste do degrau; TEB: teste em ergômetro de braço; 6MPT: *six-minute pegboard test* TA: teste do anel; T1RM: teste de uma repetição máxima; T10RM: teste de dez repetições máximas; EEB: escala de equilíbrio de Berg; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; AVD: atividades da vida diária; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; WHOQOL-BREF: *World Health Organization Quality of Life Instrument, brief version* (Instrumento de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde, versão resumida); SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; EA: exercício aeróbico; ER: exercício de resistência; TI: tecnologia da informação; e TCE: técnicas de conservação de energia.

das AVD, principalmente aqueles que sobreviveram à hospitalização.<sup>(10)</sup> Nesse contexto, a maioria das AVD requer elevação de ambos os braços, com e sem apoio.<sup>(11)</sup> Portanto, como a avaliação das AVD também requer a avaliação da funcionalidade dos membros superiores, isso seria altamente recomendado, uma vez que as terapias voltadas à melhora dessa função também podem contribuir para a redução da dispneia e da fadiga muscular nesses pacientes e auxiliar na seleção de um programa de treinamento físico que possa melhorar a disfunção muscular especialmente voltado para a promoção da independência funcional para a realização de tarefas diárias no ambiente doméstico. Seguindo essa linha de raciocínio, é altamente recomendável avaliar os mecanismos de disfunção muscular dos membros superiores, que podem ser mensurados e confirmados por diferentes testes.<sup>(12)</sup>

Em conclusão, apesar da relevância do estudo de Zampogna et al.,<sup>(1)</sup> tendo em vista que a evolução temporal da capacidade funcional em pacientes acometidos pela COVID-19 pode ser impactada pela

reabilitação precoce e tardia, a conclusão do estudo deve ser analisada com cautela. A avaliação da capacidade funcional é importante e deve ser direcionada para a fase de reabilitação pulmonar (Figura 1). Além disso, a ausência de diferenças na recuperação funcional desses indivíduos após um período de três meses, considerando que diferentes cargas de reabilitação pulmonar foram aplicadas em ambos os grupos e nenhuma informação foi dada sobre o protocolo de exercícios físicos (intensidade, duração e número de sessões), indica que os resultados desse estudo devem ser avaliados com reservas. Portanto, seria justo supor que, acima de tudo, se os dois grupos recebessem uma reabilitação igualmente baseada em exercícios, os resultados seriam provavelmente diferentes. Por fim, recomendamos fortemente que uma avaliação mais ampla das AVD inclua atividades que incorporem os membros superiores, pois essas estão fortemente associadas a melhoras nas AVD, nos sintomas e, conseqüentemente, na qualidade de vida em sobreviventes de COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- Zampogna E, Ambrosino N, Saderi L, Sotgi G, Bottini P, Pignatti P, et al. Time course of exercise capacity in patients recovering from COVID-19-associated pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):20210076.
- Martillo M, Dangayach N, Tabacof L, Spielman LA, Dams-O'Connor K, Chan CC, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic [published online ahead of print, 2021 Mar 16]. *Crit Care Med.* 2021;10.1097/CCM.0000000000005014. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005014>
- Wiertz CMH, Vints WAJ, Maas GJCM, Rasquin SMC, van Horn YY, Dremmen MPM, et al. COVID-19: Patient Characteristics in the First Phase of Postintensive Care Rehabilitation. *Arch Rehabil Res Clin Transl.* 2021;3(2):100108. <https://doi.org/10.1016/j.arct.2021.100108>
- Silva RN, Goulart CDL, Oliveira MR, Tacao GY, Back GD, Severin R, et al. Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation [published online ahead of print, 2021 Mar 4]. *Expert Rev Respir Med.* 2021;1-14. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1893169>
- Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1613-1620 <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>
- Reina-Gutiérrez S, Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Núñez de Arenas-Arroyo S, Fernández-Rodríguez R, Pozuelo-Carrascosa DP. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease, Including Coronavirus Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;S0003-9993(21)00326-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.035>
- Tozato C, Ferreira BFC, Dalavina JP, Molinari CV, Alves VLDS. Cardiopulmonary rehabilitation in post-COVID-19 patients: case series. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2021;33(1):167-171. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210018>
- Gautam AP, Arena R, Dixit S, Borghi-Silva A. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 pandemic era: The need for a revised approach. *Respirology.* 2020;25(12):1320-1322. <https://doi.org/10.1111/resp.13946>
- Goulart CDL, Silva RN, Oliveira MR, Guizilini S, Rocco IS, Mendez VMF, et al. Lifestyle and rehabilitation during the COVID-19 pandemic: guidance for health professionals and support for exercise and rehabilitation programs [published online ahead of print, 2021 Apr 28]. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;1-12. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1917994>
- Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002096. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>
- Panka GF, Oliveira MM, França DC, Parreira VF, Britto RR, Velloso M. Ventilatory and muscular assessment in healthy subjects during an activity of daily living with unsupported arm elevation. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(4):337-344. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010005000013>
- Marklund S, Bui KL, Nyberg A. Measuring and monitoring skeletal muscle function in COPD: current perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1825-1838. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178948>



## Opacidades em vidro fosco com preservação subpleural

Edson Marchiori<sup>1</sup> , Bruno Hochhegger<sup>2</sup> , Gláucia Zanetti<sup>1</sup> 

Homem, 63 anos, com queixas de dispneia progressiva e tosse seca há dois meses. Vinha em investigação ambulatorial de artrite. A TC do tórax mostrou opacidades em vidro fosco nas bases pulmonares, com preservação do parênquima pulmonar subpleural (Figura 1).

Opacidade em vidro fosco é um padrão frequentemente observado em TC do tórax, sendo provavelmente um dos padrões mais inespecíficos, podendo representar afecções agudas ou crônicas, alveolares ou intersticiais. Algumas vezes a distribuição das lesões no parênquima pulmonar pode orientar a lista de hipóteses diagnósticas. Assim, o edema pulmonar tende a ter uma distribuição medular, enquanto a pneumonia eosinofílica tende a se localizar na periferia dos pulmões. Achados tomográficos associados, como a presença de cistos pulmonares, nódulos, derrame pleural ou linfonodomegalias, podem auxiliar no diagnóstico.

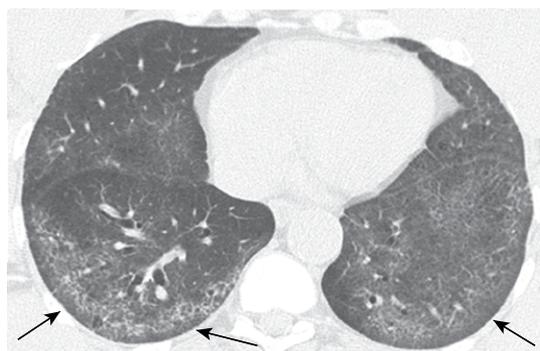
A correlação dos achados de imagem com dados clínicos e laboratoriais é fundamental para o diagnóstico. Informações clínicas básicas, como se a evolução é aguda ou crônica, se o paciente tem algum tipo de imunodeficiência, se tem queixas de febre, hemoptise

ou outros sintomas, se tem doenças preexistentes ou manifestações extrapulmonares da doença atual, se tem história de asma e/ou se tem/teve contato com antígenos (mofo, pássaros, etc.), fornecem subsídios para restringir as possibilidades diagnósticas. Também se torna importante a cuidadosa avaliação dos achados laboratoriais (alterações no hemograma, aumento de marcadores inflamatórios, presença de anticorpos específicos, etc.).

Nosso paciente apresentava uma distribuição bastante característica das opacidades em vidro fosco, predominando nas regiões basais bilaterais, preservando o parênquima subpleural. Esse achado tomográfico é altamente sugestivo de pneumonia intersticial não específica (PINE).<sup>(1,2)</sup>

A PINE é uma doença intersticial crônica, caracterizada por infiltração dos septos alveolares por inflamação e/ou fibrose. São descritas duas formas da doença; uma predominantemente inflamatória celular e outra fibrótica. A forma celular tem melhor prognóstico que a forma fibrótica. A PINE pode ser classificada como idiopática ou ser secundária a uma série de afecções pulmonares, como reação a drogas, doenças do colágeno e pneumonite por hipersensibilidade, dentre outras. Na patologia, ocorre infiltração homogênea dos septos alveolares por inflamação, fibrose ou ambas.<sup>(1,2)</sup> Os achados clínicos mais frequentes são dispneia progressiva e tosse seca de evolução crônica. À TC, o principal achado na forma celular são opacidades em vidro fosco simétricas, enquanto, na fase fibrótica, há superposição de reticulação e bronquiectasias/bronquiolectasias de tração. Pode ocorrer também faveolamento discreto. As lesões em geral predominam nas regiões inferiores e periféricas.<sup>(1,2)</sup> A preservação da região subpleural, conforme observada em nosso paciente, ocorre em cerca da metade dos casos.

A avaliação clínica e laboratorial do nosso paciente levou ao diagnóstico final de artrite reumatoide, e a biópsia pulmonar confirmou a suspeita de PINE.



**Figura 1.** TC do tórax com corte axial da região pulmonar inferior, mostrando opacidades em vidro fosco periféricas, com leve reticulação de permeio, preservando o parênquima pulmonar subpleural (setas).

### REFERÊNCIAS

1. Poletti V, Romagnoli M, Piciocchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):440-449. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325155>
2. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics.* 2009;29(1):73-87. <https://doi.org/10.1148/rg.291085096>



## Testes estatísticos não paramétricos: mocinho ou bandido?

María Teresa Politi<sup>1,2</sup>; Juliana Carvalho Ferreira<sup>1,3</sup>; Cecilia María Patino<sup>1,4</sup>

### CENÁRIO PRÁTICO

A chefe de uma UTI gostaria de avaliar se pacientes obesos admitidos por exacerbação de DPOC têm um tempo de permanência (TdP) hospitalar mais longo do que pacientes não obesos. Depois de recrutar 200 pacientes, ela descobriu que a distribuição do TdP é fortemente inclinada para a direita (Figura 1A). Se ela fizesse um teste de hipótese, seria apropriado usar um teste t para comparar o TdP de pacientes obesos e não obesos com exacerbação de DPOC?

### TESTES PARAMÉTRICOS VS. TESTES NÃO PARAMÉTRICOS EM ESTATÍSTICA

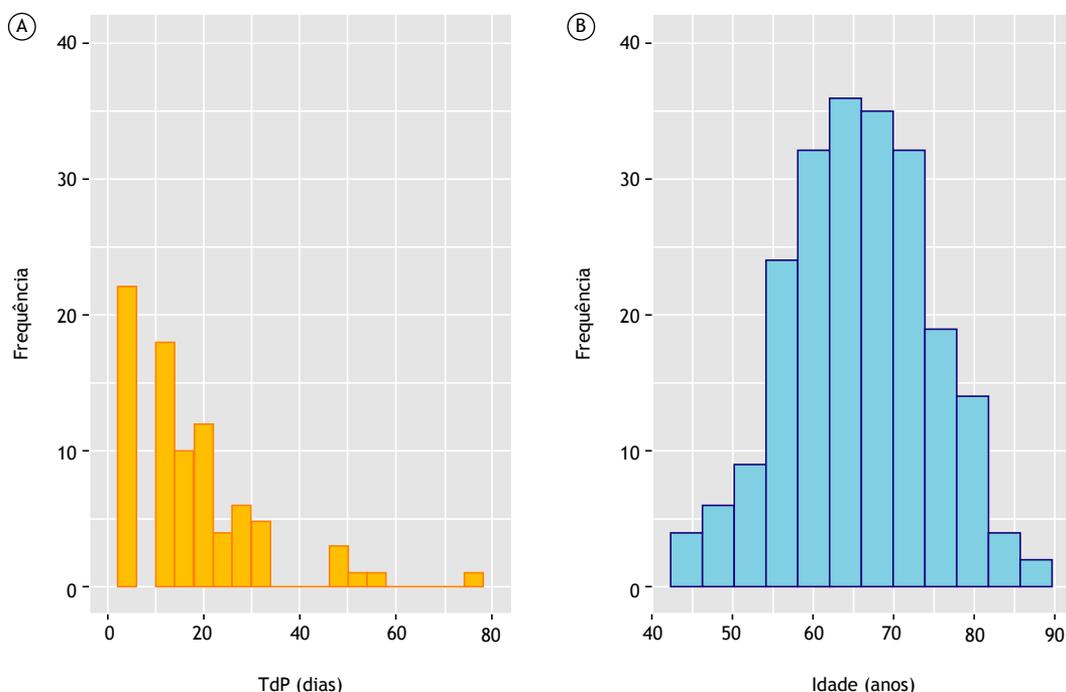
Testes paramétricos assumem que a distribuição dos dados é normal ou em forma de sino (Figura 1B) para testar as hipóteses. Por exemplo, o teste t é um teste paramétrico que assume que o desfecho de interesse tem

uma distribuição normal, que pode ser caracterizada por dois parâmetros<sup>(1)</sup>: a média e o desvio-padrão (Figura 1B).

Testes não paramétricos não exigem que os dados cumpram essa suposição de distribuição restritiva para a variável de desfecho. Portanto, eles são mais flexíveis e podem ser amplamente aplicados a várias distribuições diferentes. As técnicas não paramétricas usam *rank*<sup>(1)</sup> ao invés dos valores reais das observações. Por esse motivo, além de dados contínuos, podem ser usadas para analisar dados ordinais, para os quais os testes paramétricos costumam ser inadequados.<sup>(2)</sup>

Quais são as armadilhas? Se a variável de desfecho for normalmente distribuída e as exigências para o uso de testes paramétricos forem atendidas, as técnicas não paramétricas têm menor poder estatístico do que os testes paramétricos comparáveis.

Isso significa que os testes não paramétricos têm menos probabilidade de detectar um resultado estatisticamente significativo (ou seja, menos probabilidade de encontrar



**Figura 1.** Em A, tempo de internação (TdP) de pacientes hospitalizados por exacerbações de DPOC. Os dados claramente têm uma distribuição não normal e estão inclinados para a direita. Em B, distribuição etária do mesmo grupo de pacientes. Os dados estão normalmente distribuídos (N = 200 pacientes).

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research (MECOR) program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.  
2. Laboratorio de Estadística Aplicada a las Ciencias de la Salud — LEACS — Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.  
3. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.  
4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

um valor  $p < 0,05$  do que um teste paramétrico). Além disso, os testes paramétricos fornecem estimativas de parâmetros — no caso do teste t, a média e o desvio-padrão são os parâmetros calculados — e um intervalo de confiança para esses parâmetros. Por exemplo, em nosso cenário prático, se a diferença no TdP entre os grupos fosse analisada com um teste t, iríamos obter a diferença média amostral no TdP entre os grupos e o desvio-padrão dessa diferença no TdP. Finalmente, o intervalo de confiança de 95% da diferença média amostral poderia ser relatado para expressar a faixa de variação para a diferença média na população. Por outro lado, os testes não paramétricos não estimam parâmetros, como média, desvio-padrão ou intervalos de confiança. Eles calculam apenas um valor de  $p$ .<sup>(2)</sup>

### COMO ESCOLHER ENTRE TESTES PARAMÉTRICOS E NÃO PARAMÉTRICOS?

Quando o tamanho da amostra é grande, ou seja, superior a 100, testes paramétricos geralmente podem ser aplicados independentemente da distribuição da variável de desfecho. Isso se deve ao teorema do limite

central, que afirma que, se o tamanho da amostra for grande o suficiente, a distribuição de uma determinada variável é aproximadamente normal. Quanto mais a distribuição se afasta da normalidade, maior será o tamanho da amostra necessário para se aproximar da normalidade.

Quando o tamanho da amostra é pequeno e a distribuição da variável de desfecho é extremamente não normal, os testes não paramétricos são mais apropriados. Por exemplo, algumas variáveis são naturalmente assimétricas, como tempo de internação ou número de exacerbações de asma por ano. Nesses casos, variáveis extremamente assimétricas devem sempre ser analisadas com testes não paramétricos, mesmo com grandes tamanhos amostrais.<sup>(2)</sup>

Em nosso cenário prático, como a distribuição de TdP está fortemente desviada para a direita, a relação entre obesidade e TdP em pacientes hospitalizados por exacerbações de DPOC deve ser analisada com um teste não paramétrico (teste da soma de *ranks* de Wilcoxon ou teste de Mann-Whitney) em vez de um teste t.

---

### REFERÊNCIAS

1. Whitley E, Ball J. Statistics review 6: Nonparametric methods. Crit Care. 2002;6(6):509-513. <https://doi.org/10.1186/cc1820>
2. e Cessie S, Goeman JJ, Dekkers OM. Who is afraid of non-normal data? Choosing between parametric and non-parametric tests. Eur J Endocrinol. 2020;182(2):E1-E3. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0922>



# Perfusão dos músculos respiratórios extradiafragmáticos durante o exercício em pacientes com DPOC: impacto na dispneia

Zafeiris Louvaris<sup>1,2</sup>, Daniel Langer<sup>1,2</sup>, Ioannis Vogiatzis<sup>3</sup>

## CONTEXTO

Os avanços da tecnologia, como o uso da espectroscopia de infravermelho próximo para medição do fluxo sanguíneo local dos músculos respiratórios,<sup>(1)</sup> permitem investigar se as alterações na perfusão dos músculos respiratórios durante o exercício contribuem para o desenvolvimento de fadiga muscular respiratória e para o aumento associado da percepção de dispneia em pacientes com DPOC.

## HISTÓRICO DO CASO

Um homem de 62 anos de idade (IMC = 24,2 kg/m<sup>2</sup>), ex-fumante, foi diagnosticado com DPOC — VEF<sub>1</sub> = 56% do previsto; VEF<sub>1</sub>/CVF = 0,37; ventilação voluntária máxima = 55 L/min (45% do previsto); hiperinsuflação estática em repouso (capacidade inspiratória [CI] = 2,40 L [79% do previsto]); capacidade residual funcional = 6,44 L (187% do previsto); CI/CPT = 0,27; e VR/CPT = 0,47 — apresentando redução moderada da capacidade de difusão (DL<sub>CO</sub> = 46% do previsto); dispneia aos esforços (pontuação na escala modificada do *Medical Research Council* = 2); força muscular inspiratória preservada (PI<sub>máx</sub> = 108 cmH<sub>2</sub>O [97% do previsto]); redução da capacidade funcional (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos = 443 m [65% do previsto]); redução da capacidade de exercício de pico (medida durante teste de exercício cardiopulmonar: débito cardíaco = 10,2 L/min; VO<sub>2</sub> de pico = 1,26 L/min [59% do previsto]); e redução da taxa de trabalho (*work rate*) de pico (WR<sub>pico</sub> = 100 W [54% do previsto]). O paciente foi submetido a três diferentes sessões de exercício e apresentou uma combinação de falta de ar e desconforto em membros inferiores (combinação 50/50%); pontuações de dispneia e fadiga em membros inferiores na escala de Borg = 7), que foram relatados como principal motivo para a interrupção do exercício.

## PROCEDIMENTOS

O paciente realizou: i) teste de exercício de carga constante em cicloergômetro (CE), sustentado a 80% da WR<sub>pico</sub> (80 W) até o limite de tolerância (tempo de resistência em CE = 5 min e 30 s); ii) sessão de hiperpneia normocápnica (HN) sustentada por 5 min com ventilação minuto semelhante (ou seja, ~51 L/min) e padrão respiratório semelhante aos registrados durante o teste de exercício em CE (os músculos locomotores não competiram com os músculos respiratórios pelo fluxo sanguíneo disponível; ou seja, estímulo de resistência);

e iii) sessão de respiração com carga (RC) inspiratória por 5 min contra uma resistência externa de ~50% da PI<sub>máx</sub> (ou seja, 55 cmH<sub>2</sub>O; estímulo de força).<sup>(2,3)</sup>

## PANORAMA CLÍNICO

Durante o teste de exercício em CE, o paciente apresentou hiperinsuflação dinâmica (redução de 970 mL na CI em relação ao repouso) e relatou fadiga muito forte nos membros inferiores (pontuação na escala de Borg = 7). O trabalho dos músculos respiratórios foi maior durante a RC do que durante a HN e o exercício em CE (Figura 1A), o que resultou em maior ativação da caixa torácica e dos músculos do pescoço durante a inspiração para superar a carga externa adicional imposta ao sistema respiratório (Figura 1B). No entanto, o produto pressão-tempo da inspiração responsável pelo custo energético da respiração foi maior durante o exercício em CE e a HN do que durante a RC (158 e 165 cmH<sub>2</sub>O · s/min, respectivamente, vs. 49 cmH<sub>2</sub>O · s/min). O débito cardíaco aumentou em relação ao repouso (4,1 L/min) durante todas as sessões de exercício e foi maior durante o exercício em CE do que durante a HN e a RC (9,8 L/min vs. 5,9 e 4,9 L/min, respectivamente). Apesar do aumento de duas vezes no débito cardíaco durante o exercício em CE, a perfusão e oxigenação locais dos músculos escaleno, intercostal e abdominal foram menores durante a HN e a RC (Figuras 1C e 1D). Cabe ressaltar que o paciente relatou dispneia muito grave durante o exercício em CE e dispneia moderada durante a HN e a RC (Figura 1E).

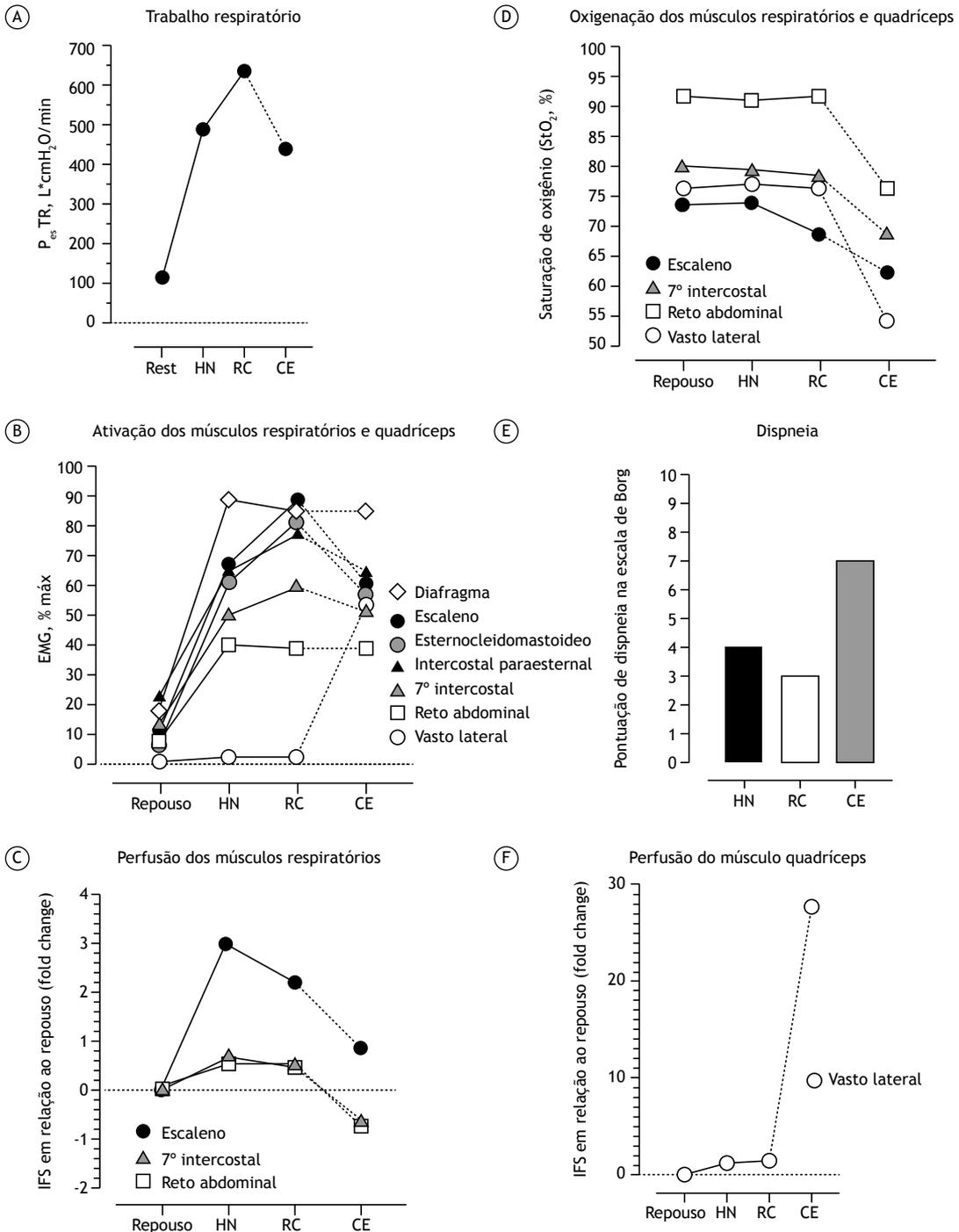
## DISCUSSÃO E MENSAGEM CLÍNICA

No todo, este caso ilustra que ocorre subperfusão dos músculos respiratórios extradiafragmáticos durante o exercício de corpo inteiro de alta intensidade. De fato, quando estímulos de resistência e força de alta intensidade são impostos aos músculos respiratórios durante a HN e a RC, respectivamente, e os músculos locomotores não competem com os músculos respiratórios pelo fluxo sanguíneo disponível, o débito cardíaco aumenta proporcionalmente ao custo energético da respiração, e a perfusão local dos músculos intercostal, escaleno e abdominal aumenta em relação ao repouso. Por outro lado, durante o exercício em CE, o paciente apresentou diminuição do suprimento energético dos músculos respiratórios (Figuras 1E e 1F), como indicado pela diminuição da perfusão e oxigenação dos músculos

1. Faculty of Movement and Rehabilitation Sciences, Department of Rehabilitation Sciences, Research Group for Rehabilitation in Internal Disorders, Respiratory Research Unit, KU Leuven, Belgium.

2. Department of Respiratory Diseases, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium.

3. Faculty of Health and Life Sciences, Department of Sport, Exercise, and Rehabilitation, Northumbria University Newcastle, Newcastle, United Kingdom.



**Figura 1.** Trabalho dos músculos respiratórios (A), ativação dos músculos respiratórios e quadríceps (B), perfusão dos músculos respiratórios (C), resposta de oxigenação dos músculos respiratórios e quadríceps (D), pontuação de dispneia na escala de Borg (E) e perfusão dos músculos locomotores (F) em um homem de 62 anos de idade com DPOC. As medições foram realizadas em repouso; durante a sessão de hiperpneia normocápnica (HN), representando um estímulo de resistência para os músculos respiratórios (ou seja, os músculos locomotores não competiram com os músculos respiratórios pelo fluxo sanguíneo disponível); durante a sessão de respiração com carga (RC), representando um estímulo de força para os músculos respiratórios; e durante o teste de exercício em cicloergômetro (CE).  $P_{es}$ : pressão esofágica; TR: trabalho respiratório; EMG: eletromiografia; IFS: índice de fluxo sanguíneo; e  $StO_2$ : saturação tecidual de oxigênio.

respiratórios extradiagrammáticos, enquanto o débito cardíaco foi duas vezes maior do que durante a HN e a RC. O ajuste insuficiente na disponibilidade de oxigênio

para os músculos respiratórios extradiaphragmáticos pode contribuir para o desenvolvimento de fadiga dos músculos respiratórios e aumento da percepção

de dispneia, levando à interrupção prematura do exercício.<sup>(4)</sup> Em apoio a esse mecanismo, foi demonstrado que melhoras na oxigenação dos músculos extradiaphragmáticos com o uso de heliox e/ou suplementação de oxigênio apresentam relação com menos dispneia durante o exercício em pacientes com DPOC.<sup>(5)</sup> Uma área de interesse específico para estudos futuros é investigar se intervenções específicas de reabilitação que documentadamente aumentam a capacidade dos músculos respiratórios (por exemplo,

treinamento muscular inspiratório)<sup>(6)</sup> também podem produzir melhoras na disponibilidade de energia dos músculos respiratórios e contribuir para a diminuição da percepção de dispneia durante o exercício de corpo inteiro em pacientes com DPOC.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ZL delineou o estudo e redigiu o manuscrito. Todos os autores leram, revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

---

### REFERÊNCIAS

1. Louvaris Z, Habazettl H, Wagner H, Zakynthinos S, Wagner P, Vogiatzis I. Near-infrared spectroscopy using indocyanine green dye for minimally invasive measurement of respiratory and leg muscle blood flow in patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(3):947-959. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00959.2017>
2. Rodrigues A, Louvaris Z, Dacha S, Janssens W, Pitta F, Vogiatzis I, et al. Differences in Respiratory Muscle Responses to Hyperpnea or Loaded Breathing in COPD. Differences in Respiratory Muscle Responses to Hyperpnea or Loaded Breathing in COPD. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(5):1126-1134. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002222>
3. Louvaris Z, Rodrigues A, Dacha S, Gojevic T, Janssens W, Vogiatzis I, et al. High-intensity exercise impairs extradiaphragmatic respiratory muscle perfusion in patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(2):325-341. 2021;130(2):325-341. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00659.2020>
4. Gagnon P, Bussi eres JS, Ribeiro F, Gagnon SL, Saey D, Gagn e N, et al. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):606-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0404OC>
5. Louvaris Z, Vogiatzis I, Habazettl H, Wagner H, Wagner PD, Zakynthinos S. Improvement in respiratory muscle O2 delivery is associated with less dyspnoea during exercise in COPD. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1308-1310. <https://doi.org/10.1111/crj.12663>
6. Charusisin N, Gosselink R, Decramer M, Demeyer H, McConnell A, Saey D, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax*. 2018;73(10):942-950. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211417>



# Desfechos clínicos de pacientes com fibrose cística e hemoptise tratada por meio de embolização arterial brônquica

Marília Amaral Peixoto da Silveira<sup>1,2</sup>, Patrícia Amaral Peixoto da Silveira<sup>3</sup>,  
Flávia Gabe Beltrami<sup>1,2</sup>, Leandro Armani Scaffaro<sup>4</sup>,  
Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>1,2</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
4. Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 3 novembro 2020.

Aprovado: 22 maio 2021.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** A hemoptise maciça é uma das complicações mais graves em pacientes com fibrose cística (FC). O objetivo deste estudo foi avaliar o período livre de hemoptise após a embolização arterial brônquica/não brônquica (EAB/não EAB) em pacientes com FC e investigar preditores de sangramento recorrente e mortalidade por qualquer causa.

**Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte de pacientes com FC com idade  $\geq 16$  anos submetidos a EAB/não EAB para o tratamento de hemoptise entre 2000 e 2017. **Resultados:** Foram analisados 39 episódios de hemoptise tratada por meio de EAB/não EAB em 17 pacientes com FC. A taxa de recidiva da hemoptise foi de 56,4%. Do total de pacientes, 3 (17,6%) permaneceram sem hemoptise durante o estudo, 2 (11,8%) foram submetidos a transplante de pulmão e 3 (17,6%) morreram. A mediana do período sem hemoptise foi de 17 meses. A mediana do período sem hemoptise foi maior em pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (31 meses; IC95%: 0,00-68,5) do que naqueles sem esse tipo de infecção (4 meses; IC95%: 1,8-6,2;  $p = 0,017$ ). No entanto, essa associação foi considerada fraca, e sua importância clínica foi considerada incerta em virtude do pequeno número de pacientes sem essa infecção.

**Conclusões:** A EAB parece ser eficaz no tratamento de hemoptise em pacientes com FC.

**Descritores:** Fibrose cística; Hemoptise; Artérias brônquicas; Embolização terapêutica.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva que afeta principalmente indivíduos brancos e predominantemente os pulmões ao comprometer a depuração mucociliar das vias aéreas.<sup>(1,2)</sup> Isso resulta em inflamação e infecção crônica e, conseqüentemente, em doença pulmonar obstrutiva progressiva, bronquiectasias e infecções respiratórias recorrentes.<sup>(3,4)</sup> Uma das complicações mais graves em pacientes com FC é a hemoptise maciça, presente em aproximadamente 4,1% dos pacientes com FC ao longo da vida, com média de incidência anual de quase 1%.<sup>(5)</sup> A embolização arterial brônquica (EAB) é o tratamento atualmente recomendado para pacientes com hemoptise maciça.<sup>(6)</sup>

A patogênese da hemoptise é multifatorial.<sup>(7)</sup> Inflamação crônica e hipóxia têm possíveis efeitos proliferativos na circulação brônquica.<sup>(8)</sup> As artérias se tornam tortuosas, aumentadas e friáveis, o que favorece o sangramento em direção às vias aéreas. Embora haja fatores de risco de hemoptise maciça, tais como idade avançada, comprometimento da função pulmonar e infecção crônica por *Staphylococcus aureus*, a doença costuma estar relacionada com infecção das vias aéreas e exacerbação pulmonar aguda.<sup>(5)</sup> As abordagens terapêuticas dependem do volume da hemoptise e do estado de saúde do

paciente. O manejo da hemoptise inclui tratamento médico conservador e EAB/não EAB; a cirurgia é a última opção de tratamento.<sup>(6)</sup>

A escolha do tratamento depende principalmente da gravidade e urgência das condições clínicas. Quanto à quantidade, a hemoptise pode ser mínima ( $< 5$  mL), leve a moderada (5-240 mL) ou maciça ( $> 240$  mL).<sup>(6)</sup> Outros autores consideram que a hemoptise é maciça quando o sangramento é  $> 240$  mL/dia ou  $> 100$  mL/dia durante vários dias.<sup>(5,9)</sup> Uma indicação inequívoca de embolização arterial é hemoptise maciça com instabilidade clínica. Além disso, pacientes que apresentam hemoptise maciça, tornam-se clinicamente estáveis e não mais tosse sangue devem sempre ser tratados por meio de EAB.<sup>(6)</sup> Mais recentemente, entretanto, a embolização de artérias brônquicas e não brônquicas tem sido recomendada em pacientes que apresentam volumes menores de hemoptise, capacidade pulmonar reduzida e dificuldade de manter a permeabilidade das vias aéreas.<sup>(10,11)</sup> Esse procedimento também é recomendado em pacientes com hemoptise recorrente quando a higiene brônquica, a fisioterapia respiratória e o estilo de vida estiverem prejudicados.<sup>(12,13)</sup> A broncoscopia não faz parte da abordagem de rotina antes do tratamento definitivo por meio de embolização. No entanto, a angiotomografia de tórax pode ser útil para propiciar um entendimento completo da anatomia

## Endereço para correspondência:

Paulo de Tarso Roth Dalcin. Rua Honório Silveira Dias, 1529/901, São João, CEP 90540-070, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: pdalcin@terra.com.br ou pdalcin@HCPA.edu.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Protocolo n. 180297-2018).

e locais de sangramento das artérias brônquicas e colaterais não brônquicas, tornando a embolização mais eficaz.<sup>(14)</sup>

A EAB para controlar a hemoptise foi descrita pela primeira vez por Remy et al., em 1974.<sup>(15)</sup> Desde então, várias publicações têm sugerido diferentes estratégias para o tratamento de hemoptise por meio de embolização, cujo objetivo principal é bloquear o fluxo sanguíneo proveniente da artéria causadora do sangramento. A taxa de sucesso no controle da hemoptise por meio de embolização tem aumentado nos últimos anos em virtude de melhorias nos materiais embólicos e na tecnologia dos cateteres.<sup>(16,17)</sup> A embolização arterial tem sido particularmente eficaz em pacientes com FC. Nesses pacientes, o controle imediato da hemoptise é alcançado em mais de 90% dos casos.<sup>(12,18)</sup> No entanto, sangramento recorrente é uma complicação bem conhecida da embolização arterial: 18% dos pacientes apresentam sangramento 30 dias depois do procedimento e 21% apresentam sangramento 1 ano depois do procedimento,<sup>(17)</sup> o que ilustra uma limitação dessa técnica no que tange a desfechos em médio e longo prazo.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o período livre de hemoptise após EAB/não EAB em pacientes com FC, bem como investigar preditores de sangramento recorrente e mortalidade por qualquer causa.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte de pacientes com FC com idade  $\geq 16$  anos admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre (RS), em virtude de hemoptise maciça ( $> 240$  mL/dia ou  $> 100$  mL/dia durante 3 ou mais dias) e submetidos a EAB/não EAB entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2017. O diagnóstico clínico de FC preencheu os critérios de consenso da *Cystic Fibrosis Foundation*.<sup>(19)</sup> Os dados foram obtidos por meio da análise dos prontuários eletrônicos dos pacientes.

Na data de entrada no estudo, foram coletados dados referentes às seguintes variáveis: sexo; etnia; idade; presença da mutação F508del; IMC; resultados espirométricos; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; uso de medicamentos inalatórios; uso de azitromicina; pressão sistólica da artéria pulmonar (estimada por ecocardiografia Doppler); transplante de fígado; presença de infecções bacterianas respiratórias crônicas, diabetes relacionado à FC, insuficiência pancreática, doença hepática, pneumotórax prévio, hemoptise prévia sem EAB e aspergilose broncopulmonar alérgica prévia. Os registros espirométricos foram obtidos junto à Unidade de Fisiologia Pulmonar do HCPA, e o VEF<sub>1</sub>, a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF foram expressos em litros e em porcentagens dos valores previstos para sexo, idade e estatura.<sup>(20)</sup> O tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial ativada e a contagem de plaquetas também foram coletados no momento do sangramento. Infecções bacterianas crônicas por

*Pseudomonas aeruginosa*, complexo *Burkholderia cepacia* ou *S. aureus* foram definidas pela presença de três ou mais isolados positivos dessas bactérias durante os 12 meses anteriores.

Todos os pacientes foram submetidos a EAB/não EAB realizada por um radiologista intervencionista para o tratamento da hemoptise. A técnica de Seldinger<sup>(21)</sup> foi usada para acesso vascular pela artéria femoral, seguida de cateterismo seletivo de artérias brônquicas. Nesse procedimento, um microcateter coaxial de 2,8 F foi usado para cateterismo superseletivo, e partículas de álcool polivinílico de 300-500  $\mu$  e 500-700  $\mu$  foram usadas para embolização superseletiva. Todos os vasos anormais que supriam a área de interesse foram embolizados se tecnicamente possível. Também foi abordado o suprimento colateral arterial sistêmico não brônquico das artérias intercostais, frênicas, mamárias internas e subclávias. O total de artérias específicas que receberam embolização foi analisado no prontuário médico eletrônico. Além disso, foram registrados diâmetros anormais das artérias brônquicas ( $\geq 4$  mm), circulação extrabrônquica anômala e embolização prévia, bem como complicações e efeitos adversos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (Protocolo n. 18-0297) e Plataforma Brasil (Protocolo n. 64430516.0.0000.5327) e foi realizado em conformidade com as normas internacionais e nacionais para a realização de estudos clínicos com seres humanos (Declaração de Helsinque e a regulamentação governamental brasileira–Plataforma Brasil). O consentimento livre e esclarecido foi dispensado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA em virtude do caráter retrospectivo do estudo. Os autores assinaram uma declaração de compromisso com a privacidade e proteção de dados pessoais.

## Análise estatística

Os dados coletados foram processados por intermédio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Foi realizada uma análise descritiva das características demográficas e outras variáveis de interesse. O método de Kaplan-Meier foi usado para traçar os intervalos sem sangramento e a sobrevida ao longo do tempo.

Os dados foram analisados a partir da data de inclusão do paciente (data de entrada no estudo), isto é, quando o paciente foi submetido a EAB pela primeira vez. Os desfechos foram avaliados até março de 2018, que foi a data de encerramento do estudo. Os pacientes que foram submetidos a transplante de pulmão ou que morreram durante o estudo foram censurados na data do evento.

A regressão de riscos proporcionais de Cox foi usada para identificar os fatores de risco de novos eventos de hemoptise maciça e para determinar a relação entre as características basais dos pacientes e os desfechos. Foram usados testes estatísticos bicaudais, e o nível de significância adotado foi de 5%. Com base em dois estudos anteriores que relataram taxas

de recidiva de 47% e 46%,<sup>(22,23)</sup> a amostra deveria incluir aproximadamente 41 casos em um intervalo de confiança de 95%.

**RESULTADOS**

Durante o estudo, houve 39 episódios de hemoptise com necessidade de EAB em 17 pacientes com FC. A Tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes por ocasião do primeiro evento de hemoptise que exigiu EAB. Todos os pacientes eram brancos. A média de idade foi de 25,0 ± 10,6 anos, e 9 pacientes (53%) eram do sexo feminino. A infecção bacteriana crônica por *P. aeruginosa* foi a mais prevalente (88%), seguida de infecção bacteriana crônica por *S. aureus* resistente a metilina (35%), *S. aureus* sensível a metilina (29%) e complexo *B. cepacia* (17%). As médias de CVF (% do previsto), VEF<sub>1</sub> (% do previsto) e VEF<sub>1</sub>/CVF foram de 56 ± 25%, 44 ± 25% e 64,0 ± 12,5, respectivamente. A média da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foi de 438 ± 123 m (Tabela 1).

Durante o estudo, 9 (53%) e 8 (47%) dos pacientes foram submetidos a EAB apenas uma vez e mais de uma vez, respectivamente (duas vezes, em 2 pacientes;

**Tabela 1.** Características dos pacientes por ocasião do primeiro episódio de hemoptise que exigiu embolização arterial brônquica (N = 17).<sup>a</sup>

| Variável                              | Pacientes     |
|---------------------------------------|---------------|
| Sexo                                  |               |
| Feminino                              | 9 (53%)       |
| Masculino                             | 8 (47%)       |
| Idade, anos                           | 25 ± 10,6     |
| Idade no momento do diagnóstico, anos | 2 [18]        |
| Etnia                                 |               |
| Branca                                | 17 (100%)     |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                | 20,0 ± 2,2    |
| Insuficiência pancreática             | 12 (70,6%)    |
| DRFC                                  | 2 (11,8%)     |
| Doença hepática                       | 4 (23%)       |
| Transplante de fígado                 | 1 (5,9%)      |
| Infecção respiratória crônica         |               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>         | 15 (88,2%)    |
| Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>  | 3 (17,6%)     |
| SASM                                  | 5 (29,4%)     |
| SARM                                  | 6 (35,3%)     |
| Função pulmonar                       |               |
| CVF, % do previsto                    | 56 ± 25       |
| VEF <sub>1</sub> , % do previsto      | 44 ± 25       |
| VEF <sub>1</sub> /CVF, %              | 64 ± 12,5     |
| DTC6, m                               | 438,8 ± 123,3 |
| PSAP, mmHg                            | 22 [13]       |

DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; SASM: *Staphylococcus aureus* sensível a metilina; SARM: *S. aureus* resistente a metilina; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar (estimada por ecocardiografia Doppler). <sup>a</sup>Os dados qualitativos estão expressos em forma de frequência absoluta (n) e relativa (%). Os dados quantitativos estão expressos em forma de média ± dp ou mediana e [IIQ].

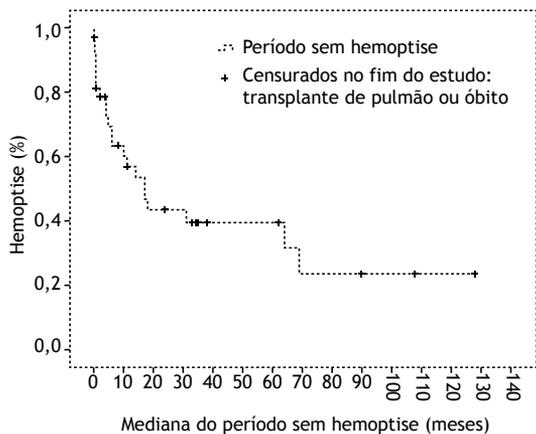
três vezes, em 2; quatro vezes, em 3; oito vezes, em 1). Não houve diferenças estatísticas entre os pacientes que necessitaram de um procedimento e aqueles que necessitaram de mais de um procedimento durante o estudo quanto ao sexo (p = 0,953), idade (p = 0,139), IMC (p = 0,414), VEF<sub>1</sub> em % do previsto (p = 0,391) e CVF em % do previsto (p = 0,366).

Dos 39 episódios de hemoptise que exigiram EAB, 4 (10,3%) e 6 (15,4%) foram censurados em virtude de transplante de pulmão e óbito, respectivamente. Não houve nenhum óbito por hemoptise. O período livre de hemoptise após cada procedimento foi determinado pela análise de Kaplan-Meier (mediana = 17 meses; média = 46 meses; Figura 1). Não houve recidiva imediata (< 24 h); entretanto, a maioria dos pacientes (72%) apresentou recidiva tardia (após 30 dias).

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise de regressão logística univariada do risco de novos episódios de hemoptise. A única variável que se relacionou estatisticamente com hemoptise recorrente foi infecção crônica por *P. aeruginosa* (razão de risco = 0,28; p = 0,028). Pacientes com infecção bacteriana crônica por *P. aeruginosa* tiveram um período mais longo sem hemoptise, com mediana de 31 meses (IC95%: 0,00-68,52) e média de 52 meses (IC95%: 31,15-74,25), em comparação com aqueles sem esse tipo de infecção (mediana = 4 meses; IC95%: 1,8-6,2; p = 0,017).

Ocorreram efeitos adversos após a embolização em 20% dos procedimentos. Desconforto torácico esteve presente após 6 procedimentos; febre esteve presente após 3 e dispneia esteve presente após 1. Não houve relatos de disfagia, doenças neurológicas ou complicações graves.

Broncoscopia flexível e irrigação endobrônquica com solução salina fria foram realizadas em 10 eventos de hemoptise (8 indivíduos), e foi inserido um cateter balão para bloqueio brônquico em apenas 1 evento antes da EAB. Foi realizada TC de tórax em 4 eventos



**Figura 1.** Análise de Kaplan-Meier do período sem hemoptise em pacientes com fibrose cística submetidos a embolização arterial brônquica. A mediana da sobrevida foi de 17 meses (IC95%: 8,1-25,9), e a média de sobrevida foi de 46,2 meses (IC95%: 26,8-65,6).

**Tabela 2.** Análise de regressão logística univariada de risco de um novo episódio de hemoptise.

| Variável  | $\beta$ | Wald  | p     | RR    | IC95%       |
|---|---------|-------|-------|-------|-------------|
| Sexo  | 0,28    | 0,42  | 0,517 | 1,33  | 0,55-3,18   |
| Idade, anos                                     | -0,06   | 2,65  | 0,103 | 0,94  | 0,87-1,01   |
| Idade no momento do diagnóstico, anos           | -0,05   | 1,65  | 0,199 | 0,94  | 0,86-1,03   |
| Mutação F508del                                 | 0,73    | 1,42  | 0,232 | 2,08  | 0,62-6,96   |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                          | -0,09   | 1,02  | 0,310 | 0,90  | 0,75-1,09   |
| Insuficiência pancreática                       | 1,22    | 2,62  | 0,105 | 3,93  | 0,77-14,85  |
| DRFC  | -0,57   | 0,59  | 0,440 | 0,56  | 0,13-2,42   |
| Pneumotórax prévio                              | 0,71    | 1,18  | 0,277 | 2,03  | 0,56-7,35   |
| Hemoptise prévia sem EAB                        | 0,49    | 0,75  | 0,386 | 1,63  | 0,53-5,00   |
| ABPA  | -0,55   | 0,55  | 0,458 | 0,57  | 0,13-2,48   |
| Doença hepática                                 | 0,25    | 0,26  | 0,606 | 1,28  | 0,49-3,31   |
| Transplante de fígado                           | -0,36   | 0,24  | 0,623 | 0,69  | 0,16-2,99   |
| Infecção respiratória crônica                   |         |       |       |       |             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                   | -1,26   | 4,80  | 0,028 | 0,28  | 0,09-0,87   |
| Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>            | 0,98    | 3,67  | 0,055 | 2,67  | 0,97-7,29   |
| SASM  | -0,43   | 0,68  | 0,407 | 0,64  | 0,23-1,80   |
| SARM  | 0,25    | 0,29  | 0,587 | 1,28  | 0,51-3,20   |
| Medicação                                       |         |       |       |       |             |
| Dornase alfa inalatória                         | -0,56   | 0,80  | 0,368 | 0,56  | 0,16-1,94   |
| Colistina inalatória                            | 0,26    | 0,32  | 0,567 | 1,30  | 0,52-3,24   |
| Tobramicina inalatória                          | 0,43    | 0,90  | 0,341 | 1,54  | 0,63-3,76   |
| Azitromicina                                    | 0,60    | 0,66  | 0,414 | 1,83  | 0,42-7,89   |
| Função pulmonar                                 |         |       |       |       |             |
| CVF, % do previsto                              | -0,02   | 3,36  | 0,067 | 0,98  | 0,95-1,00   |
| VEF <sub>1</sub> , % do previsto                | -0,02   | 3,35  | 0,067 | 0,97  | 0,957-1,000 |
| VEF <sub>1</sub> /CVF, %                        | -0,02   | 1,77  | 0,183 | 0,97  | 0,94-1,01   |
| DTC6, m   | -0,00   | 2,80  | 0,094 | 0,99  | 0,99-1,00   |
| PSAP, mmHg                                      | 0,01    | 0,67  | 0,412 | 1,01  | 0,97-1,06   |
| Contagem de plaquetas                           | 0,00    | 0,02  | 0,864 | 1,00  | 0,99-1,00   |
| INR   | 1,57    | 1,17  | 0,278 | 4,83  | 0,28-83,0   |
| Número de artérias embolizadas                  | -0,25   | 2,31  | 0,128 | 0,77  | 0,55-1,07   |
| EAB   | 0,75    | 0,53  | 0,464 | 2,12  | 0,28-16,05  |
| Não EAB   | -0,65   | 2,32  | 0,127 | 0,52  | 0,22-1,21   |
| Diâmetro anômalo da artéria brônquica (≥ 4 mm)  | 0,27    | 0,322 | 0,570 | 1,31  | 0,51-3,35   |
| Circulação extrabrônquica anômala               | -0,64   | 0,978 | 0,323 | 0,526 | 0,15-1,88   |
| Embolização prévia                              | -0,50   | 1,26  | 0,260 | 0,60  | 0,25-1,45   |
| Necessidade de mais de uma EAB durante o estudo | -0,51   | 1,26  | 0,260 | 0,60  | 0,25-1,45   |

RR: razão de risco; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; EAB: embolização arterial brônquica; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; SASM: *Staphylococcus aureus* sensível a metilicina; SARM: *S. aureus* resistente a metilicina; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; e INR: *international normalized ratio* (razão normalizada internacional).

de hemoptise (4 indivíduos) antes da EAB. Nenhum desses procedimentos apresentou relação estatística com os desfechos ( $p < 0,05$ ).

O ácido tranexâmico intravenoso foi usado como terapia adicional em 17 eventos de hemoptise (9 indivíduos). Nenhum paciente foi tratado com adrenalina nebulizada, terlipressina ou betabloqueadores.

## DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo de coorte avaliou pacientes com FC e hemoptise maciça submetidos a EAB/não

EAB em um hospital de referência no sul do Brasil. Dos 39 episódios de hemoptise que exigiram EAB/não EAB, 22 (56,4%) evoluíram para novos episódios de hemoptise maciça. A mediana do período livre de hemoptise após EAB/não EAB foi de 17 meses. Esse procedimento foi adotado pela primeira vez no HCPA em 2000. Desde então, tem desempenhado um papel importante no tratamento de hemoptise em pacientes com FC. A EAB/não EAB foi um tratamento eficaz, com controle imediato da hemoptise em todos os casos, já que não foram observados novos sangramentos nas primeiras 24 h. Além disso, à semelhança de estudos

anteriores, a taxa de recidiva em longo prazo foi de 56%. Barben et al.<sup>(21)</sup> relataram uma taxa de sucesso de 95% no controle imediato do sangramento em 38 casos, ao passo que outros estudos descreveram taxas de recidiva em longo prazo de 42-55%.<sup>(12,17,21-24)</sup>

Em um estudo retrospectivo de coorte de 14 anos, Vidal et al.<sup>(25)</sup> avaliaram 30 pacientes com FC e hemoptise maciça ou persistente que exigiu 42 sessões de embolização. No estudo em questão, 8 pacientes apresentaram recidiva e necessitaram de um novo procedimento de embolização. Destes, 4 apresentaram uma recidiva e 4 apresentaram duas. A média de tempo entre a primeira embolização e a recidiva foi de 27,8 meses (1-49 meses), e 38% apresentaram recidiva em até 5 anos após a embolização. Dos 30 pacientes, 8 (26,7%) morreram em virtude de insuficiência respiratória e 9 (30,0%) foram submetidos a transplante de pulmão. A taxa de insucesso naquele estudo foi comparativamente maior do que em nosso estudo, cujas taxas de mortalidade e transplante foram de 17,6% e 11,8%, respectivamente.

Em outro estudo retrospectivo em longo prazo, Barben et al.<sup>(26)</sup> investigaram 52 EAB em 28 pacientes com FC. Destes, 13 necessitaram de mais de uma EAB (taxa de reembolização = 46%). Dos 13 pacientes, 3, 1 e 2 necessitaram de 3, 4 e 5 EAB. A mediana do tempo entre a primeira e a segunda EAB foi de 4 meses. Os indivíduos que compuseram a amostra do estudo em questão eram mais jovens (média de idade = 15 anos) do que os do presente estudo (média de idade = 25 anos). No entanto, apesar da diferença de idade, esses pacientes apresentaram resultados semelhantes de função pulmonar. Os avanços da tecnologia e dos materiais usados para EAB podem, portanto, justificar o maior tempo sem hemoptise em nosso estudo.

Pathak et al.<sup>(27)</sup> avaliaram os desfechos em longo prazo da EAB para tratar diferentes doenças pulmonares. Em seu estudo, a FC foi a causa mais comum de hemoptise com necessidade de EAB. A taxa de recidiva foi de 50%, semelhante à de nosso estudo. A taxa de sobrevida em 10 anos foi de 85% em pacientes com FC submetidos ao procedimento. Não foram descritas nem a mediana nem a média de tempo sem hemoptise.

Flight et al.<sup>(24)</sup> descreveram 27 pacientes adultos com FC submetidos a 51 EAB para hemoptise maciça e submaciça durante um período de acompanhamento cuja mediana foi de 26 meses. Houve recidiva da hemoptise após 31 EAB (61%). A mortalidade após a primeira EAB foi de 3,9% aos 30 dias e de 14,8% aos 12 meses. Não foram identificados preditores significativos de mortalidade.

Martin et al.<sup>(17)</sup> estudaram 38 EAB para o tratamento de hemoptise em 28 pacientes adultos com FC e relataram os desfechos 30 dias, 1 ano e 3 anos depois do procedimento. As taxas de sucesso técnico (sem necessidade de nova embolização e mortalidade relacionada com a hemoptise) e clínico (sem necessidade de nova embolização e mortalidade por qualquer causa) foram de 89% e 82%, respectivamente, após

30 dias; de 86% e 79%, respectivamente, após 1 ano e de 82% e 75%, respectivamente, após 3 anos.

Quando avaliamos as características clínicas que poderiam prever a recidiva da hemoptise, observamos que a infecção crônica por *P. aeruginosa* foi a única variável que se correlacionou com períodos mais longos sem hemoptise, com um efeito protetor (mediana = 31 meses). No entanto, essa associação foi considerada fraca, e sua importância clínica foi considerada incerta em virtude do baixo número de pacientes no grupo sem esse tipo de infecção (apenas 2 pacientes). Estudos adicionais com um número maior de pacientes são necessários para esclarecer esse achado. Uma hipótese que poderia justificar essa associação seria o uso contínuo de antibióticos inalatórios por pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*, o qual reduz a colonização bacteriana das vias aéreas, controla a inflamação e melhora o prognóstico de recidiva da hemoptise. A infecção bacteriana respiratória (detectada pela bacteriologia do escarro) é frequentemente mencionada em estudos sobre EAB em pacientes com FC, pois *P. aeruginosa* ocorre em 56% dos casos. No entanto, até o momento, não houve estudos que correlacionassem essa infecção crônica das vias aéreas com a recidiva da hemoptise.<sup>(9,28,29)</sup>

Vidal et al.<sup>(25)</sup> observaram que o risco de recidiva de hemoptise foi maior em pacientes com um grande número de artérias colaterais. Faltam informações a respeito dos riscos de recidiva de hemoptise após a EAB. No presente estudo não se observou nenhuma correlação entre a prevalência de artérias desse tipo e sangramento recorrente.

Estudos anteriores<sup>(17,24,30)</sup> descreveram efeitos adversos graves após a EAB, incluindo mielite transversa, derrame vascular e paraplegia. No entanto, essas complicações raras não foram identificadas em nosso estudo. Novas tecnologias em cateteres, fios-guias e agentes embólicos provavelmente resultaram em melhorias na segurança da EAB. A prevalência de eventos adversos leves na literatura<sup>(17,25)</sup> varia de 5,2% a 50,9%, e o sintoma mais comum é dor torácica. Embora desconforto torácico, febre e dispneia tenham ocorrido em 20% dos casos no presente estudo, esses efeitos adversos foram facilmente controlados com medicação e, portanto, não comprometeram os desfechos clínicos.

O presente estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, foi realizado em um único centro médico com uma amostra relativamente pequena, o que limita seu poder estatístico. No entanto, deve-se notar que os estudos publicados sobre o assunto<sup>(10,15-18,23-26)</sup> também apresentam amostras pequenas. Em segundo lugar, o estudo teve um desenho retrospectivo, com dados obtidos a partir da análise de prontuários médicos, que provavelmente não são tão completos e precisos quanto os dados coletados em estudos prospectivos. Em terceiro lugar, os procedimentos de EAB não seguiram um protocolo rigoroso neste estudo retrospectivo.

Em suma, este estudo retrospectivo de coorte mostrou que a EAB foi um tratamento eficaz para hemoptise

imediate e em longo prazo em pacientes com FC. O controle foi alcançado em 24 h em 100% dos casos; a mediana do período sem hemoptise foi de 17 meses. O único preditor de sangramento recorrente após a EAB foi a infecção crônica por *P. aeruginosa*, mas essa associação foi considerada fraca, e sua importância clínica foi considerada incerta em virtude do pequeno número de pacientes.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MAPS: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito e

elaboração das tabelas; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final. PAPS e FGB: análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final. LAS: concepção e desenho do estudo; interpretação dos dados; redação do manuscrito e elaboração das figuras; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final. PTRD: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito e elaboração das figuras; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final.

### REFERÊNCIAS

- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon NO, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA [published correction appears in *Science* 1989 Sep 29;245(4925):1437]. *Science*. 1989;245(4922):1066-1073. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
- Skolnik K, Quon BS. Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-575. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13926.1>
- Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Jan;151(1):260]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):448-454. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.2.8049828>
- Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, Sommer CW, Liechti-Gallati S, Kraemer R, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):207-213. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.1.7912987>
- Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsev T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):729-738. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>
- Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):298-306. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC>
- Hurt K, Simmonds NJ. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(4):200-205. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.01.003>
- Stern RC, Wood RE, Boat TF, Matthews LW, Tucker AS, Doershuk CF. Treatment and prognosis of massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(5):825-828.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
- Hemoptysis in Israeli CF patients—prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J Cyst Fibros*. 2008;7(4):301-306. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.11.007>
- Antonelli M, Midulla F, Tancredi G, Salvatori FM, Bonci E, Cimino G, et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(3):796-801. <https://doi.org/10.1378/chest.121.3.796>
- Cohen AM, Doershuk CF, Stern RC. Bronchial artery embolization to control hemoptysis in cystic fibrosis. *Radiology*. 1990;175(2):401-405. <https://doi.org/10.1148/radiology.175.2.2326467>
- Andersen PE. Imaging and interventional radiological treatment of hemoptysis. *Acta Radiol*. 2006;47(8):780-792. <https://doi.org/10.1080/02841850600827577>
- Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics*. 2018;38(2):624-641. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170122>
- Rémy J, Voisin C, Dupuis C, Beguery P, Tonnel AB, Denies JL, et al. Treatment of hemoptysis by embolization of the systemic circulation [Article in French]. *Ann Radiol (Paris)*. 1974;17(1):5-16.
- Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(4):307-317. <https://doi.org/10.5152/dir.2017.16454>
- Martin LN, Higgins L, Mohabir P, Sze DY, Hofmann LV. Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis in Cystic Fibrosis Patients: A 17-Year Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(2):331-335. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.08.028>
- Fellows KE, Khaw KT, Schuster S, Shwachman H. Bronchial artery embolization in cystic fibrosis; technique and long-term results. *J Pediatr*. 1979;95(6):959-963. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80283-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80283-8)
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-595. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70344-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70344-0)
- 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>
- Barben J, Robertson D, Olinsky A, Ditchfield M. Bronchial artery embolization for hemoptysis in young patients with cystic fibrosis. *Radiology*. 2002;224(1):124-130. <https://doi.org/10.1148/radiol.2241010654>
- van den Heuvel MM, Els Z, Koegelenberg CF, Naidu KM, Bolliger CT, Diacon AH. Risk factors for recurrence of haemoptysis following bronchial artery embolisation for life-threatening haemoptysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):909-914.
- Bronchial arteriography and embolotherapy for hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1991;14(4):241-246. <https://doi.org/10.1007/BF02578470>
- Flight WG, Barry PJ, Bright-Thomas RJ, Butterfield S, Ashleigh R, Jones AM. Outcomes Following Bronchial Artery Embolisation for Haemoptysis in Cystic Fibrosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(8):1164-1168. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1626-0>
- Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y, Bommart S, Giroux MF, Oliva VL, et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(6):953-958. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000222822.82659.50>
- Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, Robertson CF, Robinson PJ, Olinsky A. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J Cyst Fibros*. 2003;2(3):105-111. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(03\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(03)00066-3)
- Pathak V, Stavas JM, Ford HJ, Austin CA, Aris RM. Long-term outcomes of the bronchial artery embolization are diagnosis dependent. *Lung India*. 2016;33(1):3-8. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.173059>
- Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>
- Häkanson E, Konstantinov IE, Fransson SG, Svedjeholm R. Management of life-threatening haemoptysis. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):291-295. <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.291>
- Ivanick MJ, Thorwarth W, Donohue J, Mandell V, Delany D, Jaques PF. Infarction of the left main-stem bronchus: a complication of bronchial artery embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(3):535-537. <https://doi.org/10.2214/ajr.141.3.535>



# Fatores solúveis de células-tronco mesenquimais (FS-CTM) como uma ferramenta potencial para reduzir a inflamação nos pulmões de doadores após choque hipovolêmico

Vinicius Luderer Dias<sup>1</sup>, Karina Andrighetti de Oliveira Braga<sup>1</sup>,  
Natalia Aparecida Nepomuceno<sup>1</sup>, Liliane Moreira Ruiz<sup>1</sup>,  
Juan David Ruiz Perez<sup>2</sup>, Aristides Tadeu Correia<sup>1</sup>,  
Luiz Carlos de Caires Junior<sup>3</sup>, Ernesto Goulart<sup>3</sup>, Mayana Zatz<sup>3</sup>,  
Paulo Manuel Pêgo-Fernandes<sup>1</sup>

1. Laboratório de Pesquisa em Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
3. Centro de Pesquisa do Genoma Humano e Células-Tronco, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

**Recebido:** 23 fevereiro 2021.  
**Aprovado:** 10 abril 2021.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** A escassez de pulmões viáveis ainda é um grande obstáculo para o transplante. As vítimas de trauma, que constituem potenciais doadores de pulmão, comumente apresentam choque hipovolêmico que acarreta inflamação e deterioração pulmonar e rejeição após o transplante. Buscando melhorar o enxerto pulmonar, testaram-se novas abordagens ao tratamento do doador. Este estudo foca o tratamento com células-tronco mesenquimais (CTMs) ou fatores solúveis produzidos pelas CTMs (FS-CTMs), usando um modelo com ratos para doadores de pulmão após choque hemorrágico. **Métodos:** Quarenta e oito ratos foram divididos em quatro grupos: Controle (n=12), animais sem indução de choque hipovolêmico; Choque (n=12), animais submetidos a choque hipovolêmico (pressão arterial média de 40 mmHg); CTM (n=12), animais submetidos a choque hipovolêmico e tratados com CTMs; e FS (n=12), animais submetidos a choque hipovolêmico e tratados com FS-CTMs. Os animais foram submetidos a um procedimento de choque hipovolêmico (40 mmHg) com 50 minutos de duração. Os animais tratados foram monitorados por 115 minutos. Realizamos análise histopatológica do tecido pulmonar e quantificação dos marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, iCAM e vCAM) no tecido pulmonar e leucócitos no sangue periférico (LSPs). **Resultados:** O choque hemorrágico resultou em taxas mais altas de LSPs e infiltrado de neutrófilos nos pulmões. Os animais do grupo FS apresentaram menor densidade de neutrófilos em comparação com os animais dos grupos Choque e CTM (p<0,001). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto aos níveis de citocinas no tecido pulmonar. **Conclusão:** Os pulmões dos ratos submetidos a choque hemorrágico e tratados com FS-CTM apresentaram inflamação reduzida indicada por uma diminuição do infiltrado de neutrófilos nos pulmões.

**Descritores:** Transplante pulmonar; Doadores de tecido; Choque hipovolêmico; Células mesenquimais; Inflamação.

## INTRODUÇÃO

O transplante pulmonar melhora a qualidade de vida e a sobrevivência de pacientes com doença pulmonar em fase terminal.<sup>(1)</sup> Apesar de todos os avanços alcançados no transplante pulmonar, o número de receptores em lista de espera não reduziu – pelo contrário, ele agora ultrapassa o número de órgãos disponíveis para doação.<sup>(2)</sup> Diversas estratégias têm sido propostas para aumentar o número de doadores efetivos, incluindo campanhas

públicas pró-doação, uso de doadores após parada circulatória, uso de doadores vivos, técnicas de perfusão pulmonar *ex vivo* e terapias celulares.<sup>(3-5)</sup>

A rejeição aguda do enxerto é comum após o transplante pulmonar e ocorre na metade dos receptores de transplante pulmonar após o transplante<sup>(6)</sup> através de mecanismos tais como inflamação e edema pulmonar.

As células-tronco mesenquimais (CTMs) têm sido estudadas como terapia celular para uma variedade de

### Endereço para correspondência:

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes. Laboratório de Pesquisa em Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Enéas Carvalho Aguiar, 44 – Bloco 01 Sala 25 Cerqueira César – Subsolo, Cep: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.  
Telefone: +55 11 2661-5039/2661-5922. E-mail: paulopego@incor.usp.br  
Apoio Financeiro: Nenhum.

doenças degenerativas e distúrbios imunológicos e inflamatórios.<sup>(7,8)</sup> Estudos com animais mostraram que as CTMs induzem a reparação de órgãos lesionados, diminuem a inflamação e têm uma ação imunomoduladora com efeitos protetores sobre as células através da liberação de fatores solúveis (FS-CTM) como citocinas anti-inflamatórias e fatores de crescimento.<sup>(9)</sup> Nossa hipótese é que o tratamento de doadores de pulmão com CTMs pode reduzir a inflamação do enxerto. Considerando sua natureza como produto final e ação imediata, os FS-CTM poderiam ser a alternativa para contribuir para um aumento no número de pulmões viáveis para transplante.

Este estudo enfoca o impacto do tratamento *in vivo* com CTMs e FS-CTM sobre a inflamação pulmonar em um modelo de doador de pulmão em ratos após choque hemorrágico.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética [Protocolo de pesquisa n.º 188/14]. Todos os animais foram tratados de acordo com os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e do Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, fornecido pelo Institute of Laboratory Animal Research e publicado pela National Academies Press, 8ª Edição, 2011.

Incluimos neste estudo 48 ratos machos adultos da linhagem Sprague Dawley com peso entre 250-350 g, que foram atribuídos aleatoriamente aos seguintes grupos experimentais: Controle (n=12) – animais submetidos a cateterização vascular sem indução de choque e tratamento; Choque (n=12) – animais submetidos a cateterização vascular, indução de choque hemorrágico e tratados com reposição de 25% do volume de sangue previamente extraído; CTM (n=12) – animais submetidos a cateterização vascular, indução de choque hemorrágico através da extração de sangue e tratamento com reposição de 25% do volume de sangue previamente extraído, seguido de infusão de CTMs via veia femoral; FS (n=12) – animais submetidos a cateterização vascular, indução de choque hemorrágico e tratamento com reposição de 25% do volume de sangue extraído, seguido de infusão de FS-CTM via veia femoral.

## Protocolo experimental

Os animais foram anestesiados com isoflurano a 5% em uma câmara de acrílico, pesados e imobilizados em uma mesa de preparação. Realizamos uma intubação orotraqueal usando um tubo adequado para animais de pequeno porte e iniciamos a ventilação mecânica usando um ventilador igualmente apropriado para animais pequenos (Harvard Apparatus, Modelo 683), com um volume corrente de 10 ml/kg e uma frequência de 80 ciclos por minuto. A anestesia foi mantida com o próprio isoflurano.

Todos os animais anestesiados foram dispostos sobre a mesa de operação. Realizada a depilação da região femoral direita, fizemos uma incisão seguida de dissecação dos vasos e canulação da artéria e veia femoral direita usando cateteres Tygon de longa permanência (Critchley, Austrália) com solução salina e heparina. Para a inserção dos cateteres na artéria e veia femoral, utilizamos um microscópio estereoscópico binocular com ampliação de 4,5X (Olympus, modelo SZ6145). O cateter da artéria femoral direita foi conectado a um monitor (Dixtal, DX2021, Brasil) para registrar a pressão arterial média (PAM). O cateter da veia femoral direita foi usado para induzir e manter o choque hemorrágico através da extração de sangue, além da reinfusão do sangue e administração de CTMs e FS-CTM.

O choque hemorrágico foi induzido pela extração de sangue da veia femoral direita com alíquotas sucessivas até que a PAM chegasse a 40 mmHg nos primeiros 10 minutos do experimento, como descrito por Nepomuceno et al.<sup>(10)</sup> Os ratos permaneceram em choque hemorrágico por 50 minutos, seja pela extração ou pela reinfusão do sangue em caso de alteração da PAM ( $\pm 5$  mmHg).

O grupo Controle foi monitorado durante todo o período experimental. Após o choque hemorrágico, os grupos CTM, FS e Choque foram submetidos a tratamento com reinfusão de 25% do sangue extraído. O grupo CTM recebeu infusão de CTMs a uma concentração de  $1 \times 10^7$  células em 1 ml de meio de cultura durante um período de 5 minutos. O grupo FS recebeu infusão de fatores solúveis em 1 ml de meio durante um período de 5 minutos. A PAM foi observada durante um período de 115 minutos (Figura 1).

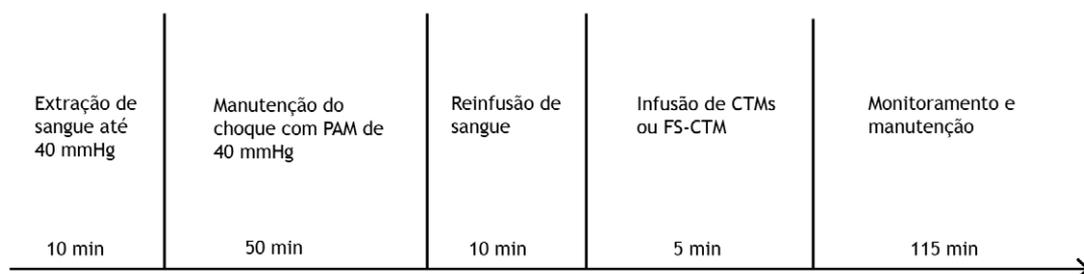


Figura 1. Linha do tempo do procedimento experimental.

### **Extração e preservação dos pulmões**

No final do experimento, realizamos a extração pulmonar através de uma laparotomia estendida em sentido cranial com ressecção do esterno e abertura radial do diafragma. O coração foi exposto e uma ventriculotomia direita foi realizada adjacente à artéria pulmonar. A veia cava inferior foi cortada e o ventrículo esquerdo foi seccionado longitudinalmente na ponta. A perfusão pulmonar anterógrada foi realizada com solução de preservação (Perfadex®, Vitrolife Göteborg, Suécia) usando uma cânula introduzida na artéria pulmonar através da ventriculotomia direita. A solução de preservação foi administrada por gravidade a partir de um reservatório posicionado 20 cm acima do coração com drenagem espontânea do efluente através da ventriculotomia esquerda. Terminada a infusão, a traqueia foi ligada com sutura abaixo da cânula e procedeu-se à extração pulmonar.

### **Isolamento e cultura de células-tronco mesenquimais**

Realizamos o isolamento e a cultura de CTMs de tecido adiposo de acordo com protocolos descritos na literatura pelo Centro de Pesquisa do Genoma Humano e Células-Tronco (HUG-CEL) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).<sup>(11)</sup> As células foram armazenadas a uma concentração de  $1 \times 10^7$  células em 1 ml do meio de cultura a ser aplicado como uma dose única em bolus. Esta concentração foi determinada em estudos anteriores do HUG-CEL da FMUSP.<sup>(12)</sup> Cultivamos as CTMs em meio sem soro (T225 a 80% de confluência) para obter os FS-CTM. Posteriormente, elas foram enxaguadas três vezes com 36 ml de PBS e cultivadas em 36 ml de meio de cultura DMEM/F12 sem soro ou antibióticos. Em seguida, incubamos as células durante oito horas, realizando em seguida três enxágues com 36 ml de PBS e adicionando subsequentemente 36 ml de DMEM/F12 sem soro ou antibióticos. Uma nova incubação foi realizada por 20 horas. Em seguida, realizamos a coleta do meio, contagem de células e centrifugação a  $300 \times g$  durante 5 minutos para remover os detritos. O sobrenadante foi coletado e o meio condicionado foi armazenado para uso. Os FS-CTM foram armazenados no meio a um volume de 1 ml para uso como dose única em bolus em cada animal do grupo indicado. A densidade celular inicial, concentração de proteínas e distribuição de tamanho das partículas não foram avaliadas porque estudos anteriores do HUG-CEL da FMUSP já haviam descrito estas características.<sup>(13)</sup>

### **Análise histológica**

Os lobos superiores dos pulmões direitos foram imersos em formalina tamponada a 10% para fixação. Após 24 horas, blocos de parafina foram preparados com as amostras, cortados em seções de 5  $\mu$ m e corados com hematoxilina-eosina. As análises foram realizadas em duplicata por dois pesquisadores treinados cegos aos grupos de estudo. As lâminas foram analisadas utilizando um microscópio Olympus CX22LED com um

retículo de pontos e retas. Para cada lâmina, avaliamos 15 campos de maior aumento do retículo contando os pontos que tocaram as áreas do parênquima pulmonar, assim como a contagem total de neutrófilos. Foi possível estimar a área parenquimatosa de cada animal examinado através da área do retículo pré-determinada, e a razão entre a contagem de neutrófilos e a área do parênquima forneceu a densidade de neutrófilos por micrômetro quadrado ( $\mu\text{m}^2$ ) de tecido pulmonar. Os valores foram então convertidos para centímetros quadrados ( $\text{cm}^2$ ) a fim de facilitar os cálculos.

### **Quantificação de leucócitos no sangue periférico**

Amostras de sangue periférico (20  $\mu$ l) foram coletadas da cauda dos ratos no início do protocolo imediatamente antes da indução do choque hemorrágico, bem como no final, pouco antes da extração pulmonar. Estas amostras foram analisadas através da contagem total de neutrófilos na câmara de Neubauer.

### **Análise de citocinas no tecido pulmonar**

Preparamos a proteína total dos tecidos dos animais adicionando tampão de lise RIPA (RIPA Lysis Buffer, 10x - MERK#20-188) a uma proporção de 0,4 ml por 0,1 g de tecido. Um total de 10  $\mu$ l de mistura de inibidores de protease (Protease Inhibitor Cocktail Set I - MERK#53131) foi adicionado para cada 1 ml do tampão RIPA diluído. A mistura foi então homogeneizada em gelo usando um homogeneizador (Fisherbrand™ Pellet Pestles™) e o homogeneizado foi transferido para um tubo de Eppendorf de 2 ml. Incubamos o material em gelo por 10 minutos e centrifugamos a  $10.000 \times g$  a  $4^\circ \text{C}$  por 10 minutos. O sobrenadante foi coletado e transferido para um novo tubo de Eppendorf. As proteínas totais foram quantificadas em cada amostra e normalizadas ao valor obtido no ensaio (Kit BCA protein assay MERK #71285).

Em seguida, enviamos o material para análise multiplex das citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-10 de acordo com a metodologia xMap (Luminex™ xMAP - Kit Cat. #RECYTMAG-65K-04 (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ), Millipore, St. Charles, MO, EUA).

### **Análise estatística**

Realizamos análises descritivas de dados quantitativos, médias e respectivos desvios padrão (DP). Os dados sem distribuição normal são apresentados utilizando medianas e faixas interquartis IQ (25-75%). As suposições da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliadas usando o teste de Shapiro-Wilk e o teste de Levene, respectivamente.

Para a análise de dois fatores (Grupo e Tempo), aplicamos uma ANOVA de medidas repetidas de duas vias para um único fator (Tempo), enquanto a ANOVA foi usada para avaliar as variáveis normalmente distribuídas. Nos casos em que foi necessário realizar comparações múltiplas de médias, utilizamos o teste de Bonferroni.

Aplicamos o teste Kruskal-Wallis para variáveis não distribuídas normalmente e o teste de Dunn quando comparações múltiplas foram necessárias. Todas as análises inferenciais consideraram um  $\alpha$  de 0,05. As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram realizadas no software SPSS versão 21 (SPSS 21.0 para Windows).

## RESULTADOS

Os grupos Choque, FS e CTM foram submetidos a choque hemorrágico de 0 a 10 minutos, apresentando uma diminuição da PAM, como esperado ( $p < 0,001$ ). Durante o período de manutenção do choque hemorrágico (10 a 60 minutos), estes grupos permaneceram com PAM mais baixa do que a do grupo Controle, e suas médias permaneceram próximas às do delineamento do estudo. Após a substituição do sangue (70 minutos), a pressão arterial dos grupos Choque, FS e CTM subiu. Entretanto, os valores de pressão permaneceram mais baixos em comparação aos do grupo Controle ( $p < 0,05$ ) e não foram observadas diferenças significativas ( $p > 0,10$ ) (Figura 2).

Os grupos submetidos ao choque hemorrágico, com ou sem tratamento, apresentaram mais leucócitos periféricos no final do experimento em relação aos dados da linha de base ( $p < 0,001$ ). O mesmo aumento não foi observado entre a linha de base e os dados finais do grupo Controle ( $p = 0,805$ ), como mostra a Figura 3a.

Não houve diferença estatisticamente significativa da contagem inicial de leucócitos entre os diferentes grupos do estudo e o grupo Controle, como esperado ( $p = 0,33$ ). Entretanto, observou-se um aumento significativo de leucócitos circulantes após o choque hemorrágico nos grupos Choque, FS e CTM em comparação com o grupo Controle ( $p = 0,002$ ) (Figura 3b).

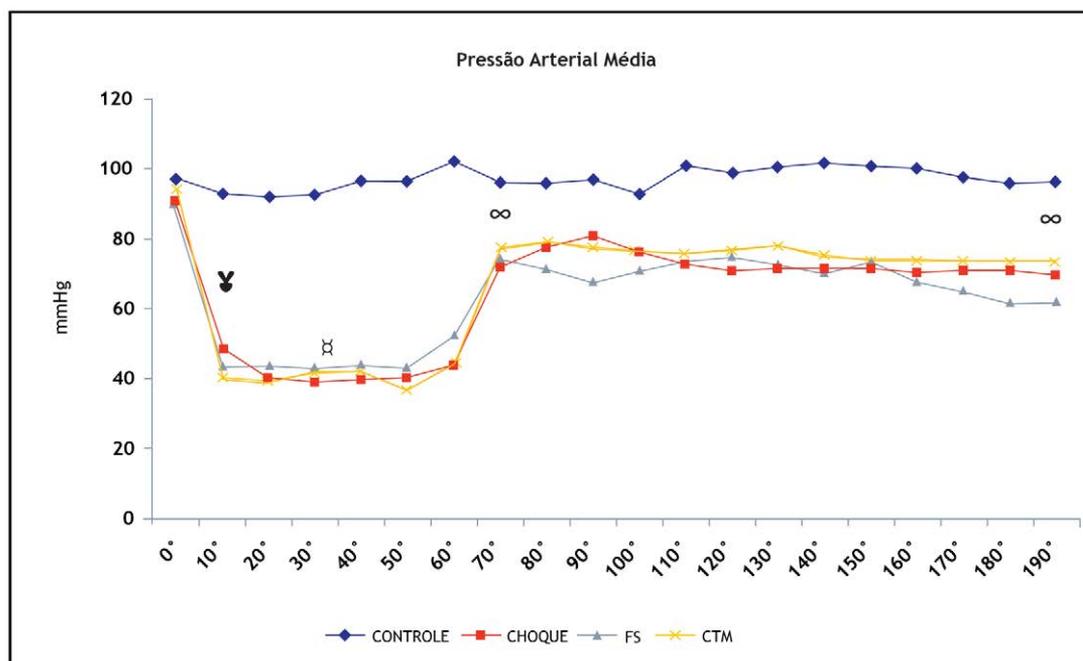
A histologia pulmonar mostrou uma diferença estatisticamente significativa na densidade de neutrófilos entre os grupos ( $p < 0,001$ ). O grupo CTM apresentou a maior densidade de neutrófilos ( $180,77$  neutrófilos/ $\text{cm}^2$ ) entre todos os grupos, ao passo que o grupo FS apresentou a menor densidade dessas células ( $40,38$  neutrófilos/ $\text{cm}^2$ ) (Figura 4).

Comparando os grupos Choque e FS, observamos uma diferença significativa entre suas densidades de neutrófilos ( $172,52$  neutrófilos/ $\text{cm}^2$  e  $40,38$  neutrófilos/ $\text{cm}^2$ , respectivamente,  $p < 0,001$ ). Por outro lado, diferenças significativas não foram observadas entre os grupos Choque e CTM.

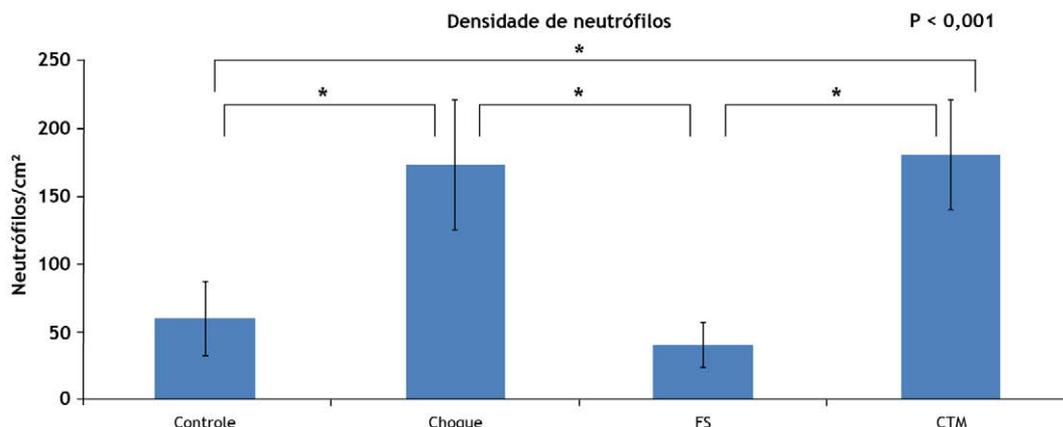
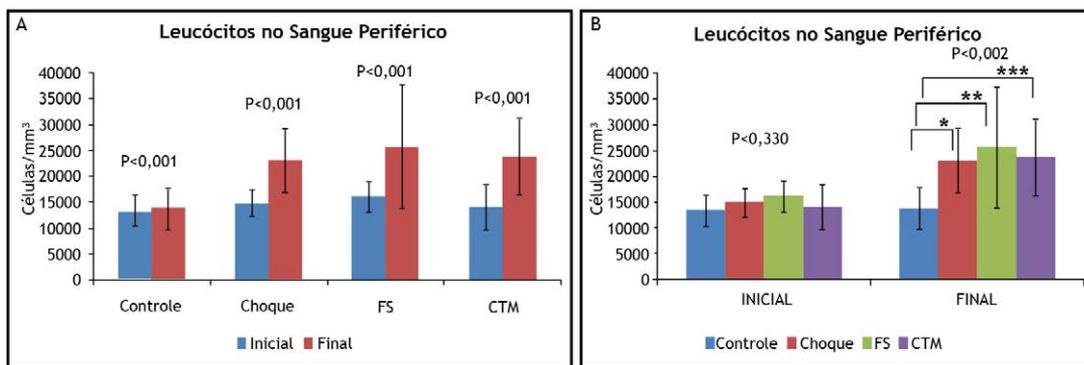
As análises de citocinas no tecido pulmonar não mostraram diferença significativa nas comparações dos grupos quanto a TNF- $\alpha$  ( $p = 0,21$ ), IL-6 ( $p = 0,21$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,58$ ).

## DISCUSSÃO

No âmbito do transplante pulmonar, a escassez de doadores de pulmão é um dos principais obstáculos e provoca o acúmulo de pacientes nas listas de espera.



**Figura 2.** Pressão arterial média *in vivo*. Uma diferença estatisticamente significativa foi observada nos grupos submetidos a choque hemorrágico (Choque, FS e CTM) em comparação com a linha de base ( $\text{¥} p < 0,001$ ). Durante a manutenção do choque hemorrágico, uma diferença significativa foi observada entre os grupos Choque, FS e CTM em comparação com o grupo Controle ( $\text{×} p < 0,001$ ). Ao fim de 70 minutos e aos 190 minutos, os grupos Choque, FS e CTM apresentaram uma diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo Controle ( $\text{⦿} p < 0,05$ ).



Devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas, as terapias celulares representam atualmente uma nova abordagem terapêutica neste contexto.<sup>(14,15)</sup> Estudos pré-clínicos demonstraram melhorias após a administração de CTMs contra várias doenças pulmonares, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do desconforto respiratório agudo e fibrose pulmonar idiopática.<sup>(16)</sup> Neste estudo, animais foram submetidos a lesão pulmonar por indução de choque hemorrágico e tratados com infusão venosa de CTMs humanas. Os efeitos de proteção pulmonar podem estar relacionados à angiogênese e efeitos anti-inflamatórios.<sup>(17-22)</sup>

Nosso estudo utilizou um modelo de choque hemorrágico controlado previamente descrito na literatura.<sup>(10,23,24)</sup> Nossos resultados demonstraram a eficácia da redução e manutenção dos níveis de pressão durante o período de choque nos grupos Choque, CTM e FS. Os níveis de

leucócitos circulantes quantificados antes do choque foram inferiores aos quantificados após o início do choque hemorrágico. Além disso, este modelo de choque mostrou um aumento no infiltrado neutrófilico no pulmão em relação ao grupo Controle. Como esperado, nossos resultados demonstraram que o choque atua como um desencadeador do processo inflamatório. Em contraste, os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-10 no tecido pulmonar não foram significativamente diferentes daqueles encontrados no grupo Controle.

Após a substituição do sangue e intervenção nos grupos de tratamento, monitoramos os ratos por 115 minutos e extraímos o bloco coração-pulmão no final do experimento. Este procedimento tinha como objetivo simular uma situação clínica de recuperação de múltiplos órgãos de um doador após a notificação de morte encefálica. De Oliveira et al.<sup>(25)</sup> relataram uma meia-vida de citocinas inflamatórias com variação

entre 6 minutos e 4 horas. Em um estudo utilizando um modelo de choque hemorrágico em ratos, Pati et al.<sup>(17)</sup> também coletaram amostras para avaliar citocinas inflamatórias após 2 horas. Em estudos anteriores, os autores identificaram que grandes mudanças nas citocinas inflamatórias ocorreram entre 1 e 4 horas após o choque.<sup>(26)</sup>

A concentração de CTMs utilizada em nosso estudo foi de  $1 \times 10^7$  células diluídas em meio padrão em uma única dose. A concentração de células usadas em terapia celular com CTMs ainda é uma questão controversa e não há consenso entre as publicações sobre o assunto. Outros estudos mostraram um efeito positivo em concentrações de  $2,5 \times 10^5$  a  $9 \times 10^7$ , embora melhores resultados não estivessem necessariamente relacionados a uma maior concentração de células.<sup>(27-30)</sup> Watanabe et al.<sup>(19)</sup> usaram uma concentração de  $5 \times 10^6$  células para tratar isquemia e lesão de reperfusão em um modelo de transplante pulmonar em ratos. Outros autores também utilizaram a mesma concentração de células em terapias respiratórias.<sup>(31,32)</sup> Sendo assim, a concentração ideal de CTMs ainda não é estabelecida.

A via de administração intravenosa está bem estabelecida na literatura e vários estudos demonstraram que o pulmão atua como um órgão "filtro" responsável pela retenção da maioria das células infundidas devido ao diâmetro reduzido da rede pulmonar de capilares em relação ao tamanho das células-tronco. A via endobrônquica também é eficaz e pode ser uma boa opção para um tipo de estudo como o presente.<sup>(33-35)</sup> Um estudo recente comparou a via intravenosa à intrabrônquica e mostrou uma vantagem associada à retenção significativa de CTMs pela via intravenosa em pulmões lesionados submetidos a perfusão *ex vivo*.<sup>(36)</sup> Outros estudos também mostraram que a infusão de CTMs é segura e bem tolerada e não provocou eventos adversos significativos.<sup>(37)</sup>

Embora o choque hemorrágico promova o aumento de infiltrado neutrofílico nos pulmões, o tratamento com CTMs não demonstrou eficácia na inibição desse efeito. No entanto, observamos que o grupo FS não apresentou infiltrado neutrofílico no pulmão, o que interpretamos como resultado do curto período de observação, que foi insuficiente para as células mesenquimais se estabelecerem nos pulmões e liberarem os fatores solúveis.

Os mecanismos de ação das CTMs e suas ações imunomoduladoras não são totalmente conhecidas. As CTMs parecem exercer seus efeitos através de múltiplos mecanismos – alguns dependem de interações celulares, enquanto outros dependem de interações parácrinas, que resultam tanto de produtos solúveis secretados quanto de microvesículas ou exossomos derivados de células. Pati et al.<sup>(17)</sup> utilizaram um modelo de choque hemorrágico semelhante ao do nosso estudo e trataram os animais com solução de ringer com lactato combinada com CTMs. Entretanto, o período pós-tratamento foi muito mais longo do que o nosso, e os animais foram avaliados 96 horas após o tratamento. Os autores observaram que o tratamento

com CTMs reduziu a expressão do CD8+, um marcador específico de neutrófilos. Chimenti et al.<sup>(38)</sup> também demonstraram o potencial do pré-tratamento com CTMs seguido de ventilação a alto volume. O pré-tratamento com CTMs reduziu o conteúdo de fluido nos pulmões e melhorou o escore da histologia pulmonar. Os níveis de neutrófilos, proteína inflamatória de macrófagos-2 e IL-1 $\beta$  também reduziram consideravelmente. O tratamento *ex vivo* de suínos com CTMs também não mostrou nenhuma alteração no nível de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-10.<sup>(36)</sup> Estratégias para aumentar ainda mais a eficácia das CTMs, como a superexpressão de moléculas anti-inflamatórias ou pró-reparo, também foram investigadas.<sup>(39)</sup>

A titulação de citocinas inflamatórias no tecido usado em nosso estudo não foi significativamente diferente. Pati et al.<sup>(17)</sup> obtiveram resultados semelhantes e não encontraram diferenças significativas com este tipo de análise.

Fatores que poderiam justificar a presença de infiltrado inflamatório significativo no sangue periférico e redução do infiltrado neutrofílico no tecido pulmonar, como observado em nosso estudo, podem ser encontrados em um estudo de Stone et al.,<sup>(40)</sup> que descobriram que a migração transendotelial de neutrófilos para células endoteliais pulmonares pode ser efetivamente bloqueada pelos FS-CTM, protegendo a integridade da barreira endotelial contra edema.

Nosso estudo tem limitações. Fatores como a ausência de literatura focada na quantidade ideal de células necessárias, assim como o tempo ideal de observação após a infusão de CTMs e FS-CTM, podem ter influenciado os resultados. O tempo mínimo de monitoramento dos animais e os períodos prolongados de manutenção do choque hemorrágico resultaram em alta mortalidade.

Com base no valor da densidade neutrofílica encontrada no pulmão, concluímos que a infusão de FS-CTM pode reduzir os níveis de inflamação local nos pulmões de ratos com choque hemorrágico. Acreditamos que essa poderia ser uma opção melhor do que as CTMs devido à sua ação imediata, o que demanda menos tempo de tratamento e impede que o processo de inflamação continue evoluindo.

É essencial realizar mais estudos para alcançar um melhor entendimento sobre a ação, cinética e dinâmica das CTMs e sobre como utilizá-las. O tempo de exposição a essas células pode ser um fator determinante neste âmbito. A terapia celular com CTMs e FS-CTM é um campo promissor no transplante pulmonar e tem o potencial de contribuir para a melhoria dos resultados desse procedimento através da melhoria do status do doador e da redução da rejeição pós-transplante.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

VLD é o autor principal e participou de todas as fases do projeto. KAOB participou de todas as fases do projeto, contribuiu substancialmente com o manuscrito, leu e aprovou a versão final do manuscrito. NAN participou de

todas as fases do projeto e contribuiu substancialmente com o manuscrito. LMR participou de todas as fases do projeto. O JDRP contribuiu com algumas fases do projeto. ATC foi responsável por todas as análises estatísticas e confeccionou as Figuras para o projeto. LCCJ foi responsável pelo cultivo e fornecimento das células-tronco mesenquimais e seus fatores solúveis. EG foi responsável pelo cultivo e fornecimento de

células-tronco mesenquimais e seus fatores solúveis e escreveu a metodologia relacionada às células-tronco mesenquimais. MZ foi responsável pelo cultivo e fornecimento de células-tronco mesenquimais e seus fatores solúveis e escreveu a metodologia relacionada às células-tronco mesenquimais. PMPF foi o principal orientador do estudo e leu e aprovou a versão final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1170-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>. PMID:27772669.
- Skogeland U, de Monestrol I, Godskesen TE. Experiences of individuals awaiting lung transplantation. *Respir Care.* 2018;63(12):1535-40. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.06401>. PMID:30467225.
- Del Sorbo L, Parotto M, Slutsky AS. Increasing the number of lungs available for transplantation. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(8):942-53. PMID:24280815.
- Cypel M, Yeung JC, Keshavjee S. Novel approaches to expanding the lung donor pool: donation after cardiac death and ex vivo conditioning. *Clin Chest Med.* 2011;32(2):233-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.02.003>. PMID:21511086.
- Mariani AW, Pêgo-Fernandes PM, Abdalla LG, Jatene FB. Recondicionamento pulmonar ex vivo: uma nova era para o transplante pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):776-85. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600015>. PMID:23288125.
- Royer PJ, Olivera-Botello G, Koutsokera A, Aubert JD, Bernasconi E, Tissot A, et al. Chronic lung allograft dysfunction: a systematic review of mechanisms. *Transplantation.* 2016;100(9):1803-14. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001215>. PMID:27257997.
- Lee CY, Kang JY, Lim S, Ham O, Chang W, Jang DH. Hypoxic conditioned medium from mesenchymal stem cells promotes lymphangiogenesis by regulation of mitochondrial-related proteins. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):38. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-016-0296-1>. PMID:26968383.
- Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, Popp FC, Geissler EK, Schlitt HJ, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol.* 2012;3:297. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00297>. PMID:23056000.
- Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, Vadivel A, Alphonse RS, Rey-Parra GJ, et al. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: *in vivo* evidence for stem cell paracrine action. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(11):L967-77. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00144.2011>. PMID:23023971.
- Nepomuceno NA, de Oliveira-Braga KA, Ruiz LM, Correia AT, Silva Pato EZ, da Silva LF, et al. Effect of hypertonic saline in the pretreatment of lung donors with hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 2018;225:181-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2017.12.041>. PMID:29605030.
- Assoni AF, Coatti GC, Gomes JPA, Pelatti MV, Zatz M. Adipose-derived mesenchymal stromal cells. In: Ulrich HNP, editor. *Working with stem cells.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 37-55. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-30582-0\\_3](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-30582-0_3).
- Zucconi E, Vieira NM, Bueno CR Jr, Secco M, Jazedje T, Costa Valadares M, et al. Preclinical studies with umbilical cord mesenchymal stromal cells in different animal models for muscular dystrophy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:715251. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/715251>. PMID:21785565.
- Assoni A, Coatti G, Valadares MC, Beccari M, Gomes J, Pelatti M, et al. Different donors mesenchymal stromal cells secretomes reveal heterogeneous profile of relevance for therapeutic use. *Stem Cells Dev.* 2017;26(3):206-14. <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2016.0218>. PMID:27762666.
- Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell.* 2013;13(4):392-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2013.09.006>. PMID:24094322.
- Shi Y, Hu G, Su J, Li W, Chen O, Shou P, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res.* 2010;20(5):510-8. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2010.44>. PMID:20368733.
- Geiger S, Hirsch D, Hermann FG. Cell therapy for lung disease. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144):170044. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0044-2017>. PMID:28659506.
- Pati S, Gerber MH, Menge TD, Wataha KA, Zhao Y, Baumgartner JA, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. *PLoS One.* 2011;6(9):e25171. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025171>. PMID:21980392.
- Huang ZW, Liu N, Li D, Zhang HY, Wang Y, Liu Y, et al. Angiopietin-1 modified human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Yonsei Med J.* 2017;58(1):206-16. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2017.58.1.206>. PMID:27873515.
- Watanabe T, Hoshikawa Y, Ishibashi N, Suzuki H, Notsuda H, Watanabe Y, et al. Mesenchymal stem cells attenuate ischemia-reperfusion injury after prolonged cold ischemia in a mouse model of lung transplantation: a preliminary study. *Surg Today.* 2017;47(4):425-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-016-1391-8>. PMID:27484066.
- Lee JW, Fang X, Gupta N, Serikov V, Matthey MA. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(38):16357-62. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0907996106>. PMID:19721001.
- Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthey MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol.* 2007;179(3):1855-63. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1855>. PMID:17641052.
- Martens A, Ordies S, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vos R, Van Raemdonck DE, et al. Immunoregulatory effects of multipotent adult progenitor cells in a porcine ex vivo lung perfusion model. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):159. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0603-5>. PMID:28676074.
- Hirano ES, Mantovani M, Morandin RC, Fontelles MJ. Modelo experimental de choque hemorrágico. *Acta Cir Bras.* 2003;18(5):465-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502003000500013>.
- Vincenzi R, Cepeda LA, Pirani WM, Sannomyia P, Rocha-E-Silva M, Cruz RJ Jr. Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. *Am J Surg.* 2009;198(3):407-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.01.017>. PMID:19520355.
- Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Rev Bras Anestesiol.* 2011;61(2):260-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>.
- Pati S, Khakoo AY, Zhao J, Jimenez F, Gerber MH, Harting M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit vascular permeability by modulating vascular endothelial cadherin/ $\beta$ -catenin signaling. *Stem Cells Dev.* 2011;20(1):89-101. <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2010.0013>. PMID:20446815.
- Gore AV, Bible LE, Livingston DH, Mohr AM, Sifri ZC. Mesenchymal stem cells enhance lung recovery after injury, shock, and chronic stress. *Surgery.* 2016;159(5):1430-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.12.006>. PMID:26830071.
- Le Blanc K, Frasson F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008;371(9624):1579-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60690-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60690-X). PMID:18468541.
- Zhu YG, Feng XM, Abbott J, Fang XH, Hao Q, Monsel A, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Stem Cells.* 2014;32(1):116-25. <http://dx.doi.org/10.1002/stem.1504>. PMID:23939814.

30. Zhu YG, Hao Q, Monsel A, Feng XM, Lee JW. Adult stem cells for acute lung injury: remaining questions and concerns. *Respirology*. 2013;18(5):744-56. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12093>. PMID:23578018.
31. McAuley DF, Curley GF, Hamid UI, Laffey JG, Abbott J, McKenna DH, et al. Clinical grade allogeneic human mesenchymal stem cells restore alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(9):L809-15. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00358.2013>. PMID:24532289.
32. Chambers DC, Enever D, Lawrence S, Sturm MJ, Herrmann R, Yerkovich S, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for chronic lung allograft dysfunction: results of a first-in-man study. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(4):1152-7. <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.16-0372>. PMID:28186707.
33. Cardenes N, Aranda-Valderrama P, Carney JP, Sellares Torres J, Alvarez D, Kocydirim E, et al. Cell therapy for ARDS: efficacy of endobronchial versus intravenous administration and biodistribution of MAPCs in a large animal model. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000308. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000308>. PMID:30713713.
34. Elhami E, Dietz B, Xiang B, Deng J, Wang F, Chi C, et al. Assessment of three techniques for delivering stem cells to the heart using PET and MR imaging. *EJNMMI Res*. 2013;3(1):72. <http://dx.doi.org/10.1186/2191-219X-3-72>. PMID:24165377.
35. Elhami E, Goertzen AL, Xiang B, Deng J, Stillwell C, Mzengeza S, et al. Viability and proliferation potential of adipose-derived stem cells following labeling with a positron-emitting radiotracer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(7):1323-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1753-9>. PMID:21380591.
36. Mordant P, Nakajima D, Kalaf R, Iskender I, Maahs L, Behrens P, et al. Mesenchymal stem cell treatment is associated with decreased perfusate concentration of interleukin-8 during *ex vivo* perfusion of donor lungs after 18-hour preservation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1245-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.017>. PMID:27444694.
37. Keller CA, Gonwa TA, Hodge DO, Hei DJ, Centanni JM, Zubair AC. Feasibility, safety, and tolerance of mesenchymal stem cell therapy for obstructive chronic lung allograft dysfunction. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(2):161-7. <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.17-0198>. PMID:29322685.
38. Chimenti L, Luque T, Bonsignore MR, Ramirez J, Navajas D, Farre R. Pre-treatment with mesenchymal stem cells reduces ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J*. 2012;40(4):939-48. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00153211>. PMID:22441745.
39. Horie S, Laffey JG. Recent insights: mesenchymal stromal/stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome. *F1000Res*. 2016;5:F1000. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.8217.1>. PMID:27408702.
40. Stone ML, Zhao Y, Robert Smith J, Weiss ML, Kron IL, Laubach VE, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death. *Respir Res*. 2017;18(1):212. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-017-0704-9>. PMID:29268735.



# Evolução temporal da capacidade de exercício em pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19

Elisabetta Zampogna<sup>1</sup>, Nicolino Ambrosino<sup>2</sup>, Laura Saderi<sup>3</sup>,  
Giovanni Sotgiu<sup>3</sup>, Paola Bottini<sup>4</sup>, Patrizia Pignatti<sup>5</sup>, Rosella Centis<sup>6</sup>,  
Giovanni Battista Migliori<sup>6</sup>, Antonio Spanevello<sup>1,4</sup>, Martina Zappa<sup>4</sup>,  
Dina Visca<sup>1,4</sup>

1. Divisione di Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
2. Divisione di Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Montescano, Italia.
3. Unità di Epidemiologia Clinica e Statistica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia.
4. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Malattie Respiratorie, Università degli Studi dell'Insubria, Varese/Como, Italia.
5. U.O.C. di Medicina del Lavoro sezione di Allergologia-CRR, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Pavia, Italia.
6. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

Recebido: 24 fevereiro 2021.

Aprovado: 2 maio 2021.

Trabalho realizado no Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

## RESUMO

**Objetivo:** Há relatos de altas prevalências de fraqueza muscular e de comprometimento do desempenho físico em pacientes hospitalizados em recuperação de pneumonia associada à COVID-19. Nosso objetivo foi determinar se o nível de capacidade de exercício após a alta altera os desfechos funcionais em longo prazo nesses pacientes.

**Métodos:** Três a cinco semanas após a alta dos cuidados agudos ( $T_0$ ), os pacientes foram submetidos ao teste de caminhada de seis minutos (TC6) e divididos em dois grupos de acordo com a distância percorrida no TC6 (DTC6) em percentual do previsto: grupo <75% e grupo  $\geq$ 75%. Em  $T_0$  e três meses depois ( $T_1$ ), os pacientes responderam à *Short Physical Performance Battery* e à *Euro Quality of Life Visual Analogue Scale*, e foram avaliadas a função pulmonar e a função muscular respiratória. Além disso, o TC6 foi repetido em  $T_1$ . **Resultados:** Em  $T_0$ , a DTC6 e as pontuações na *Short Physical Performance Battery* foram menores no grupo <75% do que no grupo  $\geq$ 75%. Não foram encontradas diferenças nas pontuações na *Euro Quality of Life Visual Analogue Scale*, nas variáveis de função pulmonar e função muscular respiratória, no tempo de internação hospitalar ou no tratamento anterior. Em  $T_1$ , ambos os grupos melhoraram a capacidade de exercício, mas apenas os indivíduos do grupo <75% apresentaram melhoras significativas na dispneia e na função dos membros inferiores. Os valores de capacidade de exercício e estado funcional retornaram aos valores previstos em todos os pacientes de ambos os grupos. **Conclusões:** Quatro semanas após a alta, os sobreviventes da COVID-19 com limitação ao exercício não apresentaram diferenças significativas nas características fisiológicas e clínicas ou na percepção do estado de saúde em comparação aos pacientes sem limitação ao exercício. Três meses depois, esses pacientes recuperaram sua capacidade de exercício.

**Descritores:** Exercício; Nível de saúde; Reabilitação; Músculos respiratórios; Dispneia.

## INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 tem causado efeitos impressionantes em todo o mundo, com dezenas de milhões de pessoas infectadas e mais de um milhão de vítimas.<sup>(1)</sup> Aproximadamente 80% dos indivíduos infectados são assintomáticos, enquanto 15% e 5% deles apresentam doença moderada/grave e crítica, respectivamente.<sup>(2)</sup> A infecção pulmonar pode causar danos alveolares que resultam em insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, com necessidade de ventilação mecânica (VM).<sup>(3,4)</sup> O comprometimento muscular dos pacientes internados na UTI pode estar associado à inflamação sistêmica, à VM, à sedação e ao repouso prolongado no leito, entre outras causas.<sup>(5)</sup> O comprometimento físico, psicológico e cognitivo em longo prazo tanto dos sobreviventes quanto dos cuidadores precisa ser investigado.<sup>(6)</sup> Uma alta prevalência de fraqueza muscular e de comprometimento do desempenho físico foi descrita em pacientes hospitalizados em recuperação da COVID-19

que não haviam apresentado nenhuma limitação motora anterior.<sup>(7)</sup> Sobreviventes da COVID-19 se queixam de fadiga, fraqueza muscular, dificuldades para dormir, ansiedade e depressão seis meses após a infecção aguda.<sup>(8)</sup> Sobreviventes da COVID-19 com comprometimento do desempenho funcional e muscular, dispneia e percepção negativa do estado de saúde<sup>(9)</sup> podem se beneficiar da reabilitação pulmonar.<sup>(10)</sup>

Não está claro se o nível de capacidade de exercício após a alta altera os desfechos funcionais em longo prazo. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade de exercício dos pacientes quatro semanas após a alta dos cuidados agudos e após um acompanhamento de três meses.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo observacional controlado. O estudo foi aprovado pelo Comitê Central de

### Endereço para correspondência:

Elisabetta Zampogna. Via Maugeri 4, 27100, Pavia, Italia.

Tel.: 39 0331 829596. E-mail: elisabetta.zampogna@icsmaugeri.it

Apoio financeiro: Nenhum.

Ética do *Istituti Clinici Scientifici Maugeri* (CEC nº 2435; 26 de maio de 2020), e os participantes assinaram o termo de consentimento informado.

### Participantes

Entre 27 de maio e 17 de setembro de 2020, pacientes consecutivos em recuperação de pneumonia associada à COVID-19 inscritos em um programa de acompanhamento no ambulatório do *Istituti Clinici Scientifici Maugeri*, na cidade de Tradate, na Itália, foram incluídos no estudo. O ambulatório faz parte da rede de instituições de referência para reabilitação pulmonar, diagnóstico e atendimento de pacientes pós-agudos e pós-crônicos.<sup>(11,12)</sup> Todos os pacientes haviam sido internados anteriormente em UTI, unidade de cuidados intermediários ou unidade respiratória e haviam recebido alta para casa ou para um programa multidisciplinar para pacientes internados, conforme o *Italian Position Paper*.<sup>(10,13,14)</sup> Os pacientes foram incluídos no programa de acompanhamento três a cinco semanas após a alta.

### Medições

Foram coletados os seguintes dados dos pacientes no momento da inclusão no programa de acompanhamento (momento basal:  $T_0$ ): características demográficas; características antropométricas; número e tipo de comorbidades utilizando a *Cumulative Illness Rating Scale*,<sup>(15)</sup> que inclui um índice de comorbidades e um índice de gravidade; tempo de internação hospitalar; e uso de VM invasiva ou não invasiva. De acordo com a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) em  $T_0$ , os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com DTC6 < 75% do previsto (grupo <75%) e aqueles com DTC6  $\geq$  75% do previsto (grupo  $\geq$ 75%).

As medidas de desfecho foram avaliadas, utilizando medidas de proteção completas,<sup>(16)</sup> tanto em  $T_0$  quanto três meses após  $T_0$  ( $T_1$ ). A tolerância ao exercício foi avaliada por meio do TC6.<sup>(17)</sup> A DTC6 foi expressa em metros e em percentual do previsto.<sup>(18)</sup> No início e no final do teste, a percepção de dispneia e a fadiga de membros inferiores foram avaliadas por meio da escala modificada de Borg.<sup>(19)</sup> A  $SpO_2$  e a FC foram monitoradas com um oxímetro de pulso (8500M; Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN, EUA), e foram registradas a  $SpO_2$  basal, a FC basal, o nadir da  $SpO_2$  e o pico da FC. A dessaturação induzida pelo exercício foi definida como  $SpO_2$  basal – nadir da  $SpO_2$  ( $\Delta SpO_2$ ) > 4% durante o TC6.<sup>(17,20)</sup> A função dos membros inferiores foi avaliada por meio da *Short Physical Performance Battery* (SPPB),<sup>(21)</sup> utilizando os valores previstos por Bergland et al.<sup>(22)</sup> A pontuação total na SPPB resulta da soma de três componentes: equilíbrio em pé, teste de caminhada de quatro metros e movimentação da posição sentada para a posição em pé (cinco vezes). A pontuação total na SPPB varia de 0 a 12 pontos: 1-2, incapacidade grave; 3-8, incapacidade moderada; e 9-12, sem incapacidade. A diferença mínima clinicamente importante para a

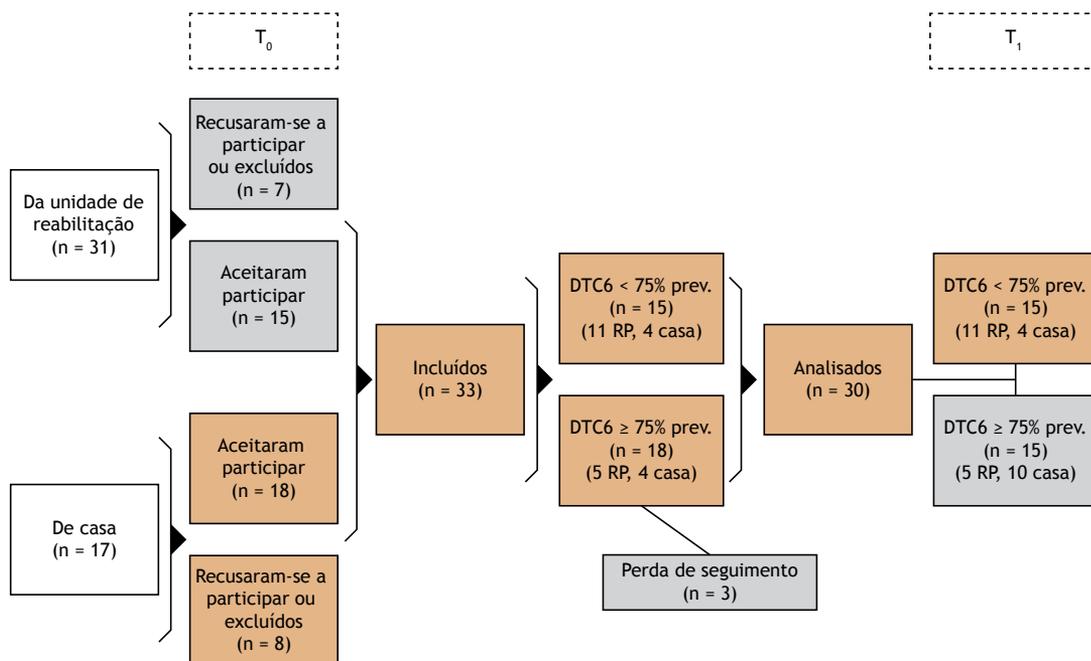
SPPB é descrita como 1 ponto.<sup>(23)</sup> A gasometria arterial foi realizada com um analisador automatizado em amostras coletadas da artéria radial com o paciente sentado e respirando ar ambiente ou oxigênio por pelo menos 1 h. O desempenho motor foi avaliado pelo índice de Barthel<sup>(24)</sup>; a pontuação total varia de 0 (nível máximo de dependência) a 100 (autonomia completa). Uma pontuação  $\leq$  70 corresponde à dependência grave. A dispneia foi medida pelo índice de Barthel-dispneia.<sup>(25)</sup> A pontuação total varia de 0 (ausência de dispneia) a 100 (dispneia extremamente grave). Uma redução de 9 e 12 pontos é considerada a diferença mínima clinicamente importante em pacientes com DPOC sem e com insuficiência respiratória crônica, respectivamente.<sup>(26)</sup> A percepção do estado de saúde foi medida pela *Euro Quality of Life Visual Analogue Scale*.<sup>(27)</sup> A pontuação total varia de 0 a 100 (quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida). Os volumes pulmonares dinâmicos foram avaliados conforme padrões<sup>(28)</sup> utilizando os valores previstos por Quanjer,<sup>(29)</sup> enquanto a PImáx e a PEmáx foram avaliadas conforme diretrizes internacionais<sup>(30)</sup> utilizando os valores previstos por Bruschi et al.<sup>(31)</sup>

### Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas e relativas; as variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, dependendo de sua distribuição (paramétrica ou não paramétrica). As comparações das variáveis qualitativas entre os grupos foram realizadas com o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para detectar qualquer diferença estatística na comparação das variáveis quantitativas paramétricas e não paramétricas, respectivamente, foram utilizados o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney. Utilizamos o teste t de Student e o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon para avaliar as diferenças pareadas. Utilizamos as correlações de Spearman e de Pearson para detectar as relações entre a DTC6 medida durante o acompanhamento e as variáveis clínicas. Com base em dados publicados anteriormente,<sup>(10)</sup> uma DTC6 basal de 86,7 m e uma diferença pré- e pós-intervenção de 105 m, um erro alfa de 0,05 e um poder estatístico de 0,9 estimaram um tamanho de amostra = 8. Um p bicaudal < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico Stata, versão 16 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

## RESULTADOS

A Figura 1 mostra o processo de seleção dos pacientes. Durante o período de estudo, 48 indivíduos foram encaminhados ao nosso ambulatório, 33 preencheram os critérios de inclusão, e 3 tiveram perda de seguimento; portanto, 30 pacientes foram incluídos na análise (Figura 1). De acordo com a DTC6 em  $T_0$ , 15 e 15 pacientes foram incluídos nos grupos <75% e  $\geq$ 75%, respectivamente. Onze pacientes (73%) do grupo



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos pacientes. T<sub>0</sub>: consulta de inclusão; T<sub>1</sub>: consulta de acompanhamento; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; prev: do previsto; e RP: reabilitação pulmonar.

<75% e 5 pacientes (33%) do grupo ≥75% foram submetidos à reabilitação pulmonar ( $p = 0,03$ ).<sup>(14)</sup>

As características demográficas, antropométricas, fisiológicas e clínicas dos pacientes em T<sub>0</sub> são mostradas na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Em T<sub>0</sub>, todos os indivíduos apresentavam IMC > 23,2 kg/m<sup>2</sup>, sendo que 11 (33,3%) apresentavam IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (4 e 7 dos grupos <75% e ≥75%, respectivamente).

A Tabela 2 mostra a capacidade de exercício e o estado funcional dos pacientes em T<sub>0</sub>. Como esperado, em comparação aos pacientes do grupo ≥75%, os do grupo <75% apresentavam capacidade de exercício reduzida e dispneia mais grave e apresentaram pontuações menores na SPPB, mas não na *Euro Quality of Life Visual Analogue Scale*.

A Tabela 3 mostra os valores das variáveis demográficas, fisiológicas e funcionais em T<sub>1</sub>, bem como as diferenças (T<sub>1</sub> – T<sub>0</sub>) referentes à capacidade de exercício, dispneia e função dos membros inferiores. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nas variáveis antropométricas e fisiológicas em T<sub>1</sub>. No entanto, a DTC6 e as pontuações na SPPB foram maiores no grupo ≥75% do que no grupo <75%. Ambos os grupos apresentaram melhora na capacidade de exercício, mas apenas o grupo <75% apresentou melhoras significativas na dispneia e na função dos membros inferiores. Como também mostrado na Tabela 3, os resultados de capacidade de exercício e estado funcional retornaram aos valores previstos em todos os pacientes de ambos os grupos.

A Tabela 4 mostra as correlações das características demográficas, fisiológicas e clínicas em T<sub>0</sub> com a

DTC6 em T<sub>1</sub>. Maior idade, maior tempo de internação hospitalar, presença de comorbidades e necessidade de VM invasiva correlacionaram-se com menor DTC6 em T<sub>1</sub>. Menor DTC6 e pontuações menores na SPPB em T<sub>0</sub> correlacionaram-se com maior DTC6 em T<sub>1</sub>. Em virtude da pequena amostra, a participação no programa de reabilitação não se correlacionou significativamente com a capacidade de exercício em T<sub>1</sub>.

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que metade dos pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19 pode apresentar limitação ao exercício quatro semanas após a alta dos cuidados agudos. Pacientes com limitação ao exercício e pior estado funcional, em comparação àqueles sem esses problemas, não apresentaram diferenças significativas nas características demográficas, antropométricas, fisiológicas e clínicas ou na percepção do estado de saúde. Três meses após T<sub>0</sub>, os resultados de capacidade de exercício e estado funcional retornaram aos valores previstos em ambos os grupos.

Nossos resultados confirmam que os sobreviventes da COVID-19 podem apresentar comprometimento do funcionamento físico no momento da alta para casa, mesmo após a mobilização precoce.<sup>(32)</sup> A ausência de diferenças no momento basal ressalta que o declínio no desempenho físico não pode ser atribuído ao comprometimento pulmonar ou à disfunção muscular respiratória.

Como mostrado pela comparação com os valores previstos, três meses após T<sub>0</sub>, todos os pacientes recuperaram sua capacidade de exercício e seu estado

**Tabela 1.** Características demográficas, antropométricas, fisiológicas e clínicas dos pacientes no momento basal (T<sub>0</sub>).<sup>a</sup>

| Características                      | Amostra inteira<br>(N = 30) | Grupos            |                   | p    |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|------|
|                                      |                             | < 75%<br>(n = 15) | ≥ 75%<br>(n = 15) |      |
| Sexo masculino, n (%)                | 21 (70,0)                   | 11 (73,3)         | 10 (66,7)         | 1,00 |
| Idade, anos                          | 63,6 ± 12,2                 | 65,2 ± 12,5       | 62,0 ± 12,0       | 0,48 |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>               | 27,0 (25,3-31,0)            | 26,7 (23,9-30,1)  | 28,4 (25,5-35,2)  | 0,15 |
| Fumante atual ou ex-fumante, n (%)   | 12 (42,9)                   | 9 (60,0)          | 3 (23,1)          | 0,07 |
| Tempo de internação hospitalar, dias | 43,0 ± 20,1                 | 44,1 ± 23,7       | 41,6 ± 15,4       | 0,76 |
| VMI anterior, n (%)                  | 6 (20,0)                    | 4 (26,7)          | 2 (13,3)          | 0,65 |
| VNI anterior, n (%)                  | 13 (43,3)                   | 9 (60,0)          | 4 (26,7)          | 0,14 |
| Oxigenoterapia anterior, n (%)       | 23 (76,7)                   | 11 (73,3)         | 12 (80,0)         | 1,00 |
| DPOC, n (%)                          | 2 (6,7)                     | 1 (6,7)           | 1 (6,7)           | 1,00 |
| Asma, n (%)                          | 3 (10,0)                    | 1 (6,7)           | 2 (13,3)          | 1,00 |
| Embolia pulmonar, n (%)              | 1 (3,3)                     | 1 (6,7)           | 0 (0,0)           | 1,00 |
| Diabetes, n (%)                      | 5 (17,2)                    | 2 (13,3)          | 3 (21,4)          | 0,65 |
| FiO <sub>2</sub>                     | 0,21 (0,21-0,24)            | 0,21 (0,21-0,28)  | 0,21 (0,21-0,21)  | 0,21 |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg              | 83,3 ± 9,3                  | 81,6 ± 9,5        | 84,7 ± 9,2        | 0,43 |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>   | 394,7 ± 45,4                | 388,7 ± 45,2      | 399,7 ± 46,8      | 0,57 |
| SaO <sub>2</sub> , %                 | 96,5 ± 1,4                  | 96,4 ± 1,46       | 96,5 ± 1,40       | 0,87 |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg             | 36,1 ± 2,8                  | 36,5 ± 3,2        | 35,8 ± 2,4        | 0,56 |
| pH                                   | 7,412 ± 0,026               | 7,401 ± 0,180     | 7,420 ± 0,280     | 0,06 |
| CIRS-G                               | 1,5 ± 0,2                   | 1,6 ± 0,2         | 1,4 ± 0,2         | 0,07 |
| CIRS-C                               | 2,4 ± 1,5                   | 2,6 ± 1,6         | 2,1 ± 1,4         | 0,40 |
| Plmáx, cmH <sub>2</sub> O            | 90,0 ± 26,3                 | 93,3 ± 21,2       | 88,7 ± 29,1       | 0,78 |
| Plmáx, % previsto                    | 113,3 ± 40,0                | 96,5 ± 19,7       | 120,0 ± 44,8      | 0,34 |
| PEmáx, cmH <sub>2</sub> O            | 142,4 ± 48,5                | 147,5 ± 48,2      | 140,4 ± 51,1      | 0,82 |
| PEmáx, % previsto                    | 128,0 ± 34,5                | 116 ± 37,7        | 132,8 ± 34,0      | 0,43 |
| VEF <sub>1</sub> , L                 | 3,0 ± 1,2                   | 3,5 ± 1,3         | 2,8 ± 1,1         | 0,27 |
| VEF <sub>1</sub> , % previsto        | 97,1 ± 23,4                 | 103,8 ± 38,4      | 94,4 ± 16,5       | 0,52 |
| CVF, L                               | 3,7 ± 1,3                   | 4,4 ± 1,3         | 3,4 ± 1,3         | 0,20 |
| CVF, % previsto                      | 96,9 ± 21,3                 | 104,5 ± 37,4      | 93,9 ± 12,4       | 0,42 |
| VEF <sub>1</sub> /CVF, %             | 77,4 (74,3-80,4)            | 78,6 (75,7-83,2)  | 76,4 (70,0-78,7)  | 0,37 |

VMI: ventilação mecânica invasiva; VNI: ventilação não invasiva; CIRS-G: (índice de) gravidade da *Cumulative Illness Rating Scale*; e CIRS-C: (índice de) comorbidades da *Cumulative Illness Rating Scale*. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou mediana (IIQ), exceto onde indicado.

**Tabela 2.** Capacidade de exercício e estado funcional no momento basal (T<sub>0</sub>).

| Variáveis                               | Amostra inteira<br>(N = 30) | Grupos              |                     | p        |
|---|-----------------------------|---------------------|---------------------|----------|
|   |                             | < 75%<br>(n = 15)   | ≥ 75%<br>(n = 15)   |          |
| Pontuação no IB                         | 100 (100-100)               | 100 (95-100)        | 100 (100-100)       | 0,41     |
| Pontuação no IB-d                       | 5 (2-16)                    | 16 (5-12)           | 2 (0-5)             | 0,0004   |
| Pontuação total na SPPB                 | 11 (9-12)                   | 8,5 (6-11)          | 11 (10-12)          | 0,006    |
| SPPB, % previsto                        | 92,3 (76,0-101,4)           | 74,3 (54,5-91,7)    | 99,9 (92,3-102,6)   | 0,001    |
| DTC6, m                                 | 406,5 (318,0-521,0)         | 318,0 (250,0-380,0) | 510,0 (433,0-570,0) | < 0,0001 |
| DTC6, % previsto                        | 77,0 (64,0-98,0)            | 64,0 (57,0-70,0)    | 98,0 (85,0-109,0)   | < 0,0001 |
| Média da SpO <sub>2</sub> , %           | 93,8 ± 2,4                  | 92,7 ± 2,9          | 94,6 ± 1,7          | 0,04     |
| Nadir da SpO <sub>2</sub> , %           | 92,0 (89,0-94,0)            | 89,5 (87,5-92,0)    | 93,0 (92,0-95,0)    | 0,01     |
| ΔSpO <sub>2</sub> (basal - nadir), %    | -4,8 ± 3,4                  | -6,8 ± 3,9          | -3,3 ± 1,9          | 0,005    |
| Pontuação na escala de Borg de dispneia | 2,9 ± 1,9                   | 3,4 ± 1,9           | 2,6 ± 1,9           | 0,29     |
| Pontuação na escala de Borg de fadiga   | 2 (0,5-3,0)                 | 2,0 (0,5-3,5)       | 3,0 (1,0-3,0)       | 0,69     |
| Pontuação na EuroQoL-VAS                | 80,3 ± 12,7                 | 79,1 ± 15,0         | 81,5 ± 10,2         | 0,61     |

IB: índice Barthel; IB-d: índice de Barthel-dispneia; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; MMII: membros inferiores; e EuroQoL-VAS: *Euro Quality of Life Visual Analogue Scale*. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou mediana (IIQ).

**Tabela 3.** Variáveis antropométricas, fisiológicas e funcionais em T<sub>1</sub> e valores de p das diferenças entre T<sub>1</sub> e T<sub>0</sub> dentro dos grupos<sup>a</sup> e entre os grupos.<sup>b,c</sup>

| Variáveis                               | Grupo < 75%       | p <sup>a</sup> | Grupo ≥ 75%         | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> |
|---|-------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                  | 28,0 (24,0-30,0)  | 0,87           | 27,8 (25,2-35,0)    | 0,68           | 0,32           |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg                 | 84,3 ± 8,1        | 0,22           | 83,4 ± 6,4          | 0,29           | 0,76           |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg                | 36,8 ± 2,9        | 0,46           | 37,6 ± 2,9          | 0,17           | 0,49           |
| pH                                      | 7,421 ± 0,03      | 0,005          | 7,417 ± 0,03        | 0,85           | 0,69           |
| SaO <sub>2</sub> , %                    | 96,8 ± 1,1        | 0,29           | 96,8 ± 0,8          | 0,55           | 0,95           |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>      | 401,7 ± 38,8      | 0,22           | 397,2 ± 30,6        | 0,29           | 0,76           |
| P <sub>lm</sub> máx, cmH <sub>2</sub> O | 84,5 ± 25,6       | 0,91           | 93,5 ± 21,8         | 0,01           | 0,31           |
| P <sub>lm</sub> máx, % previsto         | 103,7 ± 28,1      | 0,87           | 121,6 ± 40,3        | 0,02           | 0,17           |
| P <sub>Em</sub> máx, cmH <sub>2</sub> O | 133,3 ± 46,5      | 0,03           | 144,7 ± 47,3        | 0,29           | 0,51           |
| P <sub>Em</sub> máx, % previsto         | 119,9 ± 28,9      | 0,03           | 134,3 ± 35,7        | 0,35           | 0,24           |
| VEF <sub>1</sub> , L                    | 2,8 ± 0,8         | 0,66           | 3,0 ± 1,0           | 0,01           | 0,63           |
| VEF <sub>1</sub> , % previsto           | 101,3 ± 21,9      | 0,72           | 103,5 ± 18,4        | 0,04           | 0,77           |
| CVF, L                                  | 3,3 (2,7-4,7)     | 0,12           | 3,6 (2,7-5,0)       | 0,02           | 1,00           |
| CVF, % previsto                         | 106 (77-123)      | 0,48           | 96 (88,127)         | 0,02           | 1,00           |
| VEF <sub>1</sub> /CVF                   | 75,0 ± 9,1        | 0,13           | 78,1 ± 6,7          | 0,56           | 0,30           |
| Pontuação no IB-d                       | 2 (0-5)           | 0,0007         | 0 (0-2)             | 0,20           | 0,09           |
| Δpontuação no IB-d                      | -10,9 ± 9,5       | -              | -1,0 ± 4,6          | -              | 0,002          |
| Pontuação total na SPPB                 | 10 (10-12)        | 0,003          | 12 (12-12)          | 0,06           | 0,007          |
| Δpontuação total na SPPB                | +2,3 ± 2,4        | -              | +0,7 ± 1,3          | -              | 0,03           |
| SPPB, % previsto                        | 94,4 (90,8-102,2) | 0,002          | 101,9 (100,1-102,6) | 0,06           | 0,02           |
| DTC6, m                                 | 479,4 ± 65,9      | 0,0001         | 545,2 ± 95,2        | 0,004          | 0,04           |
| ΔDTC6, m                                | +158 (100-200)    | -              | +43 (5-97)          | -              | 0,0001         |
| DTC6, % previsto                        | 94,1 ± 12,2       | 0,0005         | 109,5 ± 10,8        | 0,003          | 0,001          |
| Δ6MWD, % previsto                       | +28,0 (19,0-44,0) | -              | +9,0 (3,0-19,0)     | -              | 0,0005         |
| Média da SpO <sub>2</sub> , %           | 93,8 (90,0-95,1)  | 0,94           | 95,2 (94,5-96,1)    | 0,90           | 0,05           |
| Nadir da SpO <sub>2</sub> , %           | 92 (88-93)        | 0,23           | 94 (93-96)          | 0,52           | 0,04           |
| ΔSpO <sub>2</sub> (basal - nadir), %    | -4 (-8,3 a -2,6)  | 0,15           | -3 (-4,3 a -0,5)    | 0,97           | 0,15           |
| Pontuação na EuroQoL-VAS                | 78,7 ± 14,2       | 0,91           | 85,7 ± 11,5         | 0,06           | 0,15           |

IB-d: índice de Barthel-dispneia; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e EuroQoL-VAS: *Euro Quality of Life Visual Analogue Scale*. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou mediana (IIQ).

**Tabela 4.** Correlações das características demográficas, fisiológicas e clínicas em T<sub>0</sub> com a distância percorrida no teste de seis minutos em T<sub>1</sub>.

| Características            | Rô    | p        |
|----------------------------|-------|----------|
| VMI                        | -0,39 | 0,03     |
| VNI                        | -0,36 | 0,05     |
| Oxigenoterapia             | -0,27 | 0,14     |
| Exposição à reabilitação   | -0,30 | 0,11     |
| Idade                      | -0,62 | 0,0002   |
| TIH anterior na fase aguda | -0,58 | 0,002    |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>     | -0,10 | 0,61     |
| CIRS-G                     | -0,61 | 0,0004   |
| CIRS-C                     | -0,52 | 0,003    |
| Pontuação no IB-d          | -0,45 | 0,01     |
| Pontuação total na SPPB    | 0,65  | 0,0001   |
| DTC6 em T <sub>0</sub>     | 0,75  | < 0,0001 |
| CV, %                      | -0,28 | 0,37     |

VMI: ventilação mecânica invasiva; VNI: ventilação não invasiva; TIH: tempo de internação hospitalar; CIRS-G: (índice de) gravidade da *Cumulative Illness Rating Scale*; CIRS-CI: (índice de) comorbidades da *Cumulative Illness Rating Scale*; IB-d: índice de Barthel-dispneia; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

funcional. Um grande estudo relatou que, seis meses após a infecção aguda, os sobreviventes da COVID-19 queixaram-se de fadiga ou fraqueza muscular, dificuldades para dormir e ansiedade ou depressão.<sup>(8)</sup> O tempo de internação em cuidados agudos em nossa amostra foi semelhante ao no estudo supracitado<sup>(9)</sup> com pacientes em VM invasiva, em ventilação não invasiva ou em uso de cateter nasal de alto fluxo (média: 43 vs. 35 dias). A capacidade de exercício avaliada pela DTC6 três meses após a alta foi semelhante à no estudo supracitado<sup>(9)</sup> com pacientes avaliados seis meses após a alta dos cuidados agudos (média: 94% vs. 88% do previsto).

A grande maioria dos pacientes (73%) com limitação ao exercício (grupo <75%) foi submetida à reabilitação pulmonar conforme o *Italian Position Paper*,<sup>(14)</sup> contra 33% dos pacientes do grupo ≥75%. O pequeno tamanho da amostra impede uma comparação confiável entre os pacientes que foram e os que não foram submetidos à reabilitação pulmonar. No entanto, nossos resultados confirmam os de outro estudo<sup>(10)</sup> que mostrou que um programa de reabilitação pulmonar pode melhorar, mas não recuperar totalmente a capacidade de exercício.

Além disso, em nosso estudo, em virtude do pequeno tamanho da amostra, a participação em um programa de reabilitação pulmonar não se associou com a capacidade de exercício em  $T_1$ .

Não houve diferença na percepção do estado de saúde entre os pacientes com e sem limitação ao exercício. Em outras palavras, pelo menos nesta amostra de pacientes, houve dissociação entre capacidade de exercício e estado de saúde. Essa observação também foi relatada em outros estudos sobre outras doenças<sup>(33)</sup> e provavelmente reflete o fato de que o estado de saúde não depende apenas da capacidade de exercício. Isso salienta a importância de avaliar especificamente esse parâmetro.

O presente estudo possui limitações. Testes de função muscular respiratória ou pulmonar padrão, incluindo a avaliação da capacidade de difusão no momento da alta dos cuidados agudos, não puderam ser realizados por motivo de segurança. O pequeno tamanho da amostra impede uma comparação confiável entre os pacientes que foram e os que não foram submetidos à reabilitação pulmonar.

Em conclusão, pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19 podem apresentar

limitação ao exercício quadro semanas após a alta dos cuidados agudos. Não foram encontradas diferenças nas características demográficas, antropométricas, fisiológicas e clínicas ou na percepção do estado de saúde entre os pacientes com e sem limitação ao exercício. No entanto, três meses depois, os valores de capacidade de exercício e estado funcional retornaram aos valores previstos em ambos os grupos. Apesar do pequeno tamanho da amostra e da possível falta de validade externa, nossos achados podem orientar os médicos que tratam sobreviventes da COVID-19 no desenvolvimento de programas de reabilitação adequados.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Dra. Denise Rossato Silva (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil) os úteis comentários sobre o manuscrito.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram da redação e revisão do manuscrito, bem como da aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins University. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): CCSE; [updated 2021 Feb 19; cited 2021 Feb 19]. Covid-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637-653. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>
6. Vitacca M, Migliori GB, Spanevello A, Melazzini MG, Ambrosino N; COVID-19 ICS Maugeri IRCCS network, et al. Management and outcomes of post-acute COVID-19 patients in Northern Italy. *Eur J Intern Med*. 2020;78:159-160. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.005>
7. Paneroni M, Simonelli C, Saleri M, Bertacchini L, Venturini M, Troosters T, et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(2):105-109. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001641>
8. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
9. Zampogna E, Migliori GB, Centis R, Cherubino F, Facchetti C, Feci D, et al. Functional impairment during post-acute COVID-19 phase: Preliminary finding in 56 patients [published online ahead of print, 2021 Jan 6]. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(20)30268-3. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.008>
10. Zampogna E, Paneroni M, Belli S, Aliani M, Gandolfo A, Visca D, et al. Pulmonary Rehabilitation in Patients Recovering from COVID-19. *Respiration*. 2021;100(5):416-422. <https://doi.org/10.1159/000514387>
11. Ceriana P, Nava S, Vitacca M, Carlucci A, Paneroni M, Schreiber A, et al. Noninvasive ventilation during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Pulmonology*. 2019;25(6):328-333. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.07.006>
12. Maestri R, Bruschi C, Fracchia C, Pinna GD, Fanfulla F, Ambrosino N. Physiological and clinical characteristics of patients with COPD admitted to an inpatient pulmonary rehabilitation program: A real-life study. *Pulmonology*. 2019;25(2):71-78. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.07.001>
13. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology*. 2020;26(4):213-220. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.013>
14. Vitacca M, Carone M, Cline EM, Paneroni M, Lazzeri M, Lanza A, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration*. 2020;99(6):493-499. <https://doi.org/10.1159/000508399>
15. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622-626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>
16. Ippolito M, Vitale F, Accurso G, Iozzo P, Gregoretto C, Giarratano A, et al. Medical masks and Respirators for the Protection of Healthcare Workers from SARS-CoV-2 and other viruses. *Pulmonology*. 2020;26(4):204-212. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.009>
17. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
18. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1;201(3):393]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-1387. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
19. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>

20. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*. 2003;123(5):1401-1407. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1401>
21. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herrán E, García-Guillamón G, Giménez-Giménez LM, Sánchez-Nieto JM. The Short Physical Performance Battery is a discriminative tool for identifying patients with COPD at risk of disability [published correction appears in *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:623]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2619-2626. <https://doi.org/10.2147/COPD.S94377>
22. Bergland A, Strand BH. Norwegian reference values for the Short Physical Performance Battery (SPPB): the Tromsø Study. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):216. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1234-8>
23. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(5):743-749. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x>
24. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-709. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90065-6)
25. Vitacca M, Paneroni M, Baiardi P, De Carolis V, Zampogna E, Belli S, et al. Development of a Barthel Index based on dyspnea for patients with respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1199-1206. <https://doi.org/10.2147/COPD.S104376>
26. Vitacca M, Malovini A, Balbi B, Aliani M, Cirio S, Spanevello A, et al. Minimal Clinically Important Difference in Barthel Index Dyspnea in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2591-2599. <https://doi.org/10.2147/COPD.S266243>
27. Schweikert B, Hahmann H, Leidl R. Validation of the EuroQol questionnaire in cardiac rehabilitation. *Heart*. 2006;92(1):62-67. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.052787>
28. 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>
29. Quanjer PH. Working party on "Standardization of lung function test". *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19(Suppl 5):7-10.
30. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
31. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, Fiorentini M, Casali L, et al. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(3):790-793. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.3.790>
32. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2002096. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>
33. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Porta R, Vitacca M, Balbi B, et al. Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir Med*. 2007;101(9):1961-1970. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.007>



# Características clínicas e preditores de hospitalização entre 7.108 pacientes ambulatoriais com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 durante o período de pandemia aguda

Daniela Simian<sup>1</sup>, Maripaz Martínez<sup>1</sup>, Jorge Dreyse<sup>2</sup>, May Chomali<sup>3</sup>, Marcelo Retamal<sup>4</sup>, Gonzalo Labarca<sup>5,6</sup>

1. Subdirección de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
2. Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
3. Comité de COVID-19, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
4. Departamento de Tecnología de la Información, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
5. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
6. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (MA) USA.

Recebido: 2 abril de 2021.

Aprovado: 25 maio de 2021.

Trabalho realizado na Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever as características basais de pacientes ambulatoriais com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e definir se os sintomas de alerta para gravidade (febre, dispneia e dor torácica de início recente) podem prever piora clínica durante o período de isolamento. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional e descritivo. Entre março e setembro de 2020, foram incluídos todos os pacientes ambulatoriais com teste positivo para SARS-CoV-2 em um centro médico terciário localizado em Santiago do Chile. Variáveis demográficas, comorbidades, sintomas de alerta para gravidade e outros sintomas foram compilados usando pesquisas de seguimento em intervalos específicos. Também foram calculados o risco de piora clínica (hospitalização) e as razões de risco (RR) ajustadas. **Resultados:** Foi incluído um total de 7.108 pacientes. A mediana de idade foi de 38 anos (variação: 0-101), e 52% eram homens. No início do estudo, 77% dos pacientes relataram sintomas característicos de infecção por SARS-CoV-2. Os sintomas recentes mais prevalentes foram cefaleia (53%), mialgia (47%) e febre (33%). De acordo com as pesquisas de seguimento, a incidência de sintomas diminuiu durante o período de isolamento; no entanto, 28% dos pacientes ainda apresentavam sintomas no dia 14. O risco de hospitalização para pacientes com febre e dispneia de início recente durante o período de seguimento foi RR = 7,43 (IC95%: 3,85-14,3; p < 0,01) e RR = 5,27 (IC95%: 1,52-18,30; p < 0,01 para ambos), respectivamente. A dor torácica de início recente não mostrou associação com a piora clínica. **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes ambulatoriais com um diagnóstico recente de infecção por SARS-CoV-2, um monitoramento dos sintomas baseado em pesquisa foi útil para identificar aqueles com risco de piora clínica. Febre e dispneia de início recente durante o período de isolamento foram consideradas sintomas de alerta associados ao agravamento clínico e justificam avaliação médica imediata.

**Descritores:** Assistência ambulatorial; Infecções por coronavírus; Seguidores; Hospitalização; Pacientes ambulatoriais.

## INTRODUÇÃO

O primeiro caso confirmado de COVID-19 na América Latina foi notificado no Brasil em 26 de fevereiro de 2020.<sup>(1)</sup> No Chile, o primeiro paciente foi diagnosticado em 3 de março de 2020 e a taxa de infecção aumentou rapidamente nos meses seguintes.

Na maioria dos casos, a apresentação clínica da COVID-19 é leve (81%), os sintomas geralmente são autolimitados, e a recuperação ocorre geralmente em 14 dias (média = 11,5 dias).<sup>(2,3)</sup>

O monitoramento ativo de casos ambulatoriais (e contatos próximos) é essencial como uma medida para conter a pandemia. Conhecer a evolução dos sintomas e as características dos pacientes que pioram durante

o período de isolamento pode melhorar o planejamento do monitoramento e otimizar os recursos de saúde. Dos poucos estudos que avaliaram a sintomatologia e a evolução desses pacientes, dois relataram que até 30% deles continuam apresentando sintomas 14-21 dias após a infecção.<sup>(4,5)</sup> Além disso, o reconhecimento imediato de pacientes com risco elevado de hospitalização é fortemente necessário.

O objetivo do presente estudo foi descrever as características de pacientes ambulatoriais com teste positivo para SARS-CoV-2 em um centro de saúde terciário no Chile e definir se os sintomas de alerta para gravidade (febre, dispneia e dor torácica de início recente) podem prever uma piora clínica.

## Endereço para correspondência:

Gonzalo Labarca. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 221 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA.

Tel.: 1 617 955-2145. Email: glabarca@bwh.harvard.edu

Apoio financeiro: Nenhum

## MÉTODOS

Este estudo seguiu as recomendações atuais da declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (Tabela S1).<sup>(6)</sup> Foi um estudo epidemiológico, observacional e analítico de uma coorte prospectiva de pacientes ambulatoriais com teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 realizado na Clínica Las Condes, centro privado localizado na zona urbana de Santiago do Chile, entre 26 de março e 30 de setembro de 2020. Foram incluídos tanto pacientes adultos quanto pediátricos com resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR realizado em ambulatório, independentemente da indicação do exame. Foram excluídos os pacientes hospitalizados que realizaram o teste RT-PCR e aqueles que foram internados ao realizarem o teste. Os dados foram obtidos a partir do Registro de Pesquisa em COVID-19 (*COVID-19 Research Registry*) da instituição aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (6 de abril de 2020), que também aprovou o estudo. A gestão e a análise dos dados anonimizados foram realizadas de acordo com a Declaração de Helsinque.

### Informações demográficas e clínicas iniciais

Uma pesquisa online inicial usando o RedCap (*Research Electronic Data Capture*, uma plataforma de captura de dados eletrônicos) foi realizada no momento do exame e respondida pelos pacientes. Esta incluía variáveis demográficas (idade e sexo) e clínicas (sintomas recentes relacionados à COVID-19, comorbidades, tabagismo e gravidez). Um resumo da pesquisa é mostrado na Tabela S2.

### Pesquisas de seguimento

Em 17 de junho de 2020, quatro pesquisas de seguimento foram incluídas no protocolo de coleta de informações durante o período de isolamento (14 dias desde a realização do teste RT-PCR para SARS-CoV-2): 24 h após o resultado positivo e 6, 10 e 14 dias após a realização do teste. Os participantes foram consultados sobre sua condição atual (isolamento em casa ou hospitalização) e a evolução dos sintomas relacionados à COVID-19. Se um paciente relatasse febre, dispneia ou dor torácica em qualquer uma das pesquisas de seguimento realizadas durante o período de isolamento, um alerta era gerado (um sintoma de alerta de gravidade para hospitalização) e o paciente era contatado por telefone por um médico ou enfermeira da Equipe de Vigilância da COVID-19. A identificação dos sintomas foi realizada de acordo com a Força-Tarefa de COVID-19 da Clínica Las Condes com base na opinião de especialistas, devido à falta de literatura sobre a doença. Finalmente, quando o período de seguimento do isolamento era encerrado (17 dias após a realização do teste), uma pesquisa era enviada por e-mail a cada paciente para determinar a adesão ao isolamento percebida durante esse período (uma escala de 0 a 100, onde 0 correspondia a "Não cumpri de forma alguma as recomendações de isolamento" e 100 correspondia a "Cumprido rigorosamente as

recomendações de isolamento, permanecendo isolado em um cômodo da casa"). Além disso, as pessoas que continuavam isoladas foram questionadas sobre os sintomas relacionados à COVID-19, bem como se haviam sido retestadas (RT-PCR) e, em caso afirmativo, o resultado.

### Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva inicial de todos os pacientes durante o período do estudo, e as seguintes variáveis foram analisadas: variáveis demográficas, comorbidades, sintomas recentes e informações obtidas de pesquisas sobre a adesão ao isolamento e rastreamento de contatos. Em uma segunda análise, foi descrita a evolução dos pacientes acompanhados durante o período de isolamento, detalhando os sintomas relacionados à COVID-19 e os alertas de sintomas gerados.

As variáveis categóricas são apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram expressas em medianas e variações quando os dados apresentavam distribuição não normal e como médias e desvios-padrão quando os dados apresentavam distribuição normal. As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste de Mann-Whitney, e o teste do qui-quadrado foi usado para as variáveis categóricas.

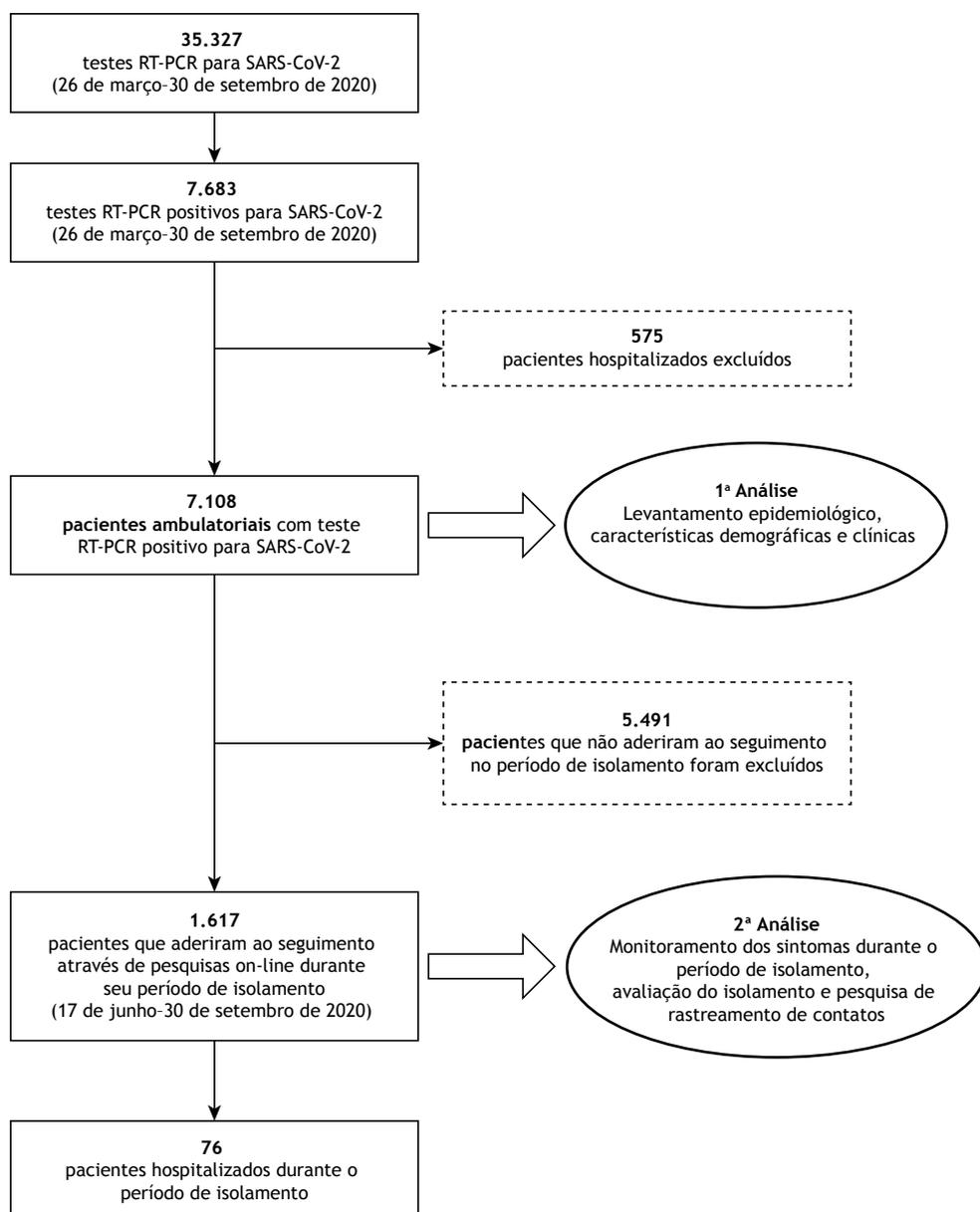
### Preditores associados ao risco de hospitalização

Determinamos as associações entre os sintomas de alerta para gravidade propostos (febre de início recente, dispneia de início recente ou dor torácica de início recente) em qualquer momento durante o período de seguimento e hospitalização incidente durante os primeiros 14 dias após o RT-PCR. Foi utilizada a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, juntamente com o teste *log-rank* (Mantel-Cox) e cálculo da razão de risco (RR) proporcional de Cox. Incluímos as seguintes covariáveis com base na relevância clínica: idade, sexo, diabetes, hipertensão, obesidade, asma, doença cardiovascular, história de tabagismo e número de comorbidades, bem como febre, dor torácica e dispneia no início do estudo (<https://academic.oup.com/aje/article/177/4/292/147738>).

A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas com o software R Commander (<https://cran.r-project.org/>) e o pacote de software IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

Entre 26 de março e 30 de setembro de 2020, foram realizados 35.327 testes de RT-PCR para SARS-CoV-2 na Clínica Las Condes, com 7.683 pacientes apresentando resultados positivos (21,7%). Desses, 575 (7,4%) foram hospitalizados e, portanto, excluídos da análise. Na primeira análise descritiva, 7.108 pacientes foram incluídos. Para a segunda análise, foi incluído um subgrupo de 1.617 pacientes (22,7%) que completaram todas as pesquisas on-line durante o período de isolamento (14 dias). A Figura 1 mostra o fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.



**Figura 1.** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

O número de pacientes ambulatoriais com resultados positivos no teste RT-PCR para SARS-CoV-2 por data de amostragem durante o período do estudo é mostrado na Figura S1, e atingiu o pico de 338 casos diários em 25 de maio de 2020.

### Características gerais e sintomas recentes dos pacientes

A Tabela 1 mostra as características gerais da amostra total. Em resumo, 52,2% dos pacientes eram do sexo masculino; a mediana de idade foi de 38 anos (variação: 0-101 anos); 6,3% dos pacientes eram menores de 18 anos; e 10,6% tinham mais de 60 anos. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (10,3%), diabetes (4,2%) e obesidade (4,2%). No início do estudo, 77% dos pacientes apresentavam sintomas

no momento do teste RT-PCR para SARS-CoV-2. Os sintomas mais prevalentes foram cefaleia (53%), mialgia (47%), febre (33%) e tosse (33%). Na Tabela 2, os sintomas recentes são comparados por sexo e idade. Uma proporção maior de sintomas foi observada em mulheres do que em homens (80% vs. 74%;  $p < 0,001$ ). Quanto à frequência de sintomas recentes, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para todos os sintomas quando comparados por sexo. Nos homens, os sintomas mais comuns foram cefaleia (50%), mialgia (46%) e febre (39%) e, nas mulheres, cefaleia e mialgia foram mais prevalentes (57% e 47%, respectivamente), seguidos por tosse (34%). Quando comparados por faixa etária, os pacientes entre 19 e 59 anos apresentaram a maior proporção de sintomas (78%). Em relação aos sintomas recentes, os pacientes

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes com resultado positivo no teste RT-PCR para SARS-CoV-2.<sup>a</sup>

| Características            | Grupos                       |                               |                               | p      |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
|                            | Amostra total<br>(N = 7.108) | Sem seguimento<br>(n = 5.491) | Com seguimento<br>(n = 1.617) |        |
| Idade, anos                | 38 [0-101]                   | 38 [0-101]                    | 37 [0-100]                    | 0,04   |
| Sexo                       |                              |                               |                               |        |
| Masculino                  | 3.713 (52,2)                 | 2.827 (51,5)                  | 841 (52,0)                    | 0,71   |
| Feminino                   | 3.395 (47,8)                 | 2.619 (48,7)                  | 776 (48,0)                    | 0,83   |
| Comorbidades               |                              |                               |                               |        |
| Hipertensão                | 729 (10,3)                   | 517 (9,4)                     | 212 (13,1)                    | < 0,01 |
| Diabetes                   | 299 (4,2)                    | 219 (4,0)                     | 80 (4,9)                      | 0,09   |
| Obesidade                  | 298 (4,2)                    | 188 (3,4)                     | 110 (6,8)                     | < 0,01 |
| Asma                       | 264 (3,7)                    | 196 (3,6)                     | 68 (4,2)                      | 0,23   |
| Doença cardiovascular      | 54 (0,8)                     | 40 (0,7)                      | 14 (0,9)                      | 0,57   |
| Imunossupressão            | 50 (0,7)                     | 28 (0,5)                      | 22 (1,4)                      | < 0,01 |
| Doença neurológica crônica | 34 (0,5)                     | 21 (0,4)                      | 13 (0,8)                      | 0,03   |
| Doença renal crônica       | 27 (0,4)                     | 14 (0,3)                      | 13 (0,8)                      | < 0,01 |
| Doença pulmonar crônica    | 20 (0,3)                     | 13 (0,2)                      | 7 (0,4)                       | 0,19   |
| Doença hepática crônica    | 8 (0,1)                      | 3 (0,1)                       | 5 (0,3)                       | < 0,01 |
| Sem comorbidades           | 5.194 (73,1)                 | 4.282 (78,0)                  | 1.100 (68,0)                  | < 0,01 |
| Tabagismo                  | 501 (7,0)                    | 307 (5,6)                     | 194 (12,0)                    | < 0,01 |
| Gravidez                   | 46 (1,4)                     | 33 (0,6)                      | 13 (0,8)                      | 0,37   |

<sup>a</sup>Valores expressos como mediana [variação] ou n (%).

**Tabela 2.** Presença/ausência de sintomas no teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 e sintomas recentes por sexo e idade.<sup>a</sup>

| Características   | Amostra total<br>(N = 7.108) | Sexo                     |                         | p       | Faixa etária, anos |                      |                   | p       |
|-------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|--------------------|----------------------|-------------------|---------|
|                   |                              | Masculino<br>(n = 3.713) | Feminino<br>(n = 3.395) |         | ≤ 18<br>(n = 447)  | 19-59<br>(n = 5.903) | > 60<br>(n = 758) |         |
| Assintomáticos    | 1.645 (23)                   | 957 (26)                 | 688 (20)                | < 0,001 | 134 (30)           | 1.270 (22)           | 241 (32)          | < 0,001 |
| Sintomáticos      | 5.463 (77)                   | 2.756 (74)               | 2.707 (80)              |         | 313 (70)           | 4.633 (78)           | 517 (68)          |         |
| Sintomas iniciais |                              |                          |                         |         |                    |                      |                   |         |
| Dor de cabeça     | 2.918 (53)                   | 1.380 (50)               | 1.538 (57)              | < 0,001 | 121 (39)           | 2.578 (56)           | 219 (42)          | < 0,001 |
| Mialgia           | 2.546 (47)                   | 1.270 (46)               | 1.276 (47)              | 0,0029  | 65 (21)            | 2.277 (49)           | 204 (39)          | < 0,001 |
| Febre             | 1.786 (33)                   | 1.069 (39)               | 717 (26)                | < 0,001 | 153 (49)           | 1.458 (31)           | 175 (34)          | < 0,001 |
| Tosse             | 1.807 (33)                   | 877 (32)                 | 930 (34)                | < 0,001 | 74 (24)            | 1.525 (33)           | 208 (40)          | < 0,001 |
| Dor de garganta   | 1.313 (24)                   | 574 (21)                 | 739 (27)                | < 0,001 | 64 (20)            | 1.163 (25)           | 86 (17)           | < 0,001 |
| Anosmia           | 1.271 (23)                   | 589 (21)                 | 682 (25)                | < 0,001 | 32 (10)            | 1.175 (25)           | 64 (12)           | < 0,001 |
| Congestão         | 1.038 (19)                   | 471 (17)                 | 567 (21)                | < 0,001 | 50 (16)            | 922 (20)             | 66 (13)           | < 0,001 |
| Disgeusia         | 962 (18)                     | 428 (16)                 | 534 (20)                | < 0,001 | 26 (8)             | 890 (19)             | 46 (9)            | < 0,001 |
| Enfraquecimento   | 925 (17)                     | 441 (16)                 | 484 (18)                | 0,0029  | 43 (14)            | 753 (16)             | 129 (25)          | < 0,001 |
| Dispneia          | 389 (7)                      | 170 (6)                  | 219 (8)                 | < 0,001 | 14 (4)             | 332 (7)              | 43 (8)            | 0,0798  |
| Diarreia          | 609 (11)                     | 282 (10)                 | 327 (12)                | 0,0021  | 45 (14)            | 511 (11)             | 53 (10)           | 0,1537  |
| Fadiga            | 540 (10)                     | 239 (9)                  | 301 (11)                | < 0,001 | 19 (6)             | 461 (10)             | 60 (12)           | 0,0221  |
| Dor torácica      | 439 (8)                      | 178 (6)                  | 261 (10)                | < 0,001 | 12 (4)             | 391 (8)              | 36 (7)            | < 0,001 |
| Náuseas/vômitos   | 346 (6)                      | 109 (4)                  | 237 (9)                 | < 0,001 | 38 (12)            | 279 (6)              | 29 (6)            | < 0,001 |
| Anorexia          | 341 (6)                      | 152 (6)                  | 189 (7)                 | 0,0036  | 25 (8)             | 256 (6)              | 60 (12)           | < 0,001 |
| Conjuntivite      | 218 (4)                      | 96 (3)                   | 122 (5)                 | 0,0130  | 6 (2)              | 199 (4)              | 13 (3)            | 0,0041  |

<sup>a</sup>Valores expressos como n (%).

com menos de 18 anos apresentaram mais comumente febre (49%), cefaleia (39%) e tosse (24%). Por outro lado, para o grupo de 19 a 59 anos, os sintomas recentes mais comuns foram cefaleia (56%), mialgia (49%) e tosse (33%); os sintomas recentes para o grupo com mais de 60 anos foram semelhantes, mas as frequências de cefaleia e mialgia foram menores (42% e 39%, respectivamente), e a frequência de tosse foi maior (40%).

### Monitoramento de sintomas

A maioria dos pacientes respondeu à pesquisa de seguimento 24 h após o resultado positivo do teste (82%), bem como no dia 6 (79%), no dia 10 (75%) e

no dia 14 (75%). Ao comparar a taxa de respostas às pesquisas de seguimento por idade, uma porcentagem significativamente menor de respostas foi observada no grupo  $\geq 60$  anos do que nos grupos  $\leq 18$  anos e de 19 a 59 anos (66% vs. 78% vs. 80%;  $p < 0,0001$ ).

A presença de sintomas diminuiu durante o período de isolamento. Vinte e quatro horas após o resultado, 88% dos pacientes relataram sintomas atribuíveis à COVID-19, enquanto 76%, 62% e 28% relataram tais sintomas nos dias 6, 10 e 14, respectivamente. Os sintomas mais prevalentes em 14 dias de auto-isolamento foram anosmia (47%), cefaleia (40%) e tosse (38%). A Figura 2 mostra a evolução da sintomatologia em relação ao número total de pacientes com testes

positivos para SARS-CoV-2. Os detalhes dos sintomas para o número total de pacientes sintomáticos são fornecidos na Tabela S3.

Não foram encontradas diferenças significativas em relação a sexo, idade ou comorbidades entre pacientes sintomáticos e assintomáticos durante o período de isolamento (Tabela S4). Dos pacientes assintomáticos que realizaram testes RT-PCR para SARS-CoV-2 (n = 436), 243 (55,7%) desenvolveram sintomas durante o período de seguimento em dias diferentes; 195 (45,0%) desenvolveram sintomas nas primeiras 24 h; 36 (15,0%), no dia 6; 10 (5,0%), no dia 10; e 2 (1,0%), ao final do período de isolamento. Os sintomas mais comuns 24 h após o resultado foram cefaleia (36%), congestão nasal (29%) e tosse (26%).

### Hospitalização e alertas de sintomas

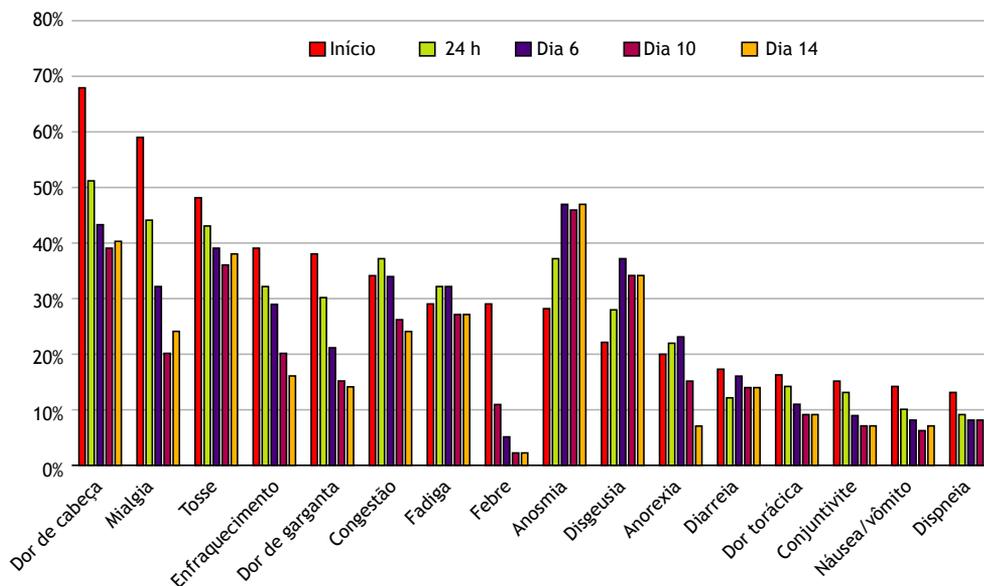
Durante o período de seguimento, 5% dos pacientes relataram hospitalização durante o período de isolamento. A mediana de idade dos pacientes hospitalizados foi de 54 anos (variação: 0-88 anos) e a

maioria era do sexo masculino (64%). A Tabela 3 mostra as características basais dos pacientes hospitalizados e não hospitalizados durante o período de isolamento.

Um total de 698 alertas de sintomas foi gerado para 235 pacientes durante o período de seguimento. Um total de 47% dos alertas foi relatado durante as primeiras 24 h de seguimento, seguido por 29% no dia 6, 17% no dia 10 e 7% no dia 14. O sintoma de alerta mais comum foi dor torácica durante todo o período de seguimento. A Tabela S5 fornece os dados dos relatórios de hospitalização e alertas de sintomas.

### Preditores associados ao risco de hospitalização

Encontramos um risco aumentado de hospitalização em pacientes com febre e dispnéia de início recente, respectivamente (RR = 7,43 [IC95%: 3,85-14,30]; e RR = 5,27 [IC95%: 1,52-18,30], p < 0,01 para ambos), durante o seguimento (Figura 3). Um resumo das RR não ajustadas e ajustadas dos sintomas de alerta para gravidade é mostrado na Tabela 4.

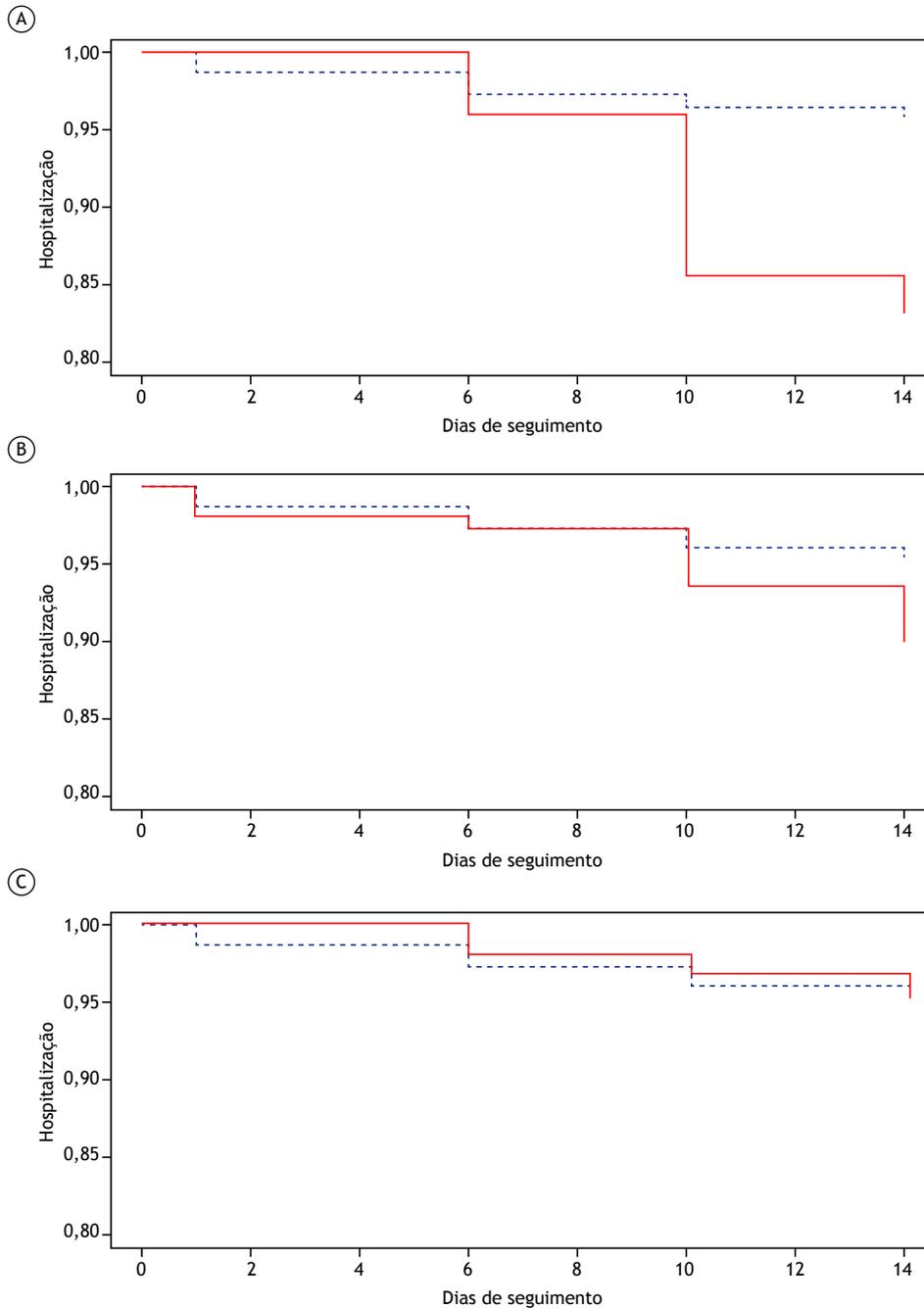


**Figura 2.** Monitoramento de sintomas durante o período de isolamento em pacientes ambulatoriais sintomáticos com resultado positivo no teste RT-PCR para SARS-CoV-2.

**Tabela 3.** Características basais dos pacientes hospitalizados e não hospitalizados durante o período de isolamento.<sup>a</sup>

| Características       | Grupos                     |                                   | p      |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------|
|                       | Hospitalizados<br>(n = 76) | Não hospitalizados<br>(n = 1,541) |        |
| Idade, anos           | 54 [0-88]                  | 38 [0-100]                        | < 0,01 |
| Sexo                  |                            |                                   |        |
| Masculino             | 49 (64,5)                  | 792 (51,4)                        | 0,02   |
| Comorbidades          |                            |                                   |        |
| Hipertensão           | 19 (25,0)                  | 193 (12,5)                        | < 0,01 |
| Diabetes              | 8 (10,5)                   | 72 (4,7)                          | 0,21   |
| Obesidade             | 5 (6,6)                    | 105 (6,8)                         | 0,93   |
| Asma                  | 7 (9,2)                    | 61 (4,0)                          | 0,25   |
| Doença cardiovascular | 1 (1,3)                    | 13 (0,8)                          | 0,49   |
| Fumantes              | 8 (10,5)                   | 299 (19,4)                        | 0,05   |
| Sintomas iniciais     | 67 (88,2)                  | 1114 (72,3)                       | < 0,01 |

<sup>a</sup>Valores expressos como mediana [variação] ou n (%).



**Figura 3.** Análise de sobrevivência das associações de febre de início recente (em A), dispneia de início recente (em B) e dor torácica de início recente (em C) com hospitalização.

**Tabela 4.** Resumo da associação entre sinais de alerta para gravidade e risco de hospitalização.

| Variáveis                      | RR não ajustada (IC95%) | p      | RR ajustada (IC95%) | p*     |
|--------------------------------|-------------------------|--------|---------------------|--------|
| Febre de início recente        | 4,18 (2,30-7,60)        | < 0,01 | 7,43 (3,58-14,31)   | < 0,01 |
| Dispneia de início recente     | 2,33 (1,23-4,41)        | < 0,01 | 5,27 (1,52-18,30)   | < 0,01 |
| Dor torácica de início recente | 0,94 (0,43-2,06)        | 0,89   | 1,01 (0,46-2,21)    | 0,98   |

RR: razão de risco. \*Modelo de risco proporcional de Cox ajustado por idade, sexo, diabetes, hipertensão, obesidade, asma, doença cardiovascular, histórico de tabagismo, número de comorbidades, febre, dor torácica e dispneia no início do estudo.

**Pesquisa no final do período de isolamento**

Do total de pacientes ambulatoriais, 64% responderam à pesquisa no final do período de isolamento. Nesse

período, 9% dos pacientes relataram ter visitado um serviço de emergência. Em média, 87% dos pacientes pesquisados relataram ter aderido ao auto-isolamento.

Os pacientes foram isolados em casa com as famílias (mediana de 3 pessoas [IIQ: 2-4]); 52% dos contatos domiciliares apresentaram sintomas atribuíveis à COVID-19 após serem infectados.

## DISCUSSÃO

A identificação imediata de pacientes com um prognóstico sombrio é importante para reduzir a taxa de complicações e, portanto, reduzir o número de casos graves de COVID-19 no ambiente ambulatorial. No presente estudo, desenvolvemos uma intervenção de seguimento baseada em pesquisa por 2 semanas, incluindo 7.108 pacientes ambulatoriais infectados com SARS-CoV-2 no Chile durante os primeiros 6 meses da pandemia. A principal contribuição do presente estudo foi a avaliação de três diferentes sintomas de alerta para gravidade durante o período de seguimento e sua associação com o risco de hospitalização. Embora tenhamos encontrado associações não ajustadas entre os três sintomas de alerta para gravidade e hospitalização incidente, nossa análise ajustada identificou febre de início recente como o principal fator de risco. Consideramos esses resultados valiosos, mas ainda são necessárias outras pesquisas, incluindo uma abordagem de *machine learning* (aprendizado de máquina) com treinamento e conjuntos de dados de validação.

Foram descritas as características clínicas, os sintomas recentes e a evolução dos pacientes durante o período de isolamento, contribuindo assim para o conhecimento da história natural da doença em sua forma leve e para melhorar as medidas de prevenção e detecção precoce de complicações. Na amostra geral, 7,6% dos pacientes estavam hospitalizados no momento do teste, o que é consistente com os resultados de Lechien et al.<sup>(3)</sup> que relataram que 8% dos pacientes necessitaram de internação em uma coorte europeia. Outros relataram percentuais mais elevados (próximos a 20%), influenciados pelo menor número de indivíduos estudados.<sup>(7,8)</sup> Em nosso estudo, as características clínicas foram semelhantes às de estudos anteriores.<sup>(7,9-12)</sup> A idade média foi de 38 anos (< 18 anos = 6,3%), que é semelhante a um estudo chileno incluindo 1.125 pacientes ambulatoriais (mediana de idade = 36 anos [IIQ: 28-50 anos])<sup>(13)</sup> e a outros estudos na Europa e América do Norte.<sup>(3,8)</sup>

Quanto aos sintomas recentes atribuíveis à COVID-19, a proporção de pacientes ambulatoriais assintomáticos foi maior do que a relatada em outras coortes,<sup>(9)</sup> o que pode ser explicado pela testagem massiva realizada no Chile independentemente de sintomatologia, em que apenas um pedido médico é necessário para o teste. Os sintomas mais prevalentes em pacientes ambulatoriais foram cefaleia, mialgia, febre e tosse, o que está de acordo com outros estudos.<sup>(4,10)</sup>

Os sintomas relatados pelos pacientes ambulatoriais diminuíram com o avanço do período de isolamento; no entanto, no dia 14, 28% dos pacientes ainda apresentavam sintomas atribuíveis à COVID-19, o

que também foi observado por Tenforde et al.,<sup>(8)</sup> que relataram que 36% dos pacientes eram sintomáticos entre 14-21 dias após um teste positivo para SARS-CoV-2. Por outro lado, Bi et al.<sup>(5)</sup> estimaram que o tempo mediano de recuperação desde o início dos sintomas foi de 20,8 dias, o que pode significar que o período de isolamento deveria ser aumentado, resultando consequentemente em maiores ausências ao trabalho. Esse grupo de pacientes deve ser avaliado por um período mais longo para determinar o impacto de sintomas persistentes e as repercussões em longo prazo na saúde de pacientes recuperados.<sup>(14)</sup> Além disso, 56% dos pacientes assintomáticos submetidos ao teste desenvolveram sintomas durante o período de isolamento, a grande maioria apresentando sintomas entre 1 e 6 dias após a testagem.

Durante o período de isolamento, 5% dos pacientes relataram terem sido hospitalizados, a maioria do sexo masculino, corroborando relatos de outros estudos que afirmam que a taxa de internação de homens foi duas ou três vezes superior à de mulheres.<sup>(15,16)</sup> Em um estudo multicêntrico retrospectivo realizado nos EUA, em que pacientes com resultado positivo no teste para SARS-CoV-2 foram contatados por telefone entre 14 e 21 dias após o diagnóstico, 8% dos pacientes relataram necessitar de hospitalização durante o período de isolamento.<sup>(8)</sup> Nossa menor proporção de casos de internação durante o período de isolamento pode ser decorrente do maior número de pacientes assintomáticos (23% vs. 4% naquele estudo<sup>(8)</sup>).

O monitoramento e aconselhamento virtuais dos pacientes foram possíveis em nosso centro, o que se mostrou eficaz na investigação de sintomas de alerta em 15% dos pacientes durante o período de seguimento. Na primeira etapa, o seguimento foi realizado por telefone; entretanto, com o aumento do número de casos, não foi possível manter contato telefônico com todos os pacientes. Assim, o seguimento foi continuado por e-mail. Surpreendentemente, essa mudança diminuiu a taxa de resposta dos pacientes em apenas 9% (de 92% para 83%). Esse resultado mostra que o seguimento de pacientes atendidos em regime ambulatorial por e-mail através de uma plataforma automatizada é possível, incluindo o suporte contínuo de uma equipe de saúde que atenda às necessidades dos pacientes, resolva dúvidas e garanta encaminhamentos imediatos caso surjam sintomas de alerta.<sup>(5)</sup> Atenção especial deve ser direcionada aos pacientes com mais de 60 anos de idade, porque a taxa de resposta nessa faixa etária foi significativamente menor (66% vs. 80% naqueles com < 60 anos) e porque essa faixa etária tem maior risco de complicações e de necessidade de hospitalização.<sup>(10)</sup>

Nosso estudo tem limitações. Primeiramente, todas as informações em relação aos sintomas e comorbidades foram autorreferidas pelos pacientes, o que pode resultar em vieses de informação. As informações sobre os desfechos clínicos durante o período de isolamento (admissão em UTI e mortalidade) não foram consideradas no protocolo do estudo. Em segundo

lugar, os resultados refletem a experiência de um único centro em nível nacional, e foram obtidos pela análise de 2% dos casos de SARS-CoV-2 confirmados por RT-PCR notificados no Chile nesse período. Finalmente, a proporção de pacientes com perda de seguimento após um resultado positivo no RT-PCR foi alta, e esse grupo de pacientes apresentava características diferentes quando comparados aos incluídos na análise de coorte, diminuindo a aplicabilidade dos resultados. Outros estudos, incluindo análises de *big data*, são necessários para validar nossos resultados. Apesar das limitações mencionadas, uma grande coorte de pacientes ambulatoriais foi descrita e incorporada a um inovador sistema de monitoramento de saúde virtual (plataforma REDCap), com um índice de resposta próximo a 80%.

Conhecer as características clínicas e demográficas dos pacientes em diferentes populações é essencial

para enfrentar esta pandemia. O contato por e-mail com pacientes ambulatoriais infectados por SARS-CoV-2 durante o auto-isolamento é possível e eficaz. Essa estratégia permite o contato contínuo com os pacientes e facilita a avaliação dos sintomas de risco em tempo hábil, otimizando os recursos humanos dos hospitais em um período de alta demanda assistencial. O surgimento de febre ou dispneia durante o período de isolamento justifica avaliação médica imediata.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

DS, MM, MC e MR: desenho e execução do estudo. DS, MM, MR, JD e GL: extração e análise de dados. DS, MM, JD e GL: redação do manuscrito. DS, MM, MC, MR, JD e GL: revisão crítica e aprovação final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):e215]. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. J Intern Med. 2020;288(3):335-344. <https://doi.org/10.1111/joim.13089>
- Lam PW, Sehgal P, Andany N, Mubareka S, Simor AE, Ozaldin O, et al. A virtual care program for outpatients diagnosed with COVID-19: a feasibility study. CMAJ Open. 2020;8(2):E407-E413. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200069>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2020 Jul;20(7):e148]. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):911-919. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Surg. 2014;12(12):1495-1499. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(7):821-831. <https://doi.org/10.1002/alr.22592>
- Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(26):841-846. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e3>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Wei Y, Lu Y, Xia L, Yuan X, Li G, Li X, et al. Analysis of 2019 novel coronavirus infection and clinical characteristics of outpatients: An epidemiological study from a fever clinic in Wuhan, China. J Med Virol. 2020;92(11):2758-2767. <https://doi.org/10.1002/jmv.26175>
- Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. J Clin Virol. 2020;127:104357. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>
- Simian ME, Cifuentes M. Epidemiological characterization of patients with Covid-19 in the Hospital Clínico Universidad de Chile [Article in Spanish]. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2020;31(2):103-108.
- Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory?. Sci Total Environ. 2020;729:139021.
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020;11(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published correction appears in JAMA. 2021 May 25;325(20):2120]. JAMA. 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>



# Ultrassonografia pulmonar como preditor de mortalidade em pacientes com COVID-19

Fernando A. Sosa<sup>1</sup> , Agustín Matarrese<sup>1</sup> , Santiago Saavedra<sup>1</sup> ,  
Javier Osatnik<sup>1</sup> , Javier Roberti<sup>2</sup> , Barbara Tort Oribe<sup>1</sup> ,  
Daniel Ivulich<sup>1</sup> , Ana Laura Durán<sup>1</sup> , Celeste Caputo<sup>1</sup> , Cristian Benay<sup>1</sup>

1. Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.
2. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina

**Recebido:** 10 março 2021.

**Aprovado:** 04 junho 2021.

Trabalho realizado na unidade de terapia intensiva do Hospital Alemán (Hospital Alemão), Buenos Aires, Argentina.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o desempenho da ultrassonografia pulmonar para determinar a evolução em curto prazo de pacientes com COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva. **Métodos:** Este é um estudo prospectivo e observacional. Entre julho e novembro de 2020, 59 pacientes foram incluídos e submetidos a pelo menos duas avaliações LUS usando o escore LUS (variação de 0-42) no dia da admissão, dia 5 e 10 de admissão. **Resultados:** A idade foi de  $66,5 \pm 15$  anos, APACHE II foi de  $8,3 \pm 3,9$ , 12 (20%) pacientes tinham malignidade, 46 (78%) pacientes tinham ventilação não invasiva / cânula nasal de alto fluxo e 38 (64%) pacientes ventilação mecânica necessária. A mediana de permanência na UTI foi de 12 dias (IQR 8,5-20,5 dias). A mortalidade na UTI ou hospitalar foi de 54%. Na admissão, o escore LUS era de  $20,8 \pm 6,1$ ; no dia 5 e no dia 10 de admissão, os escores foram  $27,6 \pm 5,5$  e  $29,4 \pm 5,3$ , respectivamente ( $P = 0,007$ ). Com a deterioração do quadro clínico, o escore LUS aumentou, com correlação positiva de 0,52,  $P < 0,001$ . Pacientes com pior LUS no dia 5 versus melhor pontuação tiveram mortalidade de 76% versus 33% (OR 6,29, IC 95% 2,01-19,65,  $p = 0,003$ ); uma diferença semelhante foi observada no dia 10. O escore LUS do 5º dia de admissão teve uma área sob a curva de 0,80, melhor ponto de corte de 27, sensibilidade e especificidade de 0,75 e 0,78, respectivamente. **Conclusão:** Esses achados posicionam o LUS como um método simples e reprodutível para prever a evolução de pacientes com COVID-19.

**Palavras-chave:** Doenças de Lund; COVID-19; Ultrassonografia.

## INTRODUÇÃO

A nova doença coronavírus (COVID-19) pode resultar em doenças respiratórias graves e até fatais, como a síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA).<sup>(1)</sup> Os métodos diagnósticos não invasivos têm ganhado espaço na prática clínica, especialmente na medicina crítica e de emergência, como informações rápidas, confiáveis e reproduzíveis à beira do leito do paciente contribuíram para o diagnóstico etiológico mais preciso da patologia aguda e um tratamento mais direcionado.<sup>(2,3)</sup> No contexto da pandemia de COVID-19, a ultrassonografia tornou-se uma ferramenta útil em terapia intensiva, com uma abordagem POCUS (Point of Care Ultrasound).<sup>(4)</sup>

A ultrassonografia pulmonar (LUS) está disponível em países com diferentes níveis de desenvolvimento de seus sistemas de saúde e oferece vantagens em relação à tomografia computadorizada (TC), que requer a transferência de pacientes para fora de unidades de terapia intensiva ou radiografia de tórax, que apresenta limitações para o diagnóstico e acompanhamento de patologia pulmonar em pacientes críticos.<sup>(5)</sup> Vários estudos mostraram que o LUS pode detectar doença intersticial, consolidações subpleurais e dificuldade respiratória de qualquer etiologia, com sensibilidade e especificidade

superiores à radiografia de tórax e comparável à TC.<sup>(6-8)</sup> LUS já foi recomendado em pandemias virais anteriores<sup>(9)</sup> e evidências crescentes demonstram sua eficácia em pacientes com COVID-19,<sup>(10)</sup> o que permite identificar o grau de envolvimento pulmonar, seu curso e a possível associação entre o envolvimento pulmonar inicial e seu prognóstico.<sup>(11-15)</sup>

Nosso objetivo foi avaliar o desempenho do LUS por meio do escore ultrassonográfico pulmonar (escore LUS) para determinar a gravidade da pneumonia e os resultados em curto prazo de pacientes com COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva. Nossa hipótese é que o Lung Ultrasound Score (LUS) se correlaciona com a evolução clínica e prediz a mortalidade em pacientes gravemente enfermos com pneumonia COVID-19.

## MÉTODOS

Este é um estudo observacional, analítico, prospectivo, unicêntrico realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Alemán em Buenos Aires, Argentina; um hospital universitário com UTI com 30 leitos, sendo 15 deles destinados ao atendimento do COVID-19. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética independente

### Correspondência para:

Javier Roberti. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Áustria 2381, 5D, 1425, Buenos Aires Argentina.

Tel.: 54 91 1356-33749. E-mail: javierroberti@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

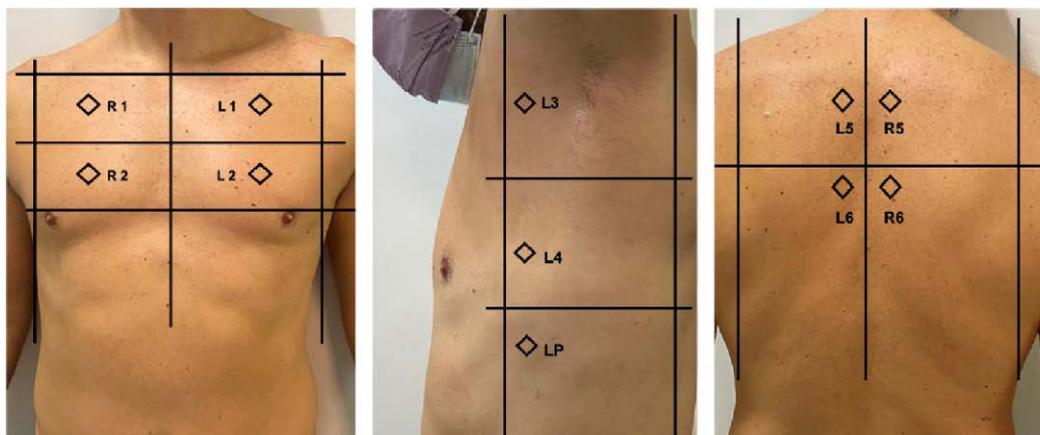
do Hospital Alemán. Foi obtido o consentimento informado dos pacientes ou de seus representantes. O estudo foi realizado em conformidade com a Lei 25.326 / Habeas Data. Preservamos a identidade dos participantes de acordo com as normas e legislações locais e internacionais.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 por técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), admitidos na UTI com insuficiência respiratória, entre 1º de julho de 2020 e 31 de outubro de 2020, e que apresentassem pelo menos dois LUS. O LUS foi realizado no início do estudo (tempo de admissão na UTI), no quinto dia e no décimo dia de admissão na UTI. Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos, aqueles cujo motivo de admissão na UTI não foi insuficiência respiratória, apesar do diagnóstico confirmado de COVID-19, e aqueles com diretrizes antecipadas e não ordens de reanimação. Pacientes com baixa necessidade de oxigênio suplementar foram admitidos na UTI e apresentaram rápida progressão radiológica, deterioração com taquipneia e / ou mecânica ventilatória inadequada.

Após a obtenção do consentimento informado e 48 horas após a admissão na UTI, a primeira avaliação foi realizada em um aparelho de ultrassom Philips, modelo CX 50, transdutor convexo de baixa frequência (2-6 MHz), com software de pulmão (Philips Medical Systems, Bothell, WA, EUA), em uma profundidade pré-estabelecida de 11 a 14 cm. O escore LUS foi calculado de acordo com os métodos descritos por Soldati et al. com uma modificação.<sup>(16)</sup> Em vez de dividir as áreas posteriores em três regiões, estas foram divididas em duas regiões (superior e inferior), e o ponto PLAPS foi adicionado às regiões laterais à medida que se observava consolidação pulmonar. Para tanto, cada hemitórax foi dividido em sete regiões, **anterior**

**direita** entre a clavícula para cima e o décimo espaço intercostal para baixo, lateralmente entre a borda direita do esterno e a linha axilar anterior, e dividido em áreas superior e inferior; **lateral direita** entre a fenda axilar para cima e uma linha que continua do décimo espaço intercostal para baixo, entre as linhas axilares anteriores e a linha axilar posterior e dividida em superior e inferior; a **região posterior** também foi dividida em superior e inferior, com limites laterais entre a linha axilar posterior e a coluna vertebral e a região superior; e classificados da seguinte forma: R1 (região superior direita anterior) R2 (região inferior direita anterior), R3 (região axilar direita), R4 (região lateral inferior direita), R5 (região posterior superior direita), R6 (região posterior inferior direita) , e R7 - PLAPS (síndrome alveolar posterior e / ou lateral e / ou pleural) (região entre a união da linha axilar posterior e a intersecção da linha imaginária que continua pelo décimo espaço intercostal, sendo necessária a visualização do diafragma para exploração correta do fundo pleural). Da mesma forma e com limites iguais, o hemitórax esquerdo foi tomado, nomeando cada uma das zonas como L1 (região superior esquerda anterior), L2 (região inferior esquerda anterior), L3 (região lateral esquerda), L4 (região lateral inferior esquerda), L5 (região posterior superior esquerda), L6 (região posterior inferior esquerda) e L7 - PLAPS. A Figura 1 mostra as regiões LUS.;

A cada área foi atribuído um valor de 0 a 3 pontos de acordo com a seguinte avaliação. **Linhas A:** linha pleural normal, artefatos de reverberação normais da linha pleural acompanhados de deslizamento do pulmão, correspondendo à aeração pulmonar normal = 0 pontos. Linhas B: linhas hiperecoicas verticais à linha pleural subindo dela e alcançando o final da tela, apagando as linhas A ou em conjunto



R1 (região anterior superior direita), R2 (região anterior inferior direita), L1 (região anterior superior esquerda), L2 (região anterior inferior esquerda)

L3 (região axilar esquerda), L4 (região lateral esquerda inferior), LP (PLAPS esquerdo)

L5 (região posterior superior esquerda), L6 (região posterior inferior esquerda), R5 (região posterior superior direita), R6 (região posterior inferior direita)

**Figura 1.** Legenda. Regiões de escore ultrassonográfico pulmonar.

com elas no caso de patologia pulmonar associada a COVID-19, representando artefatos reverberantes de interlobar ou septos alveolares edematosos foram divididos em linhas B separadas B1 correspondendo a perda moderada de aeração pulmonar = 1 ponto. Três ou mais linhas definem B1. Linhas B coalescentes B2 correspondendo a uma perda severa de aeração pulmonar, que era = 2 pontos, e consolidação pulmonar, que era = 3 pontos.<sup>(17)</sup> Assim, o escore LUS poderia ter um valor normal de 0 e o pior valor de 42 Esta avaliação foi realizada por três médicos intensivistas treinados para a realização de LUS, à beira do leito do paciente com COVID-19 confirmado, em aparelho de ultrassom dedicado exclusivamente a esses pacientes. Equipamento de proteção individual foi usado para todos os estudos e as medições foram feitas off-line para reduzir o tempo de exposição. A variabilidade interobservador para a medição do escore LUS foi determinada por um operador especialista independente que desconhecia o estudo.

A cada avaliação, registrávamos o quadro clínico medido pelo nível de suporte ventilatório: "leve" quando o paciente necessitava de cânula nasal de O<sub>2</sub>; "Moderado" quando o paciente necessitou de ventilação não invasiva / cânula nasal de alto fluxo; "Grave" quando o paciente necessitou de ventilação mecânica. Além disso, os seguintes parâmetros foram medidos: leucócitos, proteína C reativa, plaquetas, LDH, troponina-t, ferritina e dímero-D. Essa avaliação foi repetida no quinto e décimo dias de internação na UTI. Além disso, foram registrados o número de dias de internação na UTI e hospitalar, a mortalidade na UTI e hospitalar, o total de dias de ventilação mecânica e o destino após a alta hospitalar (Domicílio - Internação Domiciliar - Centro de saúde de 3º nível).

Para análise estatística, os dados contínuos foram expressos como média e desvio padrão (DP), ou como mediana e intervalo interquartil [IQR 25-75], conforme apropriado. A análise de normalidade foi realizada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados categóricos foram expressos em valores absolutos e / ou percentuais. O teste t de Student ou o teste U de Mann Whitney foram usados para comparar variáveis contínuas paramétricas e não paramétricas, respectivamente; e o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. A relação entre as variáveis foi determinada inicialmente por meio de análise univariada. Para a análise de regressão múltipla, foram selecionadas as variáveis que consideramos relevantes (princípio da parcimônia) e / ou aquelas que na análise univariada resultaram em um valor  $p < 0,1$ . Aqueles pacientes com dados faltantes nas variáveis de importância foram excluídos da análise. As análises estatísticas foram realizadas com o software R versão 3.3.3.

## RESULTADOS

Durante os quatro meses do estudo, 249 pacientes foram internados em UTI, dos quais 78 (31%) pacientes

foram diagnosticados com COVID-19. Um total de 19 pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: oito não realizaram avaliações ultrassonográficas, cinco foram internados por causas não respiratórias, cinco tiveram uma longa permanência hospitalar antes do diagnóstico de COVID-19 e um paciente teve um procedimento de não ressuscitar / ordem de não intubar. Finalmente, 59 pacientes foram incluídos na análise final. A média de idade foi de  $66,5 \pm 15$  anos e 43 (73%) dos 59 pacientes eram do sexo masculino. A gravidade na admissão medida pelo APACHE II foi em média de  $8,3 \pm 3,9$  e o escore de comorbidade de Charlson apresentou uma média de  $3,2 \pm 2$ . Doze (20%) pacientes tinham malignidade e 9 (15%) pacientes eram frágeis (Escala de Fragilidade Clínica > 4). Em 46 (78%) pacientes, uma ventilação não invasiva / cânula nasal de alto fluxo foi usada, durante uma mediana de 3,5 dias (IQR 2-6 dias), e em 38 (64%) pacientes, ventilação mecânica foi necessária, durante uma mediana de 12 dias (IQR 9,25-19,75 dias). A mediana de permanência na UTI foi de 12 dias (IQR 8,5-20,5 dias) e a mediana de permanência no hospital foi de 20 dias (IQR 13,5-28,5 dias). A mortalidade na UTI e no hospital foi de 54%. As características demográficas dos pacientes estão resumidas na Tabela 1.

O tempo médio desde o diagnóstico de COVID-19 até o primeiro LUS foi de 5 dias (IQR 3,5-9 dias). O escore médio total do LUS na admissão foi de  $20,8 \pm 6,1$ ; no dia 5, era  $27,6 \pm 5,5$  e no dia 10,  $29,4 \pm 5,3$  ( $p = 0,007$ ). À medida que o quadro clínico piorava (de acordo com a necessidade de suporte ventilatório mecânico), o escore LUS aumentava, com correlação positiva de 0,52,  $p < 0,001$ . No dia 10 ( $n = 41$ ), os escores LUS foram  $19,1 \pm 3,4$ ,  $23,3 \pm 4,5$ ,  $30,8 \pm 5,3$  nos grupos leve, moderado e grave, respectivamente. Ao analisar os marcadores bioquímicos no momento da primeira avaliação LUS, nenhum deles apresentou associação estatisticamente significativa com o quadro clínico, ao contrário do escore LUS. O grupo de pacientes cujo escore LUS no dia 5 foi pior do que a linha de base teve uma mortalidade de 76% versus 33% de mortalidade no grupo de pacientes cujos escores LUS melhoraram durante o mesmo período (OR 6,29, IC 95% 2,01-19,65,  $p = 0,003$ ). A Tabela 2 mostra a mortalidade na UTI de acordo com as mudanças observadas com o escore LUS.

Essa diferença também foi observada no décimo dia de internação na UTI. Na análise multivariada, ajustada por idade, APACHE II e Charlson, o escore LUS foi um preditor independente de mortalidade (OR 1,32, IC 95% 1,14 -1,60,  $p = 0,001$ ). Em outro modelo de regressão em que sexo e índice de massa corporal foram ajustados, o escore LUS também foi um preditor independente de mortalidade (OR 1,30, IC 95% 1,14-1,54,  $p < 0,001$ ). A sensibilidade e especificidade do escore LUS para prever a mortalidade do paciente foram avaliadas. O escore LUS na admissão na UTI apresentou área sob a curva (AUC) de 0,64, sendo 25 o melhor ponto de corte, sensibilidade de 0,63 e

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas.

| Características   | Valor no total de pacientes (n = 59) |
|---|--------------------------------------|
| Idade, média ± DP   | 66.5 ±15.0                           |
| Masculino, n (%)  | 43 (73)                              |
| APACHE II. média ± DP                                       | 8.3±3.9                              |
| Pontuação de Charlson. média ± DP                           | 3.2±2.0                              |
| Câncer, n (%)   | 12 (20)                              |
| Pacientes frágeis (CFS> 4). n (%)                           | 9 (15)                               |
| IMC, média ± DP   | 27.6±4.5                             |
| Apoio, suporte  |                                      |
| Ventilação não invasiva / cânula nasal de alto fluxo, n (%) | 46 (78)                              |
| Dias da cânula, mediana (IQR)                               | 3.5 (2-6)                            |
| Ventilação mecânica, n (%)                                  | 38 (64)                              |
| Dias de MV. mediana (IQR)                                   | 12 (9.25-19.75)                      |
| ECMO, n (%)   | 1 (2)                                |
| Hemodiálise, n (%)  | 9 (15)                               |
| Agentes de bloqueio neuromuscular, n (%)                    | 35 (59)                              |
| Dias de agentes bloqueadores neuromusculares, mediana (IQR) | 8 (5-10)                             |
| Dias desde o diagnóstico ao LUS, mediana (IQR)              | 5 (3.5-9)                            |
| Tempo de permanência na UTI, dias, mediana (IQR)            | 12 (8.5-20.5)                        |
| Tempo de internação, dias, mediana (IQR)                    | 20 (13.5-28.5)                       |
| Mortalidade na UTI, n (%)                                   | 32 (54)                              |
| Mortalidade hospitalar, n (%)                               | 32 (54)                              |

Abreviaturas: CFS = Escala de Fragilidade Clínica; IMC = índice de massa corporal; APACHE = Avaliação de Fisiologia Aguda e Saúde Crônica; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; UTI = unidade de terapia intensiva; DP = desvio padrão; IQR = intervalo interquartil.

**Tabela 2.** Mortalidade na UTI de acordo com as alterações do escore LUS.

| Mudança de escore LUS             | n (%)   | Mortalidade na UTI (%) | OR (IC 95%)       | Valor-P      |
|-----------------------------------|---------|------------------------|-------------------|--------------|
| <b>LUS no 5º dia de admissão</b>  |         |                        |                   | <b>0.003</b> |
| Escore melhorado                  | 30 (51) | 33                     |                   |              |
| Escore deteriorado                | 29 (49) | 76                     | 6.29 (2.01-19.65) |              |
| <b>LUS no 10º dia de admissão</b> |         |                        |                   | <b>0.023</b> |
| Escore melhorado                  | 18 (44) | 33                     |                   |              |
| Escore deteriorado                | 23 (56) | 74                     | 5.67 (1.47-21.89) |              |

Melhorou ou piorou em comparação com a avaliação anterior. LUS = escore ultrassonográfico pulmonar; UTI = unidade de terapia intensiva; OR = razão de chances (odds ratio); IC = intervalo de confiança.

especificidade de 0,59. E no quinto dia após a admissão, o escore LUS apresentou AUC de 0,80, com o melhor ponto de corte de 27, sensibilidade e especificidade de 0,75 e 0,78, respectivamente (Tabela 3 e Figura 2). A Figura 3 mostra exemplos de imagens LUS de pacientes incluídos no estudo.

## DISCUSSÃO

Nossos achados mostram que o escore ultrassonográfico pulmonar é um método viável e fácil de prever o curso clínico de pacientes criticamente enfermos com COVID-19. Quando a condição clínica dos pacientes se deteriorou, a pontuação aumentou significativamente. De fato, o escore LUS foi um preditor independente de mortalidade e quando avaliado no dia 5 de admissão

na UTI, o escore apresentou uma área aceitável sob a curva.

As características histopatológicas da pneumonia por COVID-19 são caracterizadas por dano alveolar, incluindo edema alveolar, enquanto o componente inflamatório é leve e irregular. Podem ocorrer processos reparativos com hiperplasia de pneumócitos e espessamento intersticial; nas fases avançadas, aparecem consolidações dependentes da gravidade semelhantes às do desconforto respiratório, bem como necrose hemorrágica, congestão alveolar, edema, descamação e fibrose.<sup>(18)</sup> Portanto, ferramentas que podem avaliar de forma confiável o envolvimento pulmonar também podem prever deterioração clínica. Nosso estudo sugere que o escore LUS foi útil para avaliar pacientes

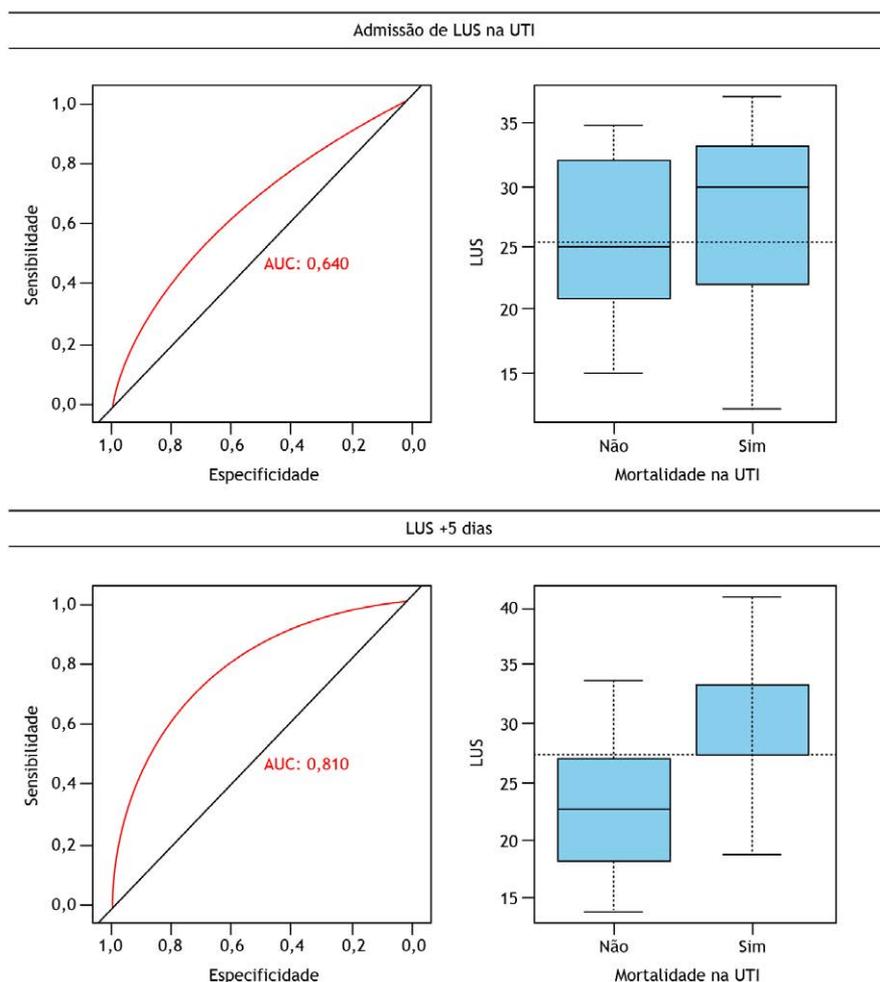
**Tabela 3.** Regressão multivariada; mortalidade prevista por LUS.

| Modelo  | OR (95%IC)       | Valor-p |
|---|------------------|---------|
| Modelo 1 (ajustado por idade, APACHE, Charlson) | 1.32 (1.14-1.60) | 0.001   |
| Modelo 2 (ajustado por sexo e IMC)              | 1.30 (1.14-1.54) | < 0.001 |

|                                  | ROC AUC | Sensibilidade | Especificidade | VPP  | VPN  |
|----------------------------------|---------|---------------|----------------|------|------|
| <b>LUS na admissão</b>           |         |               |                |      |      |
| LUS > 25                         | 0.64    | 0.63          | 0.59           | 0.65 | 0.57 |
| <b>LUS no 5º dia de admissão</b> |         |               |                |      |      |
| LUS > 27                         | 0.80    | 0.75          | 0.78           | 0.80 | 0.72 |

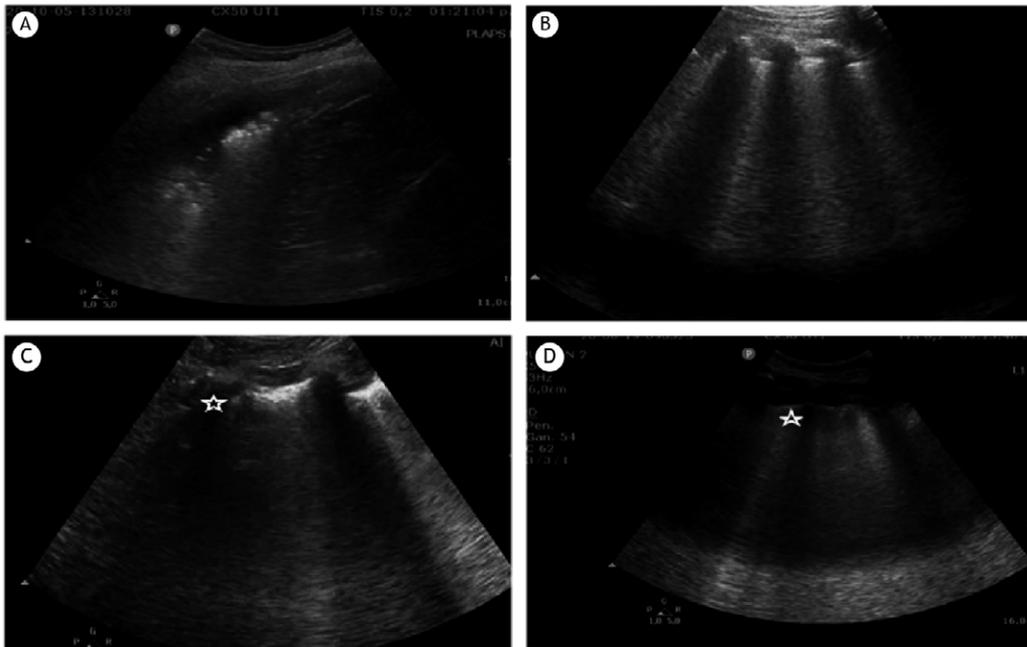
AUC = área sob a curva; ROC = curva característica de operação do receptor; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; LUS = escore ultrassonográfico pulmonar.


**Figura 2.** Sensibilidade e especificidade do escore LUS para prever a mortalidade do paciente na unidade de terapia intensiva.

com COVID-19 e que, logo após a admissão, poderia prever um maior risco de mortalidade.

O escore LUS poderia definir alterações que afetam a relação entre o tecido e o ar na superfície pulmonar;<sup>(19)</sup> na verdade, quanto maior o escore, maior a perda

da aeração pulmonar. A mediana do tempo entre o diagnóstico de COVID-19 e a primeira avaliação LUS foi de cinco dias, o que pode explicar a diferença entre o desempenho da primeira e da segunda avaliação LUS para prever desfechos desfavoráveis. De fato,



A) PLAPS esquerdo, consolidação pulmonar B) Região posterior superior esquerda, B2 coalescente C) Região axilar esquerda, consolidação B2 coalescente e subpleural D) Região anterior superior esquerda, consolidação B2 coalescente e subpleural

**Figura 3.** Imagens LUS de pacientes incluídos no estudo.

a segunda avaliação foi realizada em média 10 dias após o diagnóstico, quando COVID-19 apresenta pico inflamatório, principalmente devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias.<sup>(20,21)</sup> Foi demonstrado que pacientes com desconforto respiratório de COVID-19 pode manter a complacência pulmonar quase normal nos estágios iniciais da doença, apesar da boa oxigenação para piorar ou melhorar posteriormente.<sup>(22,23)</sup>

O escore LUS mostrou associação com a gravidade clínica dos pacientes com COVID-19 na avaliação inicial no dia da admissão na UTI; entretanto, foi no quinto dia de internação que o escore atingiu sua melhor AUC para prever mortalidade. Em estudo comparável, essa diferença no escore já era significativa na primeira avaliação de LUS.<sup>(24)</sup> Lichter et al. também mostraram que o escore LUS poderia identificar o aparecimento de espessamento e derrame pleural, prevenindo deterioração clínica que se traduziu na necessidade de ventilação mecânica e mortalidade.<sup>(24)</sup> Em seu estudo, um escore LUS superior a 18 indicou uma sobrevida significativamente menor.<sup>(24)</sup>

Nosso estudo foi direcionado ao grupo mais crítico de pacientes com COVID-19 em nosso hospital; aqueles pacientes que necessitaram de internação em UTI por causa de insuficiência respiratória aguda. Como resultado, nossos valores de escore LUS foram superiores aos de publicações anteriores, que incluíam pacientes internados em serviços de emergência ou enfermarias

gerais, em seus estágios iniciais da doença.<sup>(13)</sup> Além disso, decidimos incluir a região lateral do pulmão para a axila e para os pontos PLAPS, onde geralmente se observam derrame pleural e consolidações maiores. A pleura não é descrita em detalhes porque embora tenha sido encontrada alterada (rompimento pleural, espessamento pleural), o transdutor foi destinado para avaliação do tipo A, padrão pulmonar tipo B e consolidações subpleurais e nas características patológicas bilaterais dos pontos PLAPS foram encontrados em 100% de nossa população, em concordância com outros estudos de LUS em pacientes com COVID-19<sup>(18,20)</sup> e os achados mais comuns foram linhas B e consolidações subpleurais em segmentos posteriores.

Nosso estudo tem várias limitações que devem ser levadas em consideração na interpretação de nossos resultados. Foi realizado em um único centro, com pequeno número de pacientes; alguns deles haviam sido admitidos pela primeira vez na enfermaria geral antes de serem transferidos para a UTI, superestimando o ponto de corte do escore para prever má evolução clínica e mortalidade. O uso de um transdutor de baixa frequência e alta penetração poderia ter perdido uma avaliação mais precisa das características da linha pleural. Outras limitações foram que o início dos sintomas não foi registrado, outras infecções não foram avaliadas e nem todos os potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito foram medidos,

como edema pulmonar, como resultado de recursos limitados durante a pandemia.

Nossos resultados devem ser interpretados com cautela. Além das limitações listadas acima, é fundamental que a implementação do ultrassom pulmonar seja supervisionada por pessoal treinado. Nosso estudo contribui com a literatura que apoia o uso da avaliação pulmonar por ultrassom como um método simples para prever a evolução de pacientes com COVID-19, sua necessidade de ventilação mecânica

e óbito. LUS é uma ferramenta facilmente disponível que pode ajudar os médicos a planejar o manejo de pacientes com COVID-19.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FAS e AM: conceitualização. FAS, AM, SS, DI, ALD, BTO, CC e CB: coleta de dados. FAS, AM e JO: análise de dados. FAS, AM, JO e JR: investigação. AM e JR: redação do rascunho. AM e JR: visualização.

## REFERÊNCIAS

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). PMID:32007143.
- Lichtenstein DA. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(6):693-8. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b7f637>. PMID:19675509.
- Arbelot C, Ferrari F, Bouhemad B, Rouby JJ. Lung ultrasound in acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1):70-4. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f43d05>. PMID:18195629.
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point of care ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>. PMID:22392031.
- Tierney DM, Huelster JS, Overgaard JD, Plunkett MB, Boland LL, St. Hill CA, et al. Comparative performance of pulmonary ultrasound, chest radiograph, and CT among patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2020;48(2):151-7. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004124>. PMID:31939782.
- Zielekiewicz L, Markarian T, Lopez A, Taguet C, Mohammedi N, Boucekine M, et al. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med*. 2020;46(9):1707-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06186-0>. PMID:32728966.
- Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100(1):9-15. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200401000-00006>. PMID:14695718.
- Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Platakis M, Patrianakos A, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1488-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2317-y>. PMID:21809107.
- Testa A, Soldati G, Copetti R, Giannuzzi R, Portale G, Gentiloni-Silveri N. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit Care*. 2012;16(1):R30. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11201>. PMID:22340202.
- Buonsenso D, Pata D, Chiarelli A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):e27. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X). PMID:32203708.
- Bitar ZI, Shamsah M, Bamasood OM, Maadarani OS, Alfolduri H. Point-of-Care Ultrasound for COVID-19 Pneumonia Patients in the ICU. *J Cardiovasc Imaging*. 2021;29(1):60-8. <http://dx.doi.org/10.4250/jcvi.2020.0138>. PMID:33511802.
- Hu Z, Liu Z, Dong Y, Liu J, Huang B, Liu A, et al. Evaluation of lung involvement in COVID-19 pneumonia based on ultrasound images. *Biomed Eng Online*. 2021;20(1):27. <http://dx.doi.org/10.1186/s12938-021-00863-x>. PMID:33743707.
- Martinez Redondo J, Comas Rodriguez C, Pujol Salud J, Crespo Pons M, Garcia Serrano C, Ortega Bravo M, et al. Higher accuracy of lung ultrasound over chest X-ray for early diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3481. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18073481>. PMID:33801638.
- Volpicelli G, Gargani L, Perlini S, Spinelli S, Barbieri G, Lanotte A, et al. Lung ultrasound for the early diagnosis of COVID-19 pneumonia: an international multicenter study. *Intensive Care Med*. 2021;47(4):444-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06373-7>. PMID:33743018.
- Heldeweg MLA, Lopez Matta JE, Haaksma ME, Smit JM, Elzo Kraemer CV, Grooth HJ, et al. Lung ultrasound and computed tomography to monitor COVID-19 pneumonia in critically ill patients: a two-center prospective cohort study. *Intensive Care Med Exp*. 2021;9(1):1. <http://dx.doi.org/10.1186/s40635-020-00367-3>. PMID:33491147.
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1413-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jum.15285>. PMID:32227492.
- Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1873-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06212-1>. PMID:32860069.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>. PMID:32114094.
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Sher S, Nenna R, Valente S, et al. Lung ultrasonography may provide an indirect estimation of lung porosity and airspace geometry. *Respiration*. 2014;88(6):458-68. <http://dx.doi.org/10.1159/000368086>. PMID:25376260.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>. PMID:32200663.
- Kenny G, Mallon PW. COVID-19- clinical presentation and therapeutic considerations. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:125-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.021>. PMID:33218685.
- Nouvelle A, Zani MD, Milanese G, Parise A, Baciarello M, Bignami EG, et al. Lung Ultrasound in COVID-19 pneumonia: correlations with Chest CT on hospital admission. *Respiration*. 2020;99(7):617-24. <http://dx.doi.org/10.1159/000509223>. PMID:32570265.
- Tung-Chen Y, Martí de Gracia M, Díez-Tascón A, Alonso-González R, Agudo-Fernández S, Parra-Gordo ML, et al. Correlation between chest computed tomography and lung ultrasonography in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(11):2918-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.003>. PMID:32771222.
- Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2128-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06254-5>. PMID:32975585.



# Associação entre mortalidade cardiovascular e pontuação do questionário STOP-Bang em uma coorte de pacientes hospitalizados: um estudo prospectivo

Gabriel Valdivia<sup>1</sup>, Alexia Schmidt<sup>1</sup>, Bettina Schmidt<sup>1</sup>, Francisca Rivera<sup>1</sup>, Aileen Oñate<sup>2</sup>, Camila Navarrete<sup>2</sup>, Josue Campos<sup>1</sup>, Gonzalo Labarca<sup>1,3</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Los Ángeles, Chile.
2. Facultad de Medicina, Universidad San Sebastian, Los Angeles, Chile.
3. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (MA) USA.

Recebido: 2 fevereiro 2021.

Aprovado: 9 junho 2021.

Trabalho realizado no IRB Servicio de Salud Bio-Bio, Los Angeles, Chile.

## RESUMO

**Objetivo:** A apneia obstrutiva do sono (AOS) está associada a um risco maior de mortalidade e doenças cardiometabólicas. O questionário STOP-Bang é uma ferramenta para rastrear populações em risco de AOS e assim priorizar estudos complementares. Nosso objetivo foi avaliar a utilidade clínica desse questionário na identificação de pacientes com risco aumentado de mortalidade após a alta em uma coorte de pacientes hospitalizados. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo com pacientes consecutivos internados em uma unidade de medicina interna entre maio e junho de 2017 que foram reavaliados três anos após a alta. No momento basal, coletamos dados sobre comorbidades (hipertensão, obesidade, diabetes e perfil lipídico em jejum) e calculamos as pontuações no STOP-Bang, definindo o risco de OSA (pontuação 0-2, sem risco; pontuação  $\geq 3$ , risco de AOS; e pontuação  $\geq 5$ , risco de AOS moderada a grave), que determinou os grupos de estudo. Também registramos dados sobre mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular ao final do período de acompanhamento. **Resultados:** Foram incluídos 435 pacientes. Desses, 352 (80,9%) e 182 (41,8%) apresentaram pontuações no STOP-Bang  $\geq 3$  e  $\geq 5$ , respectivamente. Quando comparados com o grupo com pontuação no STOP-Bang de 0-2, os outros dois grupos apresentaram prevalências mais elevadas de obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia. A análise multivariada mostrou uma associação independente entre mortalidade cardiovascular e pontuação no STOP-Bang  $\geq 5$  (razão de risco ajustada = 3,12 [IC95%, 1,39-7,03];  $p = 0,01$ ). Além disso, doença coronariana prévia também foi associada à mortalidade cardiovascular. **Conclusões:** Nesta coorte de pacientes hospitalizados, pontuações no STOP-Bang  $\geq 5$  foram capazes de identificar pacientes com risco aumentado de mortalidade cardiovascular três anos após a alta.

**Descritores:** Apneia obstrutiva do sono; Medição de risco; Inquéritos e questionários; Doenças cardiovasculares/mortalidade.

## INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição prevalente, com risco aumentado de complicações cardiovasculares. Essa condição é prevalente e subdiagnosticada em alguns países, principalmente devido à falta de estudos do sono. Estudos anteriores relatam que 1 bilhão de pessoas está sob risco de AOS em todo o mundo.<sup>(1,2)</sup> No Chile, a população com risco de AOS é de 22%, e o risco de AOS moderada a grave é de cerca de 9%.<sup>(3)</sup> De acordo com a *American Academy of Sleep Medicine*, a AOS pode ser diagnosticada por meio de polissonografia ou de um monitor portátil de sono de três canais. Seu diagnóstico requer a presença de um índice de apneia-hipopneia (IAH) anormal ( $\geq 5$  eventos/h) e a presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: sonolência/fadiga, sono perturbado por engasgos ou sufocamento, ronco ou apneia testemunhada

por um terceiro, ou comorbidades como hipertensão, doença arterial coronariana/acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, diabetes e alterações de humor. O diagnóstico pode ser feito diretamente se IAH  $\geq 15$  eventos/h. A gravidade da AOS varia de leve (IAH entre 5-15 eventos/h), moderada (IAH entre 15-29 eventos/h) a grave (IAH  $\geq 30$  eventos/h).<sup>(4,5)</sup> A diferenciação entre AOS leve e AOS moderada a grave é relevante na prática clínica. AOS moderada a grave está associada a um risco aumentado de hipertensão, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade e eventos cardiovasculares maiores — infarto agudo do miocárdio (IAM), doença coronariana (DC), acidente vascular cerebral, fibrilação atrial (FA) e mortalidade cardiovascular.<sup>(6)</sup>

Embora estudos do sono sejam escassos em alguns países, diferentes questionários clínicos estão disponíveis para identificar as populações com risco de AOS. Essa abordagem também é útil para definir populações com risco

## Endereço para correspondência:

Gonzalo Labarca. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 221 Longwood Avenue, ZIP code 02115, Boston (MA) USA.

Tel.: 1 617 955-2145. E-mail: glabarca@bwh.harvard.edu

Apoio financeiro: Nenhum.

aumentado de comorbidades cardiovasculares, como pacientes hospitalizados. Além disso, por meio desses preditores clínicos, médicos clínicos também podem identificar populações com alta probabilidade pré-teste de AOS e, portanto, definir o estudo diagnóstico com melhor custo-benefício após a alta desses pacientes.

O questionário STOP-Bang é uma ferramenta de triagem clínica útil para pacientes com risco de AOS (pontuação limiar,  $\geq 3$ ) e de AOS moderada a grave (pontuação limiar,  $\geq 5$ ). A sensibilidade e a especificidade desse questionário são de 90% e 49%, respectivamente, usando um ponto de corte  $\geq 3$  para identificar o risco de AOS. No entanto, usando um ponto de corte  $\geq 5$ , a sensibilidade e a especificidade para identificar o risco de AOS moderada a grave são de 96% e 25%, respectivamente. Dada a excelente sensibilidade, o questionário STOP-Bang tem sido proposto como ferramenta de triagem em diversos estudos epidemiológicos.<sup>(7,8)</sup>

A combinação de AOS com outras comorbidades cardiovasculares significativas incluídas no questionário STOP-Bang sugere que esse poderia ajudar a identificar a população com maior risco de mortalidade em médio prazo, especialmente em pacientes hospitalizados. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre o risco de AOS medido pelo questionário STOP-Bang e o risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes hospitalizados.

## MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo observacional seguindo as recomendações atuais de *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).<sup>(9)</sup> Entre maio e junho de 2017, incluímos consecutivamente pacientes internados na unidade de medicina interna em um único centro de saúde universitário localizado na cidade de Los Angeles, Chile.

A coorte incluída foi acompanhada prospectivamente até junho de 2020. Os pacientes admitidos por qualquer motivo médico foram selecionados para possível inclusão. Incluímos pacientes com  $> 18$  anos de idade que deram consentimento informado por escrito. Foram excluídos os pacientes que não conseguiram preencher o questionário, aqueles submetidos a qualquer tipo de cirurgia durante a internação, os encaminhados para UTI, os considerados em final de vida por alguma comorbidade médica ou por perda de seguimento. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do *IRB Servicio de Salud Bio-Bio* (Protocolo nº 25, agosto de 2017). O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e as boas práticas clínicas.

Foram coletados dados demográficos (sexo, idade [ser idoso foi definido como ter  $\geq 65$  anos de idade]), bem como histórico de tabagismo, consumo de álcool, comorbidades basais (hipertensão arterial, DM, DC e acidente vascular cerebral) e medicamentos atuais (para controle de dislipidemia, DM e hipertensão, assim como anticoagulantes). Os dados sobre comorbidades

e o motivo da internação foram recuperados por autorrelato e prontuários médicos.

A exposição foi definida como o risco de OSA medido pela pontuação no STOP-Bang na admissão. O questionário foi avaliado de acordo com uma validação prévia na população do Chile.<sup>(7,8)</sup> Os sintomas relacionados ao sono (ronco, cansaço e apneia observada) foram registrados por autorrelato ou resposta do parceiro. A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de mercúrio padrão no braço esquerdo após 10 min de repouso, de acordo com as diretrizes atuais da *American Heart Association*.<sup>(10)</sup> Peso e altura foram medidos após jejum noturno com os pacientes vestindo apenas roupas íntimas. O IMC foi calculado como peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>), e a circunferência do pescoço foi medida com um medidor de fita plástica no nível da cricoide (pomo de Adão).

Uma amostra de sangue venoso foi coletada de todos os pacientes nas primeiras 48 h após a admissão. A amostra foi obtida pela manhã, após jejum noturno. Incluímos um perfil lipídico em jejum. Pacientes com perfil lipídico anormal foram classificados de acordo com o tipo de dislipidemia: dislipidemia LDL, hipertrigliceridemia, dislipidemia mista e dislipidemia HDL, de acordo com as recomendações atuais.<sup>(10)</sup> Utilizando os dados clínicos e laboratoriais, calculamos o risco cardiovascular através do escore de risco para *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD, Doença Cardiovascular Aterosclerótica) do *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>(10)</sup> no momento basal na população de 34 a 79 anos.

O desfecho primário do presente estudo foi o risco de mortalidade por todas as causas após a alta em pacientes com uma pontuação no STOP-Bang  $\geq 3$  e naqueles com uma pontuação  $\geq 5$ . Como referência, ambos os grupos foram comparados com pacientes com uma pontuação entre 0-2 no STOP-Bang após o acompanhamento. O desfecho secundário foi o risco de mortalidade cardiovascular nos mesmos grupos. Os dados de mortalidade foram obtidos pelo *Servicio de Registro Civil e Identificación* ([www.registrocivil.cl](http://www.registrocivil.cl)) e categorizados como mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, versão 9 (CID-9). Os detalhes da definição de mortalidade cardiovascular no presente estudo estão disponíveis no Quadro S1.

Dados individuais foram incluídos em um formulário de relato de caso e transferidos para planilha Excel. Os dados contínuos foram apresentados como médias e desvios-padrão e os dados categóricos como frequências. As diferenças intergrupos foram avaliadas usando o teste t de Student para dados contínuos e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para dados categóricos. ORs e respectivos IC95% também foram descritos.

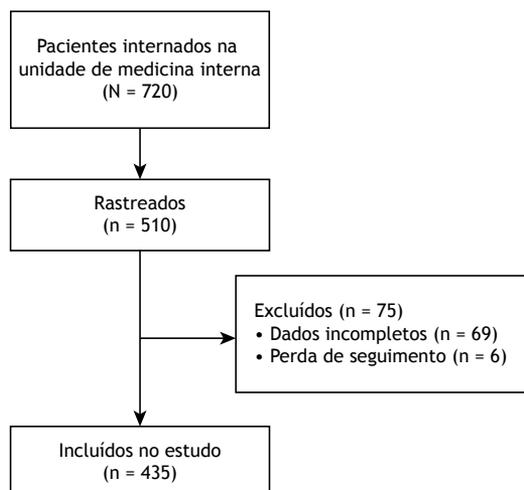
A associação entre os grupos e o desfecho primário foi avaliada por meio da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier e do teste de log-rank (teste de Mantel-Cox). A taxa de incidência de mortalidade foi avaliada

por razão de risco (RR) ajustada com regressão de riscos proporcionais de Cox. Como covariáveis, incluímos variáveis de confusão relacionadas a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular não incluídas no questionário STOP-Bang (dislipidemia, história de tabagismo, consumo de álcool, DC anterior, pontuação de risco ASCVD e uso de medicamentos para dislipidemia, DM e hipertensão e medicamentos anticoagulantes no início do estudo). O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada com o pacote de software SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

Um fluxograma do processo de seleção de pacientes é mostrado na Figura 1. Foram selecionados 510 pacientes, sendo 435 incluídos no estudo para análise posterior. A média de idade da coorte foi de  $60,98 \pm 17,10$  anos, 199 (45,7%) dos pacientes eram considerados idosos, 233 (53,6%) eram do sexo masculino, 352 (80,9%) tinham uma pontuação no STOP-Bang  $\geq 3$ , e 192 (44,1%) tiveram uma pontuação no STOP-Bang  $\geq 5$ . Os escores de risco ASCVD em relação aos pacientes com pontuações no STOP-Bang de 0-2,  $\geq 3$  e  $\geq 5$ , respectivamente, foram  $10,1 \pm 11,2\%$ ,  $22,6 \pm 16,3\%$  e  $24,6 \pm 15,8\%$ . Um resumo das características basais e dos motivos de admissão é mostrado na Tabela S1.

Um resumo das características clínicas e diferenças entre os grupos são mostrados na Tabela 1. A idade média no grupo com pontuação no STOP-Bang  $\geq 3$  ( $n = 352$ ) foi de  $62,0 \pm 16,5$  anos, 196 (55,7%) eram do sexo masculino, e o IMC médio foi de  $33,9 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>. As prevalências de hipertensão, DM e dislipidemia foram 73,3%, 43,8% e 59,4%, respectivamente. Dos 209 pacientes com dislipidemia, 71 (34,0%) tinham hipertrigliceridemia; 60 (28,7%), dislipidemia LDL; e 78 (37,3%), dislipidemia mista. As razões cardiovasculares para a admissão foram insuficiência cardíaca, FA de início recente, angina instável e IAM.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos pacientes durante o período do estudo.

A média de idade no grupo com pontuação no STOP-Bang  $\geq 5$  ( $n = 182$ ) foi de  $62,55 \pm 15,00$ , e o IMC médio foi de  $35,78 \pm 6,9$  kg/m<sup>2</sup>. Dos 182 pacientes nesse grupo, as prevalências de hipertensão, DM e dislipidemia foram de 84,0%, 50,0% e 59,3%, respectivamente. Dos 108 pacientes com dislipidemia, 37 (34,3%) apresentavam hipertrigliceridemia; 26 (24,1%), dislipidemia LDL; e 45 (41,7%), dislipidemia mista. Os motivos de internação nesse grupo foram insuficiência cardíaca, em 10,9%; FA de início recente, em 1,1%; angina instável, em 13,7%; e IAM, em 37,9%.

Em comparação com o grupo controle (pontuação no STOP-Bang de 0-2), aqueles com pontuação  $\geq 3$  e  $\geq 5$  apresentaram perfil clínico semelhante, sem diferenças estatisticamente significativas. Um maior número de pacientes em ambos os grupos de estudo eram idosos ( $p = 0,09$ ) e do sexo masculino ( $p = 0,01$ ). Além disso, os dois grupos de estudo apresentaram maiores prevalências de comorbidades (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, hipertensão, DM e dislipidemia;  $p < 0,01$  para todos). Embora não tenham sido encontradas diferenças em relação aos eventos cardiovasculares na admissão entre os grupos controle e estudo (Tabela 1), houve um aumento significativo do risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular ( $p = 0,04$  e  $p = 0,01$ , respectivamente) no grupo com pontuação no STOP-Bang  $\geq 5$  (Tabela 2).

Após 36 meses de acompanhamento, 95 pacientes morreram, sendo que 34 deles faleceram por eventos cardiovasculares. As características clínicas daqueles que morreram ou sobreviveram são apresentadas nas Tabelas 3 e 4. Na análise não ajustada, uma pontuação no STOP-Bang  $\geq 3$  não demonstrou associações significativas com mortalidade por todas as causas (RR = 1,36 [IC95%: 0,77-2,36];  $p = 0,28$ ) ou mortalidade cardiovascular (RR = 2,94 [IC95%: 0,88-9,78];  $p = 0,07$ ). No entanto, a análise ajustada mostrou uma associação significativa com mortalidade cardiovascular (RR = 4,67 [IC95%: 1,27-17,08];  $p = 0,02$ ).

Na análise não ajustada, uma pontuação no STOP-Bang  $\geq 5$  não teve associação com mortalidade por todas as causas de (RR = 1,45 [IC95%: 0,96-2,20];  $p = 0,17$ ). No entanto, a análise ajustada mostrou uma associação significativa (RR = 1,58 [IC95%: 1,01-2,48];  $p = 0,04$ ). Com relação à mortalidade cardiovascular, tanto as análises não ajustadas quanto as ajustadas mostraram associações significativas com uma pontuação no STOP-Bang  $\geq 5$ : RR = 2,31 (IC95%: 1,13-4,70);  $p = 0,02$ ; e RR = 3,12 (IC95%: 1,39-7,03);  $p = 0,01$ , respectivamente (Tabela 2 e Figura 2). O resumo das análises não ajustadas e ajustadas é mostrado na Tabela 2. Além disso, DC prévia basal também foi associada à mortalidade cardiovascular no grupo STOP-Bang  $\geq 5$  (RR = 2,34 [IC95%: 1,04-5,26];  $p = 0,04$ ).

## DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram que o questionário STOP-Bang foi capaz de identificar o

**Tabela 1.** Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a pontuação no questionário STOP-Bang (N = 435).<sup>a</sup>

| Características            | Pontuação no STOP-Bang |                  |                  | p*     |
|----------------------------|------------------------|------------------|------------------|--------|
|                            | 0-2<br>(n = 83)        | ≥ 3<br>(n = 352) | ≥ 5<br>(n = 182) |        |
| Idade, anos                | 56,61 ± 18,74          | 62,01 ± 16,57    | 62,55 ± 15,04    | 0,01   |
| Idade ≥ 65 anos            | 38,5%                  | 47,4%            | 65,1%            | 0,12   |
| Sexo masculino             | 44,57%                 | 55,68%           | 60,43%           | 0,01   |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>     | 30,72 ± 5,73           | 33,93 ± 6,58     | 35,78 ± 6,96     | < 0,01 |
| IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> | 9,4%                   | 12,5%            | 14,1%            | < 0,01 |
| ASCVD, %                   | 10,1 ± 11,2            | 22,6 ± 16,3      | 24,6 ± 15,8      | < 0,01 |
| Fumante/ex-fumante         | 38,4%                  | 52,3%            | 59,1%            | < 0,01 |
| Hipertensão                | 19,2%                  | 73,2%            | 84,0%            | < 0,01 |
| Diabetes mellitus          | 14,4%                  | 43,7%            | 50,0%            | < 0,01 |
| Dislipidemia               | 37,3%                  | 59,3%            | 59,3%            | 0,01   |
| Hipertrigliceridemia       | 41,9%                  | 33,9%            | 34,3%            |        |
| LDL alto                   | 38,7%                  | 28,7%            | 24,0%            |        |
| Dislipidemia mista         | 19,3%                  | 37,3%            | 41,6%            |        |
| Medicações                 |                        |                  |                  |        |
| Dislipidemia               | 31,6%                  | 48,3%            | 43,5%            | < 0,01 |
| Diabetes mellitus          | 9,2%                   | 39,4%            | 48,1%            | < 0,01 |
| Anticoagulantes            | 16,2%                  | 52,0%            | 71,5%            | < 0,01 |
| Hipertensão                | 15,2%                  | 68,7%            | 75,4%            | < 0,01 |
| Motivo para admissão       |                        |                  |                  |        |
| IC descompensada           | 12,0%                  | 13,0%            | 10,9%            | 0,47   |
| FA                         | 4,6%                   | 34,0%            | 1,0%             | 0,17   |
| DC                         | 15,6%                  | 15,9%            | 13,7%            | 0,40   |
| IAM                        | 1,2%                   | 2,5%             | 37,9%            | 0,29   |

ASCVD: escore de risco *American College of Cardiology/American Heart Association Atherosclerotic Cardiovascular Disease*; IC: insuficiência cardíaca; FA: fibrilação atrial; DC: doença coronariana; e IAM: infarto agudo do miocárdio; <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. \*Em comparação com o grupo STOP-Bang 0-2.

**Tabela 2.** Resumo das associações das pontuações no STOP-Bang com mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

|                                 | RR não ajustada (IC95%) | p    | RR ajustada* (IC95%) | p    |
|---------------------------------|-------------------------|------|----------------------|------|
| Mortalidade por todas as causas |                         |      |                      |      |
| STOP-Bang ≥ 3                   | 1,36 (0,77-2,36)        | 0,28 | 1,52 (0,83-2,79)     | 0,17 |
| STOP-Bang ≥ 5                   | 1,45 (0,96-2,20)        | 0,07 | 1,58 (1,01-2,48)     | 0,04 |
| Mortalidade cardiovascular      |                         |      |                      |      |
| STOP-Bang ≥ 3                   | 2,94 (0,88-9,78)        | 0,07 | 4,67 (1,27-17,08)    | 0,02 |
| STOP-Bang ≥ 5                   | 2,31 (1,13-4,70)        | 0,04 | 3,12 (1,39-7,03)     | 0,01 |

RR: razão de risco. \*Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por dislipidemia, tabagismo anterior ou atual, consumo de álcool, doença cardíaca cardiovascular prévia e escore de risco *American College of Cardiology/American Heart Association Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, bem como uso basal de medicamentos anticoagulantes, para lipídeos, diabetes e/ou hipertensão.

risco cardiovascular em pacientes hospitalizados até 36 meses de seguimento; que, após análises ajustadas, as variáveis independentes associadas a um maior risco de mortalidade cardiovascular foram pontuação no STOP-Bang ≥ 3 e DC basal; e que a pontuação no STOP-Bang ≥ 5 estava associada a um maior risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

Pacientes hospitalizados apresentam níveis de risco diferentes dos na população geral. Em nosso estudo, formulamos a hipótese de que o questionário STOP-Bang poderia identificar populações com risco aumentado de mortalidade cardiovascular para priorizar estudos adicionais do sono. Além disso, encontramos um

aumento da prevalência de pacientes com risco de AOS quando comparamos os resultados de estudos anteriores de base hospitalar.<sup>(11-13)</sup> Sharma et al.<sup>(11)</sup> relataram uma prevalência de AOS em 84% dos pacientes obesos hospitalizados (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>(11)</sup> Goring & Collop<sup>(12)</sup> relataram uma prevalência de AOS diagnosticada por polissonografia de 77% em pacientes hospitalizados. Identificar pacientes hospitalizados com risco de AOS é uma questão importante, pois eles apresentam eventos com resposta mais rápida. Portanto, o uso de questionários validados que indicam um maior risco de AOS é uma intervenção útil para reduzir complicações.<sup>(13)</sup> O presente estudo encontrou um risco aumentado para AOS (80%) em

**Tabela 3.** Comparação entre os grupos mortalidade por todas as causas e sobrevida após acompanhamento.<sup>a</sup>

| Características básicas    | Grupos                                      |                        | p      |
|----------------------------|---|------------------------|--------|
|                            | Mortalidade por todas as causas<br>(n = 95) | Sobrevida<br>(n = 340) |        |
| Idade, anos                | 68,1 ± 14,3                                 | 59,3 ± 17,3            | < 0,01 |
| Idade ≥ 65 anos            | 61,7  | 42,0                   | 0,01   |
| Sexo masculino             | 61,7  | 51,6                   | 0,06   |
| STOP-Bang, pontuação       | 4,2 ± 1,4                                   | 3,9 ± 1,8              | 0,19   |
| ≥ 3                        | 87,6  | 79,3                   | 0,05   |
| ≥ 5                        | 48,1  | 40,3                   | 0,12   |
| Hipertensão                | 77,7  | 59,6                   | 0,01   |
| Diabetes mellitus          | 44,4  | 36,7                   | 0,12   |
| Dislipidemia               | 54,3  | 55,3                   | 0,48   |
| IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> | 9,8   | 10,7                   | 0,50   |
| Motivo para admissão       |   |                        |        |
| IC descompensada           | 13,5  | 12,7                   | 0,47   |
| Angina instável            | 49,3  | 18,3                   | 0,01   |
| IAM                        | 1,2   | 25,4                   | 0,41   |
| FA                         | 3,7   | 33,8                   | 0,55   |

IC: insuficiência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; e FA: fibrilação atrial. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou %.

**Tabela 4.** Comparação entre os grupos mortalidade cardiovascular e sobrevida após acompanhamento.<sup>a</sup>

| Características básicas    | Grupos                                 |                        | p    |
|----------------------------|--|------------------------|------|
|                            | Mortalidade cardiovascular<br>(n = 34) | Sobrevida<br>(n = 340) |      |
| Idade, anos                | 73,8 ± 11,8                            | 60,4 ± 17,1            | 0,02 |
| Idade ≥ 65 anos            | 75,0                                   | 43,7                   | 0,01 |
| Sexo masculino             | 67,8                                   | 52,5                   | 0,08 |
| STOP-Bang, pontuação       | 4,6 ± 1,1                              | 3,9 ± 1,7              | 0,04 |
| ≥ 3                        | 86,4                                   | 79,8                   | 0,06 |
| ≥ 5                        | 67,1                                   | 40,7                   | 0,01 |
| Hipertensão                | 67,8                                   | 62,6                   | 0,36 |
| Diabetes mellitus          | 50,0                                   | 37,3                   | 0,12 |
| Dislipidemia               | 46,4                                   | 55,7                   | 0,08 |
| IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> | 13,5                                   | 11,0                   | 0,48 |
| Motivo para admissão       |  |                        |      |
| IC descompensada           | 25,0                                   | 12,0                   | 0,05 |
| Angina instável            | 10,7                                   | 16,2                   | 0,32 |
| IAM                        | 3,5                                    | 2,2                    | 0,49 |
| FA                         | 10,7                                   | 2,9                    | 0,06 |

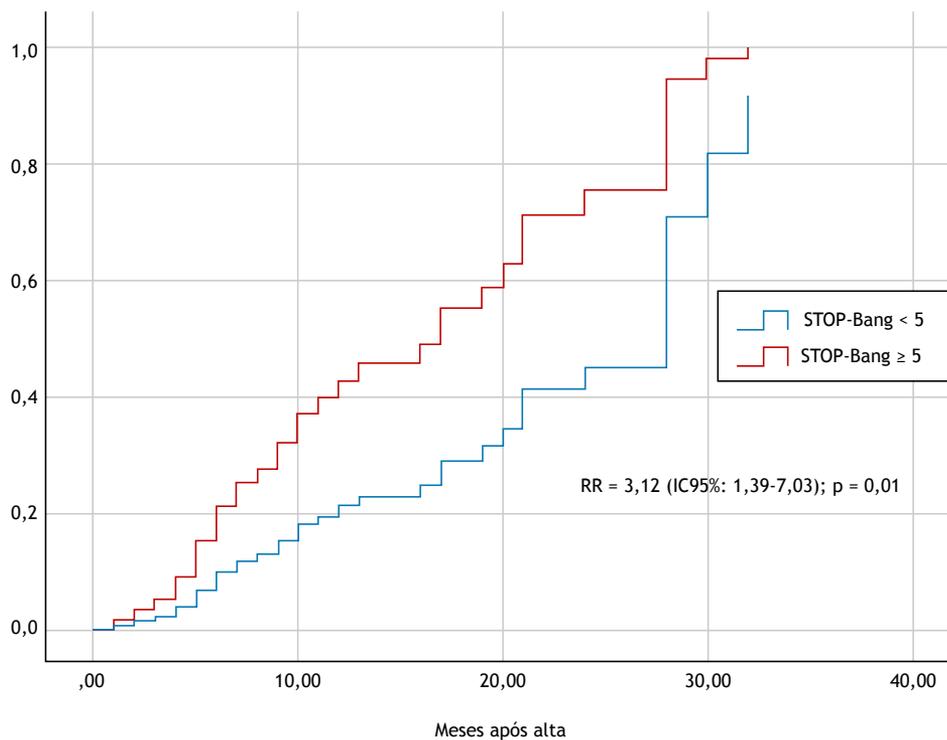
IC: insuficiência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; e FA: fibrilação atrial. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou %.

nossa amostra, e 40% dos pacientes tiveram uma pontuação no STOP-Bang ≥ 5. Essa alta prevalência se deve à idade avançada, obesidade e hipertensão, que são comuns em pacientes hospitalizados. Além disso, após um período de acompanhamento de três anos, esse aumento da prevalência foi associado a um aumento do risco de mortalidade cardiovascular.

O questionário STOP-Bang foi inicialmente desenvolvido por pesquisadores da área de anestesiologia.<sup>(14)</sup> Estudos anteriores avaliaram sua acurácia em diferentes práticas clínicas, como em centros de estudos de sono ou em ambientes perioperatórios.<sup>(15,16)</sup> Esse questionário é uma ferramenta de uso fácil para rastrear populações com risco de OSA. Além disso, o questionário STOP-Bang

tem se mostrado uma boa ferramenta de triagem para identificar indivíduos com hipertensão ou DM com risco de AOS.<sup>(17-19)</sup>

Dados sobre o uso do questionário STOP-Bang em pacientes hospitalizados são escassos, e a utilidade clínica desse questionário nessa população não é clara. Anteriormente, analisamos as relações transversais dos escores do questionário STOP-Bang com eventos cardiovasculares (desfechos compostos incluíram eventos cardiovasculares adversos maiores, mortalidade cardiovascular, síndrome coronariana aguda e insuficiência cardíaca descompensada) durante os primeiros 30 dias de hospitalização e com risco cardiovascular usando a calculadora de pontuação de



**Figura 2.** Incidência cumulativa de mortalidade cardiovascular nos grupos de pacientes com pontuação no STOP-Bang < 5 (linha azul) e ≥ 5 (linha vermelha). RR: razão de risco.

risco ASCVD. De acordo com o escore de risco ASCVD, descobrimos que o risco cardiovascular em pacientes com pontuação no STOP-Bang ≥ 3 foi de 24,3%, enquanto esse foi de 10,9% naqueles com pontuação no STOP-Bang de 0-2.<sup>(20)</sup>

No presente estudo, incluímos uma única coorte de uma população subestudada (indivíduos hospitalizados internados em uma unidade de medicina interna) acompanhados por 36 meses para determinar a utilidade clínica do questionário STOP-Bang na identificação do risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Nossa hipótese foi de que as populações com risco de AOS teriam um risco aumentado de mortalidade cardiovascular, principalmente devido a eventos cardiovasculares definidos na CID-9. Predefinimos a inclusão de pacientes hospitalizados com doença leve a moderada para descartar aqueles com doença aguda grave, que podem apresentar risco aumentado de morbidade e sequelas. Nossos resultados fornecem novos dados sobre pacientes hospitalizados. Estudamos a utilidade clínica do questionário STOP-Bang em uma população específica com risco de AOS em geral ou AOS moderada a grave. Nossos resultados demonstraram diferenças clínicas entre pacientes com risco de AOS e aqueles sem esse risco. Além disso, após a análise de fatores de confusão, DC prévia basal também foi associada à mortalidade cardiovascular.

Também encontramos um aumento da prevalência de doença cardiometabólica em pacientes com risco de AOS. Em primeiro lugar, a prevalência de hipertensão variou entre 73% e 84%, superior à prevalência

relatada em outros estudos.<sup>(21)</sup> No entanto, a maioria desses estudos foi realizada em centros de estudos do sono, não com pacientes hospitalizados. Em segundo lugar, a prevalência de DM variou entre 44% e 50%. Pataka et al.<sup>(17)</sup> relataram uma prevalência de DM de 57% em pacientes com AOS grave; a sensibilidade do questionário STOP-Bang nos pacientes com DM foi de 81% para AOS leve e de 95% para AOS grave. Naquele estudo,<sup>(17)</sup> a prevalência de dislipidemia foi de 14%, contra 59% em nosso estudo. Um risco aumentado de dislipidemia foi previamente relatado por Chou et al.<sup>(22)</sup> em pacientes com AOS (61,1%). Em outro estudo,<sup>(23)</sup> a prevalência de dislipidemia foi de 26% na população geral. De acordo com dados do *European Sleep Apnea Database*,<sup>(24)</sup> a prevalência de hiperlipidemia foi de 26% e 15% em pacientes com e sem AOS, respectivamente, e esse aumento foi independente após a análise de fatores de confusão. No entanto, esses estudos foram realizados em cenários ambulatoriais, como estudos de base populacional ou em centros de estudos do sono. Por fim, em relação aos motivos cardiovasculares de admissão, a alta de pacientes com insuficiência cardíaca e AOS foi independentemente associada a um aumento do risco de mortalidade após 6-12 meses de seguimento (RR = 1,53).<sup>(25)</sup>

Os pontos fortes do presente estudo são o seu desenho prospectivo, incluindo pacientes latino-americanos consecutivos admitidos por qualquer motivo médico em um serviço de medicina interna e o fato de que o preenchimento do questionário STOP-Bang e a avaliação inicial foram realizados nas primeiras 48 h após admissão.

O estudo também tem limitações. Os pacientes incluídos não foram submetidos a estudos do sono para confirmação ou exclusão de AOS. No entanto, este estudo foi desenhado para avaliar o risco de mortalidade por meio do questionário STOP-Bang, e esses dados podem ser usados para melhorar a identificação de pacientes hospitalizados com risco aumentado de AOS e, portanto, de piores desfechos, o que pode permitir a incorporação de várias intervenções para reduzir esse risco.

Em conclusão, nesta coorte de pacientes hospitalizados em uma unidade de medicina interna, o questionário STOP-Bang foi capaz de identificar aqueles com maior risco de mortalidade. Uma pontuação no STOP-Bang

≥ 5 é uma ferramenta fácil e útil para identificar pacientes com risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas em um período de acompanhamento de três anos.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GL: desenho do estudo e autor responsável pelo estudo. JC, AS, BS, FR e GV: extração de dados. AS, GL e GV: análise de dados. GL, JC, GV, FR, AO e CN: interpretação dos resultados. GL, GV, JC, AO e CN: redação do manuscrito. GL, FR, AS, BS, AO e CN: revisão e edição do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

### REFERÊNCIAS

- Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(3):349-364. <https://doi.org/10.1586/17476348.2.3.349>
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Carrillo J, Vargas C, Cisternas A, Olivares-Tirado P. Obstructive sleep apnea: findings from the Chilean National Health Survey 2010. *Eur Resp J.* 2017;50:PA1190. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA1190>
- Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161(3):210-220. <https://doi.org/10.7326/M12-3187>
- 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>
- Labarca G, Cruz NR, Descalzi F. Multisystemic involvement in obstructive sleep apnea [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2014;142(6):748-757. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000600009>
- Saldías Peñafiel F, Gassmann Poniachik J, Canelo López A, Uribe Monasterio J, Díaz Patiño O. Accuracy of sleep questionnaires for obstructive sleep apnea syndrome screening [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2018;146(10):1123-1134. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872018001001123>
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Gaete MI, Jorquera J. Performance of instruments aimed at detecting obstructive sleep apnea syndrome among individuals in Chile. *J Bras Pneumol.* 2019;46(1):e20190015. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190015>
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4(10):e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025] [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 22;66(24):2812]. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-2934. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>
- Sharma S, Mather PJ, Efrid JT, Kahn D, Shiu KY, Cheema M, et al. Obstructive Sleep Apnea in Obese Hospitalized Patients: A Single Center Experience. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(7):717-723. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4842>
- Goring K, Collop N. Sleep disordered breathing in hospitalized patients. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(2):105-110. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27125>
- Sharma S, Chowdhury A, Tang L, Willes L, Glynn B, Quan SF. Hospitalized Patients at High Risk for Obstructive Sleep Apnea Have More Rapid Response System Events and Intervention Is Associated with Reduced Events. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153790>
- Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697>
- Nagappa M, Patra J, Wong J, Subramani Y, Singh M, Ho G, et al. Association of STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Sleep Apnea and Postoperative Complications: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Anesth Analg.* 2017;125(4):1301-1308. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002344>
- Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care.* 2013;2(4):10.4172/2325-9639.1000121.
- Pataka A, Kalamaras G, Daskalopoulou E, Argyropoulou P. Sleep questionnaires for the screening of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus compared with non-diabetic patients. *J Diabetes.* 2019;11(3):214-222. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12835>
- Schiavone M, Ernst G, Blanco M, Avaca H, Acosta AL, Nosetto D, et al. Performance of questionnaires aimed at detecting sleep disorders in patients attending a hypertension center. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(7):687-691. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1539095>
- Westlake K, Plihalova A, Preti M, Lattova Z, Polak J. Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires. *Sleep Med.* 2016;26:71-76. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.009>
- Labarca G, Valdivia G, Oñate A, Navarrete C, Araya J, Fernandez-Bussy I, et al. Prevalence of STOP BANG questionnaire and association with major cardiovascular events in hospitalized population: is it enough with currently used cardiovascular risk measurements?. *Sleep Med.* 2019;61:82-87. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.019>
- Salas C, Dreyse J, Contreras A, Nazar G, Astorquiza C, Cabezon R, et al. Differences in patients derived from otolaryngology and other specialties with sleep apnea. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48(1):53. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0373-4>
- Chou YT, Chuang LP, Li HY, Fu JY, Lin SW, Yang CT, et al. Hyperlipidaemia in patients with sleep-related breathing disorders: prevalence & risk factors. *Indian J Med Res.* 2010;131:121-125.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Gunduz C, Basoglu OK, Hedner J, Bonsignore MR, Hein H, Staats R, et al. Hyperlipidaemia prevalence and cholesterol control in obstructive sleep apnoea: Data from the European sleep apnea database (ESADA). *J Intern Med.* 2019;286(6):676-688. <https://doi.org/10.1111/joim.12952>
- Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1463-1469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu522>



# Avaliação prospectiva de espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA quanto à expressão de *programmed death-ligand 1* em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas: um estudo piloto

Juliana Guarize<sup>1</sup>, Elena Guerini Rocco<sup>2</sup>, Filippo de Marinis<sup>3</sup>,  
Giulia Sedda<sup>4</sup>, Luca Bertolaccini<sup>4</sup>, Stefano Maria Donghi<sup>1</sup>,  
Monica Casiraghi<sup>4</sup>, Clementina Di Tonno<sup>2</sup>, Massimo Barberis<sup>2</sup>,  
Lorenzo Spaggiari<sup>4,5</sup>

1. Pneumologia Interventistica, Divisione di Chirurgia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia – IEO – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Milano, Italia.
2. Divisione di Anatomia Patologica, Istituto Europeo di Oncologia – IEO – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Milano, Italia.
3. Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia – IEO – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Milano, Italia.
4. Divisione di Chirurgia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia – IEO – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Milano, Italia.
5. Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

Recebido: 30 novembro 2020.

Aprovado: 6 abril 2021.

Trabalho realizado no Istituto Europeo di Oncologia, Milão, Itália.

## RESUMO

**Objetivo:** A amostragem citológica por meio de EBUS-TBNA é realizada rotineiramente para diagnóstico anatomopatológico, estadiamento mediastinal e teste molecular em pacientes com câncer de pulmão. As amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA não são formalmente aceitas para testar a expressão da proteína *programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1). O objetivo do estudo foi comparar a viabilidade, reprodutibilidade e precisão da avaliação da expressão de PD-L1 em espécimes citológicos e amostras histológicas. **Métodos:** Foram coletadas prospectivamente amostras histológicas (obtidas por meio de biópsia transbrônquica com pinça) e citológicas (obtidas por meio de EBUS-TBNA) de lesões neoplásicas peribrônquicas durante um procedimento endoscópico na mesma lesão-alvo para o diagnóstico anatomopatológico e avaliação molecular de câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) em estágio IV. **Resultados:** Quinze pacientes foram submetidos ao procedimento. Amostras citológicas adequadas (pelo menos 100 células neoplásicas) foram obtidas em 12 casos (92,3%). A expressão de PD-L1 nas amostras histológicas e citológicas foi semelhante (taxa de concordância = 92%). A sensibilidade e precisão diagnóstica das amostras citológicas obtidas por meio de EBUS-TBNA foram de 88,9% e 100%, respectivamente. **Conclusões:** A avaliação da expressão de PD-L1 em espécimes citológicos obtidos por meio de EBUS-TBNA é viável e apresenta boa reprodutibilidade quando comparada com amostras histológicas rotineiras. Amostras citológicas obtidas por meio de EBUS-TBNA podem ser usadas para avaliar a expressão de PD-L1 como uma abordagem minimamente invasiva em pacientes com CPCNP em estágio IV.

**Descritores:** Ultrassonografia; Biópsia por agulha; Neoplasias pulmonares; Terapia de alvo molecular.

## INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços das modalidades diagnósticas e métodos de imagem, o câncer de pulmão ainda é uma das principais causas de morte em todo o mundo.<sup>(1)</sup> Até 80% dos pacientes apresentam doença avançada no momento do diagnóstico, e a terapia sistêmica pode ser a única opção de tratamento.<sup>(2,3)</sup>

Novas estratégias terapêuticas com drogas voltadas para alvos moleculares envolvidos em alterações genéticas têm se mostrado a melhor opção de tratamento em vários cenários clínicos.<sup>(4)</sup> As terapias de alvo molecular melhoram a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma metastático com mutações genéticas como *epidermal growth factor receptor* (EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico), ALK, *ROS proto-oncogene*

*1 tyrosine kinase* (ROS1) e rearranjo do *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B* (BRAF).<sup>(5)</sup>

Mais recentemente, a imunoterapia com anticorpos monoclonais bloqueadores da proteína *programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1) tem se mostrado uma opção de tratamento promissora quanto à sobrevida global de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) avançado em comparação com a quimioterapia-padrão.<sup>(6)</sup> Assim, a avaliação da expressão da proteína PD-L1 é essencial para identificar os pacientes que mais podem se beneficiar da imunoterapia.<sup>(7,8)</sup>

Nos últimos anos, procedimentos minimamente invasivos se tornaram o padrão para o diagnóstico e estadiamento de pacientes com CPCNP. Procedimentos

## Endereço para correspondência:

Juliana Guarize. Departamento de Chirurgia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Via Ripamonti, 435, Milano, 20141, Italia.  
Tel.: 39 02 5748-9940. Fax: 39 02 9437-9218. E-mail: juliana.guarize@ieo.it  
Apoio financeiro: Nenhum.

como EBUS-TBNA frequentemente fornecem todas as informações necessárias, desde a amostragem de tecido até a avaliação molecular, e causam poucas complicações.<sup>(9-12)</sup> Espécimes citológicos obtidos por meio de EBUS-TBNA têm sido usados com sucesso para a avaliação de diversos alvos moleculares, tais como *EGFR*, *ALK* e *ROS1*,<sup>(8)</sup> e têm se mostrado adequados e comparáveis a amostras histológicas para a avaliação de marcadores-alvo.<sup>(13)</sup>

Ensaio imunohistoquímico diagnóstico para avaliar a expressão de PD-L1 em células tumorais foram oficialmente elaborados para testar amostras de tecido tumoral.<sup>(14)</sup> No entanto, seu uso na avaliação citológica de blocos de células não é “mundialmente” aceito, especialmente em pacientes incluídos em estudos clínicos. Portanto, o objetivo deste estudo piloto foi comparar a viabilidade e reprodutibilidade da avaliação da expressão de PD-L1 em espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA e espécimes histológicos.

## MÉTODOS

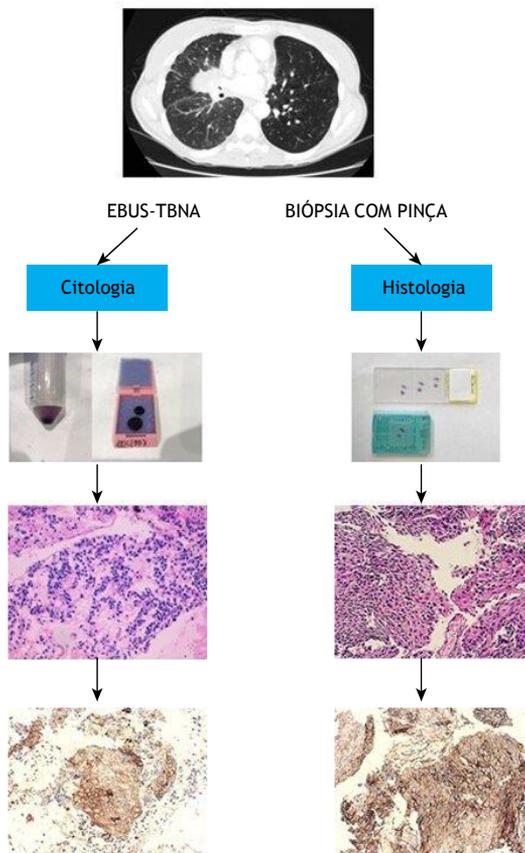
O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Pacientes com suspeita de CPCNP avançado (estágio IV) foram submetidos a broncoscopia para definição anatomopatológica, e foi realizada a avaliação molecular das lesões pulmonares. Os pacientes foram selecionados com base na identificação de lesões na TC com alta probabilidade de amostragem tanto por EBUS-TBNA como por biópsia transbrônquica. Durante o procedimento, amostras histológicas (biópsia transbrônquica) e citológicas (EBUS-TBNA) foram extraídas da mesma lesão neoplásica peribrônquica. O fluxograma do procedimento é apresentado na Figura 1.

Quinze pacientes consecutivos submetidos à broncoscopia para o diagnóstico anatomopatológico e avaliação da expressão molecular de PD-L1 foram incluídos na análise. Foram considerados adequados os espécimes com pelo menos 100 células tumorais viáveis. Amostras com menos de 100 células tumorais viáveis foram consideradas inadequadas e foram excluídas da análise.<sup>(15)</sup>

### Amostras obtidas por EBUS-TBNA

As amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA foram extraídas de lesões peribrônquicas adjacentes às vias aéreas. O procedimento foi realizado sob anestesia local (lidocaína a 1%) e sedação moderada realizada por um anestesiológico. A ventilação foi espontânea. Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe de pneumologistas intervencionistas com uma sonda convexa (EBUS Convex Probe BF-UC180F; Olympus Europa SE & Co. KG, Hamburgo, Alemanha) e um processador de ultrassom exclusivo (EU-ME2; Olympus Europa SE & Co. KG). Os espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA foram extraídos com uma agulha de calibre 22 específica para esse fim (Vizishot NA-201SX-4022; Olympus Europa SE & Co. KG).



**Figura 1.** Fluxograma da coleta e análise de espécimes citológicos e histológicos. Foram obtidas amostras da mesma lesão peribrônquica por meio de biópsia com pinça (lado direito) e EBUS-TBNA (lado esquerdo).

Uma quantidade bem pequena do material aspirado foi empurrada para fora pelo estilete interno e montada em lâminas de vidro, seca ao ar e corada pelo método modificado de May-Grünwald-Giemsa (Diff-Quik) para *rapid on-site evaluation* (ROSE, avaliação rápida no local). O restante do aspirado e outras passagens da agulha — no mínimo 3, variando de 3 a 5 de acordo com a porcentagem de células tumorais no esfregaço (ROSE) — foram colocados em solução salina para processamento dos blocos de células e avaliação citológica adicional.<sup>(10)</sup>

### Amostras histológicas

A biópsia transbrônquica foi realizada por meio da introdução de uma pinça endoscópica grande (2,8 mm) na lesão pulmonar. Lesões pulmonares neoplásicas foram previamente confirmadas por meio de sonda radial de EBUS e fluoroscopia, e a bainha guia (SG-201-C; Olympus Europa SE & Co. KG) foi usada para manter a pinça na posição correta. Não foi realizada a biópsia de lesões endobrônquicas visíveis.

A primeira amostra obtida por biópsia foi esfregada em uma lâmina de vidro para “impressão” (*imprinting*) da biópsia e avaliação citológica imediata (ROSE) quanto à adequação do espécime. Assim que se confirmava a adequação do espécime, mais biópsias eram realizadas

e imediatamente fixadas em formalina para a avaliação histológica, conforme descrito anteriormente.<sup>(16)</sup>

### Aspectos técnicos de PD-L1 e imuno-histoquímica

Blocos de células provenientes de espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA foram preparados sem fixador à base de metanol. O material citológico foi centrifugado, corado com H&E, revestido com agarose líquida para formar um bloco firme de células e finalmente processado em conformidade com métodos histopatológicos usados como padrão para amostras fixadas em formalina e incluídas em parafina.<sup>(17)</sup>

Dez cortes consecutivos de 2 a 3 mm de espessura foram obtidos de cada bloco de células; o primeiro e o último corte foram corados com H&E para garantir que células tumorais diagnósticas estivessem presentes em todas as lâminas. Em alguns casos, a fim de diferenciar adenocarcinoma de carcinoma de células escamosas, foi realizada a análise imunocitoquímica de *thyroid transcription factor-1* (fator de transcrição tireoideano 1) e p40 (um anticorpo que reconhece ΔNp63, uma isoforma de p63 altamente específica para células escamosas/basais).<sup>(18)</sup>

A expressão de PD-L1 foi avaliada com o kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA), um ensaio imuno-histoquímico qualitativo com anticorpo monoclonal murino anti-PD-L1, clone 22C3, com o sistema de visualização EnVision FLEX em Autostainer Link 48 (Agilent Technologies).<sup>(15)</sup>

Foram considerados adequados os espécimes com pelo menos 100 células tumorais viáveis. Em cada caso, calculou-se o *tumor proportion score* (TPS). O TPS é a proporção de células tumorais viáveis que apresentam coloração parcial ou completa da membrana. O TPS era considerado negativo quando a proporção de células coradas era < 1%, fracamente positivo quando a proporção de células coradas era = 1-49% e fortemente positivo quando a proporção de células coradas era ≥ 50%.

Dois patologistas experientes examinaram todas as amostras de forma independente. As divergências foram discutidas e resolvidas por consenso. As amostras obtidas por meio de biópsia com pinça foram processadas em conformidade com o padrão para métodos histopatológicos.

### Análise estatística

Os dados contínuos foram relatados em forma de médias e desvios-padrão. Os dados categóricos e numéricos foram apresentados em forma de frequência absoluta e relativa. Amostras inadequadas (amostras de biópsia adequadas com > 100 células viáveis, porém amostras inadequadas de EBUS-TBNA) foram excluídas da análise de precisão porque o objetivo do estudo era mostrar concordância entre as amostras. Para testar a correlação entre as classes de risco, foi usado o teste de correlação de postos de Spearman. Uma curva ROC foi gerada para determinar o melhor limite. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada com o programa RStudio, versão 3.6.1 "Action of the Toes" (RStudio Inc., Boston, MA, EUA), com os pacotes *standard*, *rcmdr* e *irr*.<sup>(19,20)</sup>

## RESULTADOS

Quinze pacientes foram incluídos no estudo. Amostras adequadas (pelo menos 100 células neoplásicas viáveis) foram obtidas de espécimes citológicos e histológicos em 12 pacientes (80%). As características demográficas dos pacientes foram: 13 pacientes do sexo masculino (83,3%); mediana da idade = 66 anos (variação: 54-78 anos). No tocante aos tipos de células tumorais, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas foram identificados em 11 e 4 pacientes, respectivamente. Os resultados histológicos e citológicos da expressão de PD-L1 são apresentados na Tabela 1.

Três pacientes com amostras inadequadas foram incluídos na análise agregada, porém excluídos da análise de precisão. Em 11 pacientes, houve

**Tabela 1.** Subtipos histológicos e resultados da expressão de *programmed death-ligand 1* (PD-L1, ligante de morte celular programada 1).

| Paciente | Subtipo histológico            | Histologia para PD-L1 (TPS%) | Citologia para PD-L1 (TPS%) |
|----------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1        | Adenocarcinoma                 | 5                            | 2                           |
| 2        | Adenocarcinoma                 | 2                            | < 1                         |
| 3        | Adenocarcinoma                 | 90                           | 90                          |
| 4        | Carcinoma de células escamosas | 60                           | 60                          |
| 5        | Adenocarcinoma                 | < 1                          | < 1                         |
| 6        | Adenocarcinoma                 | 60                           | 55                          |
| 7        | Adenocarcinoma                 | 80                           | 75                          |
| 8        | Adenocarcinoma                 | 80                           | 80                          |
| 9        | Adenocarcinoma                 | 80                           | 70                          |
| 10       | Adenocarcinoma                 | 70                           | 70                          |
| 11       | Carcinoma de células escamosas | < 1                          | < 1                         |
| 12       | Adenocarcinoma                 | 70                           | 80                          |
| 13       | Carcinoma de células escamosas | 80                           | -                           |
| 14       | Adenocarcinoma                 | 2                            | -                           |
| 15       | Carcinoma de células escamosas | 2                            | -                           |

TPS%: *tumor proportion score* em %.

concordância completa entre os resultados citológicos e histológicos da expressão de PD-L1, independentemente dos subtipos: adenocarcinoma, em 9 pacientes (Figura 2); carcinoma de células escamosas, em 2 (Figura 3). Em um caso (adenocarcinoma), houve resultados divergentes (citologia negativa e histologia fracamente positiva). Os resultados da expressão de PD-L1 em amostras citológicas obtidas por meio de EBUS-TBNA apresentaram área sob a curva ROC = 0,79 (Figura 4A). A sensibilidade, precisão diagnóstica e valor preditivo negativo foram = 88,9%, 91,7% e 75,0%, respectivamente. A coloração para PD-L1 apresentou reação negativa, reação fracamente positiva e reação fortemente positiva em 16,7%, 16,7% e 66,7% das amostras histológicas, respectivamente, e em 25,0%, 8,3% e 66,7% das amostras citológicas.

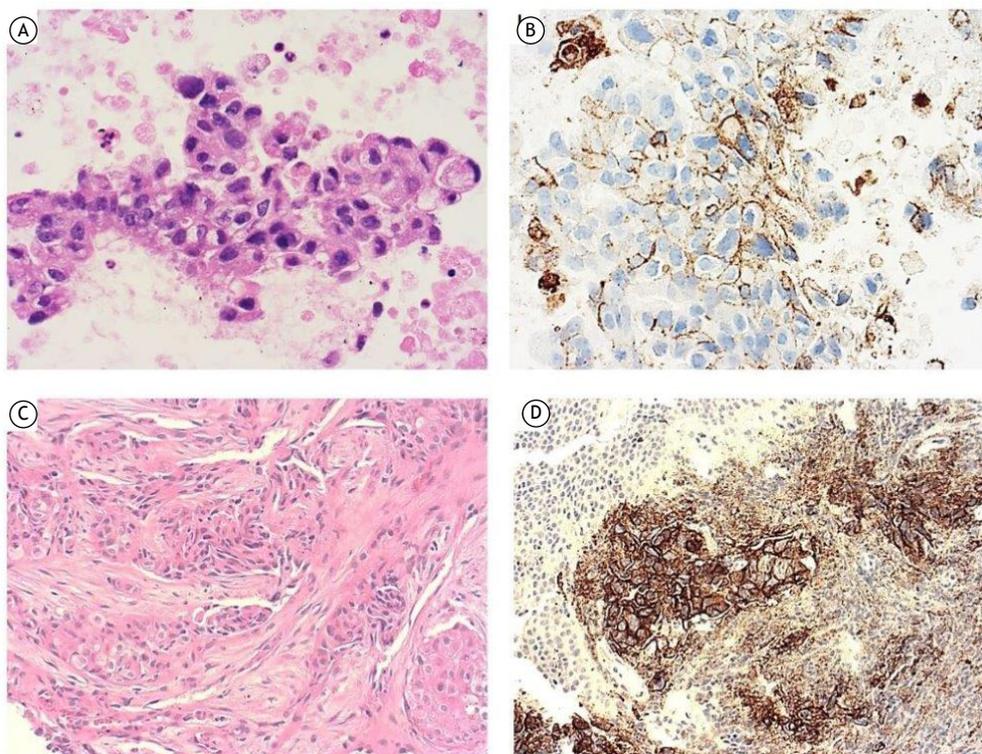
Com os diferentes pontos de corte para a expressão de PD-L1, a concordância entre espécimes histológicos e citológicos considerados negativos, fracamente positivos e fortemente positivos foi de 80%, 67% e 100%, respectivamente. O teste de correlação de postos de Spearman mostrou uma correlação altamente significativa entre o TPS das amostras histológicas e citológicas ( $\rho = 0,836$ ;  $p = 0,0060$ ; Figura 4B).

## DISCUSSÃO

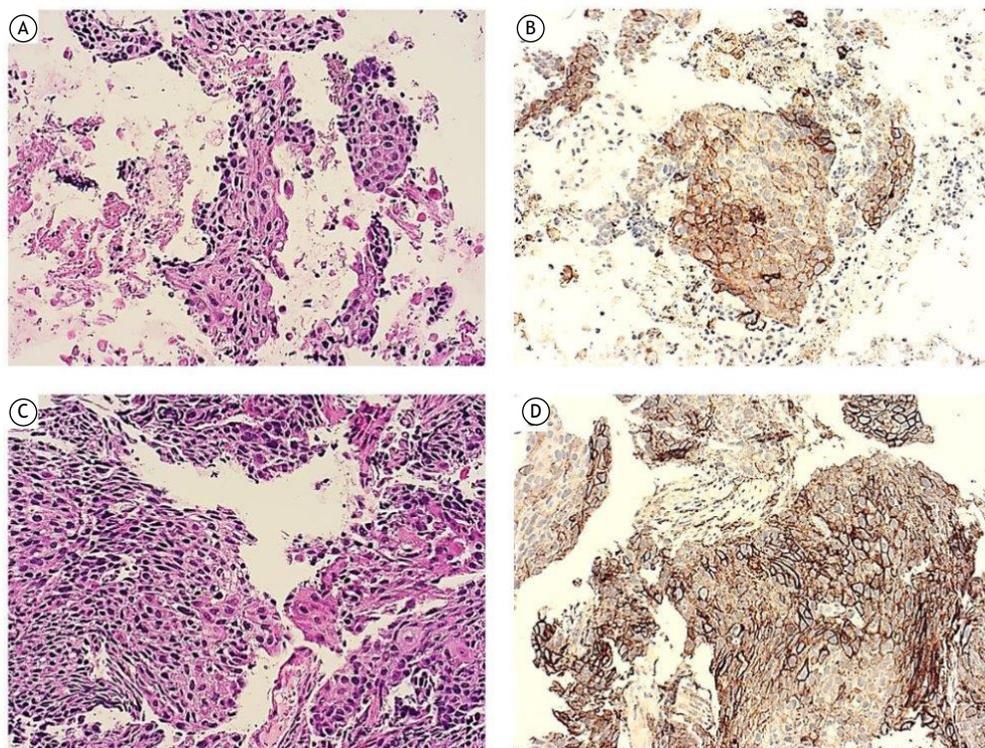
Atualmente, EBUS-TBNA faz parte da prática clínica rotineira diária em diversas doenças torácicas.<sup>(10)</sup>

Como é pouco invasiva e possibilita a obtenção de repetidas amostras, a EBUS-TBNA é frequentemente o procedimento de escolha para o diagnóstico anatomopatológico e avaliação molecular em pacientes com CPCNP em estágio avançado.<sup>(21)</sup> Até 80% dos pacientes com CPCNP apresentam doença avançada no momento do diagnóstico e são possíveis candidatos a tratamento farmacológico direcionado.<sup>(2)</sup> Em nossa experiência, até 98,5% dos pacientes são diagnosticados com um procedimento minimamente invasivo que fornece espécimes citológicos e blocos de células.<sup>(10)</sup>

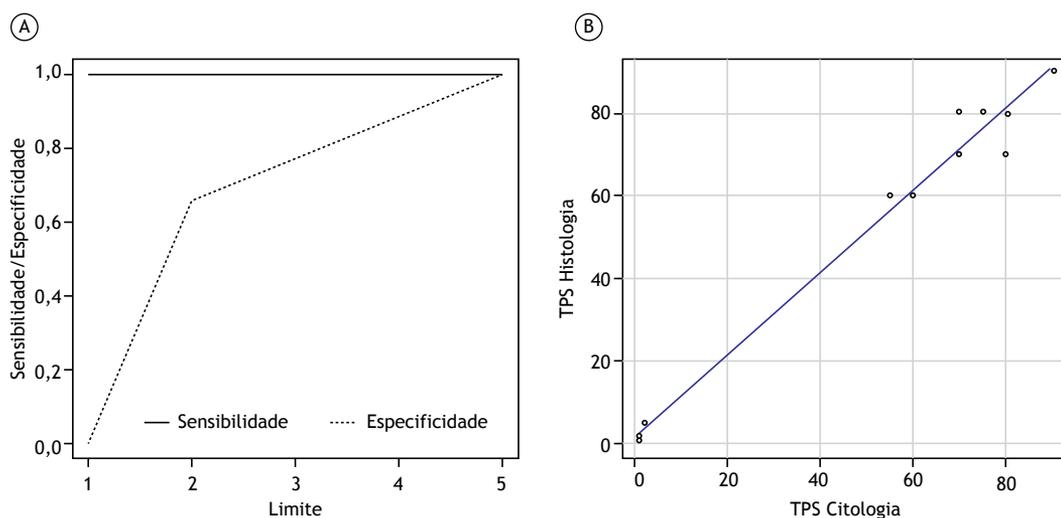
A abordagem oncológica moderna combina procedimentos minimamente invasivos com tratamentos oncológicos menos invasivos para melhor sobrevida e menores taxas de complicações. Na era da terapia de alvo molecular, é essencial que se elabore a melhor modalidade possível, que permita a aquisição de quantidades suficientes de tecido de alta qualidade sem cirurgia. O teste molecular é fundamental para o manejo de pacientes com CPCNP, especialmente para o direcionamento da terapia específica com inibidores de tirosina quinase voltados para EGFR e outros marcadores moleculares.<sup>(8)</sup> Mutações que podem ser alvo de terapia molecular, tais como a do gene *EGFR*, foram inicialmente avaliadas em espécimes histológicos até que se demonstrasse que também poderiam ser avaliadas em espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA com sensibilidade equivalente.<sup>(13)</sup>



**Figura 2.** Fotomicrografias de amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA (A e B; cortes de blocos de células fixados em formalina e incluídos em parafina) e de biópsia com pinça (C e D) em um paciente com diagnóstico de adenocarcinoma (sólido), com H&E (A e C) e coloração para PD-L1 (B e D). A porcentagem de células positivas para PD-L1 é superior a 50% em ambas as amostras.



**Figura 3.** Fotomicrografias de amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA (A e B; cortes de blocos de células fixados em formalina e incluídos em parafina) e de biópsia com pinça (C e D) em um paciente com diagnóstico de carcinoma de células escamosas não queratinizante, com H&E (A e C) e coloração para PD-L1 (B e D). A porcentagem de células positivas para PD-L1 é superior a 50% em ambas as amostras.



**Figura 4.** Em A, curva ROC dos resultados da expressão de *programmed death-ligand 1* (ASC = 0,79; sensibilidade = 88,9%; especificidade = 91,7%). Em B, gráfico de dispersão do *tumor proportion score* (TPS) da citologia e histologia ( $\rho = 0,836$ ;  $p = 0,006$ ).

Nos últimos anos, a imunoterapia para o tratamento de câncer de pulmão com agentes voltados para vias de correceptores imunes como PD-L1 tem apresentado resultados promissores, com respostas clínicas prolongadas e toxicidade tolerável.<sup>(6)</sup>

A seleção de pacientes que podem se beneficiar da imunoterapia é obrigatória no CPCNP avançado,<sup>(22)</sup> e

PD-L1 é o único biomarcador validado e aprovado como ferramenta diagnóstica auxiliar antes da imunoterapia na prática clínica. Juntamente com EGFR, BRAF, ALK e ROS1, PD-L1 é um biomarcador obrigatório a ser avaliado em amostras usadas para o diagnóstico anatomopatológico de CPCNP de modo que se possa oferecer a melhor estratégia de tratamento. Também

são recomendados outros marcadores, tais como HER2, KRAS, RET e *MET 14 exon skipping mutation* (mutação que resulta na perda da transcrição do éxon 14 do gene *MET*).<sup>(23)</sup>

Até o momento, o padrão ouro para a avaliação da expressão de PD-L1 é a imuno-histoquímica realizada em espécimes histológicos fixados em formalina e incluídos em parafina,<sup>(24)</sup> e há poucas evidências de que a expressão de PD-L1 possa ser avaliada de forma confiável em espécimes citológicos obtidos por meio de EBUS-TBNA na prática clínica diária. Um estudo anterior<sup>(25)</sup> relatou a viabilidade da avaliação citológica de PD-L1 em uma variedade de 30 preparações citológicas a partir de amostras extraídas de pacientes com CPCNP. Os autores concluíram que os blocos de células poderiam substituir o tecido histológico na determinação da expressão de PD-L1 em pacientes com CPCNP. No entanto, o estudo avaliou diferentes tipos de espécimes citológicos envolvendo diferentes tipos de tumores, diferentes locais de coleta e diferentes processos analíticos laboratoriais, que resultaram em diversos vieses.<sup>(25)</sup>

Outro estudo<sup>(26)</sup> relatou uma comparação entre amostras citológicas e histológicas. O estudo apresentou um viés considerável relacionado com a falta de padronização das amostras citológicas e histológicas. As amostras citológicas foram extraídas de diferentes locais com diferentes tipos de agulha, e as amostras histológicas foram extraídas de muitos locais diferentes, inclusive biópsias com agulha. Além disso, as amostras citológicas e histológicas não foram coletadas ao mesmo tempo. Foram incluídos na análise diferentes subtipos patológicos, inclusive mesotelioma maligno e metástases que não câncer de pulmão. Como se sabe, a expressão de PD-L1 em tumores é dinâmica e pode mudar ao longo do tempo e de acordo com diferentes sítios tumorais; portanto, coletar amostras em momentos diferentes pode gerar um viés na análise da expressão de PD-L1.<sup>(7)</sup> No presente estudo, avaliamos prospectivamente a viabilidade da expressão de PD-L1 em amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA, comparando-as com espécimes histológicos da mesma lesão coletados ao mesmo tempo, evitando assim qualquer tipo de viés de coleta ou seleção que pudesse alterar o perfil de expressão de PD-L1.

Nossos resultados mostraram uma excelente concordância entre os espécimes citológicos e histológicos na avaliação da expressão de PD-L1 em espécimes de CPCNP. A concordância entre os espécimes histológicos e citológicos no que tange à expressão de PD-L1 foi de 80%, 67% e 100%, respectivamente, para resultados negativos, fracamente positivos e

fortemente positivos. Em um caso, houve resultados divergentes: citologia negativa (< 1%) e histologia fracamente positiva focal (2%). Excluímos amostras inadequadas (biópsia adequada com > 100 células tumorais viáveis, porém amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA com < 100 células viáveis). Amostras inadequadas apresentaram relação com a presença de sangue em excesso ou necrose no bloco de células.

Este estudo piloto tem limitações. A principal limitação foi o pequeno número de pacientes incluídos na análise. Não é muito comum selecionar pacientes com lesões peribrônquicas passíveis de biópsia com pinça e EBUS-TBNA, mas era obrigatório para excluir qualquer possível viés de amostragem. Outra limitação do estudo está relacionada com a reprodutibilidade dos resultados da expressão de PD-L1 em espécimes linfonodais obtidos por meio de EBUS-TBNA. Embora possa haver diferença entre o tumor primário e a metástase linfonodal quanto à expressão de PD-L1, há relatos de boa concordância (70-90%) com pontos de corte clinicamente relevantes.<sup>(24)</sup>

No presente estudo, embora a amostra tenha sido pequena, a viabilidade e reprodutibilidade dos resultados da expressão de PD-L1 em espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA demonstraram que é possível obter amostra de tecido suficiente por meio de um único procedimento para diagnóstico anatomopatológico, estadiamento e avaliação molecular completa, o que forma a base da era da terapia personalizada que combina procedimentos minimamente invasivos com agentes imunobiológicos para que se obtenham os melhores resultados oncológicos. A boa concordância entre as amostras histológicas e citológicas mostra resultados promissores para a avaliação da expressão de PD-L1 em espécimes obtidos por meio de EBUS-TBNA. Mais estudos são necessários para confirmar essa evidência.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Sra. Susan Jane West, tradutora profissional de inglês, a revisão do manuscrito.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JG e LS: concepção e desenho do estudo; materiais ou encaminhamento de pacientes. LS: concepção e desenho do estudo. FDM e SMD: materiais ou encaminhamento de pacientes. EGR, CDT e MB: coleta/compilação dos dados. LB e MC: análise e interpretação dos dados. GS: apoio administrativo. Todos os autores: redação e revisão do manuscrito; aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: WHO [cited 2020 Nov 1]. Health topics: Cancer. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
2. Reckamp KL, editor. Lung cancer: Treatment and Research. London: Springer; 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40389-2>
3. Spaggiari L, Casiraghi M, Guarize J, Brambilla D, Petrella F, Maisonneuve P, et al. Outcome of Patients With pN2 "Potentially Resectable" Nonsmall Cell Lung Cancer Who Underwent Surgery After Induction Chemotherapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;28(2):593-602. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2015.12.001>

4. Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:61. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0099-9>
5. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321-346. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>
6. Sui H, Ma N, Wang Y, Li H, Liu X, Su Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. *J Immunol Res.* 2018;2018:6984948. <https://doi.org/10.1155/2018/6984948>
7. Ilie M, Hofman P. Reproducibility of PD-L1 assessment in non-small cell lung cancer-know your limits but never stop trying to exceed them. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(Suppl 1):S51-S54. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.10.13>
8. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA.* 2019;322(8):764-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11058>
9. Casiraghi M, Galetta D, Borri A, Tessitore A, Romano R, Diotti C, et al. Ten Years' Experience in Robotic-Assisted Thoracic Surgery for Early Stage Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(7):564-572. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639575>
10. Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, Diotti C, Vanoni N, Romano R, et al. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. *Can Respir J.* 2018;2018:4269798. <https://doi.org/10.1155/2018/4269798>
11. Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(10):1205-1216. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-045OC>
12. Almeida FA, Casal RF, Jimenez CA, Eapen GA, Uzbek M, Sarkiss M, et al. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging: the impact of test sequencing on outcomes. *Chest.* 2013;144(6):1776-1782. <https://doi.org/10.1378/chest.12-3046>
13. Guerini-Rocco E, Passaro A, Casadio C, De Luca VM, Guarize J, de Marinis F, et al. Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancers: The Role of Next-Generation Sequencing on Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Samples. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(4):465-473. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0158-RA>
14. Ilie M, Hofman V, Dietel M, Soria JC, Hofman P. Assessment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients. *Virchows Arch.* 2016;468(5):511-525. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1910-4>
15. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual - Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Santa Clara (CA): Agilent Technologies; 2020.
16. Guarize J, Donghi S, Saueressig MG. Radial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesionsAUTHORS' REPLYRadial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesionsFactors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesionsRadial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):76-77. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000379>
17. Casadio C, Guarize J, Donghi S, Di Tonno C, Fumagalli C, Vacirca D, et al. Molecular Testing for Targeted Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Suitability of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(4):629-634. <https://doi.org/10.1309/AJCPXGRAIMB4CTQ3>
18. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2015.
19. The R Foundation [homepage on the Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited 2020 Nov 1]. A language and environment for statistical computing–2019. Available from: <https://www.r-project.org/>
20. The R Foundation [homepage on the Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited 2020 Nov 1]. Integrated Development for R–2020. Available from: <https://www.rstudio.com/>
21. Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, Casadio C, Diotti C, Filippi N, et al. EBUS-TBNA in PET-positive lymphadenopathies in treated cancer patients. *ERJ Open Res.* 2017;3(4):00009-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2017>
22. Gridelli C, Ardizzone A, Barberis M, Cappuzzo F, Casaluce F, Danesi R, et al. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: results from an Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(3):373-386. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.05.09>
23. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer [published correction appears in *Transl Lung Cancer Res.* 2017 Oct;6(5):612]. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(2):196-211. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.01>
24. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):499-519. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.107>
25. Arriola AGP, Bashover E, Joseph C, Staerkel G, Wang WL, Roy-Chowdhuri S. The usefulness of various cytologic specimen preparations for PD-L1 immunostaining in non-small cell lung carcinoma. *J Am Soc Cytopathol.* 2018;7(6):324-332. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.07.005>
26. Skov BG, Skov T. Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;25(7):453-459. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000540>



# Acompanhamento de rotina após tratamento cirúrgico de câncer de pulmão: a TC de tórax é útil?

Juliana B F Morellato<sup>1</sup>, Marcos D Guimarães<sup>2</sup>, Maria L L Medeiros<sup>1</sup>,  
Hélio A Carneiro<sup>1</sup>, Alex D Oliveira<sup>2</sup>, João P O Medici<sup>1</sup>,  
Marcus V B Baranauskas<sup>1</sup>, Jefferson L Gross<sup>1</sup>

1. Departamento de Cirurgia Torácica, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Imagem, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 4 fevereiro 2021.

**Aprovado:** 15 maio 2021.

Trabalho realizado no A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Relatar a experiência de um programa de acompanhamento de rotina baseado em consultas médicas e TC de tórax. **Métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo pacientes acompanhados após ressecção cirúrgica completa de câncer de pulmão de células não pequenas entre abril de 2007 e dezembro de 2015. O programa de acompanhamento consistiu em exame clínico e TC de tórax. Cada visita de acompanhamento foi classificada como uma consulta de rotina ou fora da rotina, e os pacientes foram considerados sintomáticos ou assintomáticos. Os desfechos do programa de acompanhamento foram ausência de evidência de câncer, recidiva ou segundo câncer de pulmão primário. **Resultados:** A amostra foi composta por 148 pacientes. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 40,1 meses, e 74,3% dos pacientes realizaram menos TCs do que as recomendadas em nosso programa de acompanhamento. Recidiva e segundo câncer de pulmão primário foram encontrados em 17,6% e 11,5% dos pacientes, respectivamente. A recidiva foi diagnosticada em uma consulta médica de rotina em 69,2% dos casos, sendo 57,7% dos pacientes assintomáticos. O segundo câncer de pulmão primário foi diagnosticado em consulta médica de rotina em 94,1% dos casos, sendo 88,2% dos pacientes assintomáticos. Dos 53 pacientes que apresentaram anormalidades na TC de tórax, 41 (77,3%) foram diagnosticados com câncer. **Conclusões:** A maioria dos casos de recidiva, principalmente os de segundo câncer de pulmão primário, foi confirmada por TC de tórax em pacientes assintomáticos, indicando a importância de um programa de acompanhamento rigoroso que inclua TC de tórax após ressecção cirúrgica de câncer de pulmão.

**Descritores:** Neoplasias pulmonares/cirurgia; Recidiva local de neoplasia; Segunda neoplasia primária.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. No Brasil, o câncer de pulmão é o quarto tipo mais incidente, com estimativa de 30.200 novos casos em 2020.<sup>(1)</sup> Apenas 20% dos novos casos apresentam doença localizada passível de ressecção cirúrgica e metade dos pacientes recidivará mesmo após a ressecção cirúrgica completa.<sup>(2)</sup> Outra preocupação é o risco de um segundo câncer de pulmão primário em sobreviventes de câncer de pulmão; estudos anteriores relataram uma taxa de 1-3% por paciente-ano.<sup>(3)</sup>

Diagnósticos de recidiva e de segundo câncer de pulmão primário justificam a organização de um programa de acompanhamento. Alguns autores relataram que 60-75% dos casos de recidiva foram encontrados em TCs de tórax de rotina em pacientes assintomáticos.<sup>(4)</sup> Infelizmente, a maioria das recidivas ocorre em um sítio distante, onde o tratamento curativo é impossível, além de a maioria das recidivas locais não serem ressecáveis e terem

um prognóstico sombrio.<sup>(5)</sup> No entanto, o diagnóstico precoce de câncer de pulmão durante um programa de rastreamento levou a uma redução de 20% na mortalidade específica por câncer.<sup>(6)</sup> O alto risco de um segundo câncer de pulmão primário justifica a inclusão de tais pacientes em um programa de rastreamento com realização anual de TC de baixa dose. Outros motivos que justificam o acompanhamento são identificar e tratar os efeitos precoces e tardios do tratamento oncológico; tratar outros cânceres primários que sejam passíveis de prevenção primária e secundária; e controlar a ansiedade do paciente e o medo de recidiva.<sup>(7)</sup>

Embora os riscos de recidiva e de segundo câncer de pulmão primário sejam bem conhecidos, uma estratégia de acompanhamento ideal ainda não está bem definida e permanece controversa em diferentes diretrizes.<sup>(8-10)</sup> Não há um consenso quanto à modalidade, exames, frequência e período de acompanhamento. Vários estudos têm recomendado a TC de tórax como exame de imagem para acompanhamento.<sup>(9,10)</sup> No entanto, isso

## Endereço para correspondência:

Jefferson Luiz Gross. Rua Professor Antonio Prudente, 211, CEP 01509-010, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2189 5000. E-mail: jefferson.gross@accamargo.org.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

aparentemente não tem influência na sobrevida geral. Além disso, pouco se sabe sobre os intervalos de tempo ideais para avaliar os pacientes em um programa de acompanhamento.<sup>(11-15)</sup>

O objetivo do presente estudo foi relatar a experiência de um programa de acompanhamento de rotina baseado em TC de tórax.

## MÉTODOS

Revisão retrospectiva de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas submetidos à ressecção cirúrgica completa entre abril de 2007 e dezembro de 2015 no A.C. Camargo Cancer Center, localizado na cidade de São Paulo (SP). Este estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional local (Referência nº 1980/14).

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter sido submetido à ressecção cirúrgica completa de câncer de pulmão de células não pequenas e participar do programa de acompanhamento em nossa instituição. A idade foi considerada na data do tratamento cirúrgico. Os tipos histológicos foram classificados de acordo com os laudos patológicos. Os estágios clínicos e patológicos foram definidos de acordo com o manual de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer*.<sup>(16)</sup> Todos os pacientes foram submetidos a PET/TC e RM de cérebro para estadiamento.

O tratamento cirúrgico incluiu ressecção do parênquima (segmentectomia, lobectomia ou pneumonectomia) e linfadenectomia mediastinal. Os tratamentos adjuvantes foram indicados a critério do oncologista clínico e/ou radioterapeuta. Definimos o término do tratamento como a data da ressecção cirúrgica ou a data do término do tratamento adjuvante.

### Acompanhamento

A rotina institucional foi baseada em consultas médicas e TCs de tórax em todos os casos, sendo solicitados exames complementares de acordo com a avaliação inicial. Os intervalos entre as avaliações de acompanhamento foram os seguintes: a cada três meses no primeiro e no segundo ano no programa; a cada seis meses entre o terceiro e o quinto ano; e todos os anos após cinco anos. Avaliação de acompanhamento de rotina foi definida como uma visita agendada conforme nossa avaliação de rotina. Avaliação de acompanhamento fora da rotina foi definida como uma consulta médica agendada em uma data diferente, motivada por alguma manifestação clínica, no ambulatório ou pronto-socorro.

Conforme as informações registradas nos prontuários, os pacientes foram classificados como sintomáticos ou assintomáticos. Os pacientes sintomáticos foram os que relataram algum sintoma (espontaneamente ou estimulados por questionamento médico direto) ou que apresentaram algum achado no exame físico. Os pacientes classificados como assintomáticos não apresentaram sintomas nem achados anormais ao exame físico.

O desfecho de cada visita de acompanhamento foi classificado em quatro categorias: 1. ausência de evidências de câncer; 2. recidiva de câncer de pulmão anterior; 3. segundo câncer de pulmão primário; e 4. segundo câncer extrapulmonar primário. A recidiva foi definida preferencialmente por biópsia. Nos casos em que a biópsia foi considerada desnecessária ou difícil de ser realizada, a recidiva foi determinada por avaliação clínica e radiológica de acordo com as características dos exames de imagem (TC, RM ou PET/TC) e com a evolução nas avaliações sequenciais. Recidiva local foi definida como um tumor ocorrendo nas margens da ressecção, recidiva regional foi definida como um tumor nos linfonodos mediastinais, e recidiva à distância foi definida como um tumor em outros órgãos fora do hemitórax ipsilateral. A recidiva na pleura ipsilateral e em múltiplos nódulos no pulmão ipsilateral também foi classificada como recidiva à distância. No entanto, a diferenciação entre recidiva sistêmica e segundo câncer de pulmão primário foi muito controversa nos casos de um único nódulo no pulmão ipsilateral remanescente. Uma nova neoplasia pulmonar identificada durante uma avaliação de acompanhamento foi classificada como segundo câncer de pulmão primário quando o tipo histológico era diferente do câncer primário. Nos pacientes apresentando o mesmo tipo histológico, um segundo câncer de pulmão primário foi definido de acordo com os critérios de Martini e Melamed<sup>(13)</sup>: a) localização diferente do tumor primário, preferencialmente no pulmão contralateral; b) intervalo livre de doença superior a dois anos; e c) ausência de envolvimento de uma cadeia de linfonodos comum entre o primeiro tumor e o tumor primário atual. Um segundo câncer extrapulmonar primário foi definido pelo exame anatomopatológico e classificado de acordo com a localização anatômica.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como medianas e variações mínimo-máximo, e as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. O tempo para a recidiva e o tempo para o diagnóstico de segundo câncer de pulmão primário foram calculados a partir da data de conclusão do tratamento do câncer até a data de confirmação da recidiva ou do segundo câncer de pulmão primário por biópsia ou diagnóstico clínico. As correlações foram determinadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre 2007 e 2015, 148 pacientes com câncer de pulmão foram incluídos no estudo. A mediana de idade foi de 67 anos (variação, 25-86 anos). As características dos pacientes são descritas na Tabela 1.

A lobectomia pulmonar foi o tipo de ressecção cirúrgica mais comum (67,6%), e a maioria dos pacientes (53,4%) foi classificada como estágio patológico IA (Tabela 2). Nessa amostra, 41 pacientes (27,7%) receberam tratamento adjuvante: quimioterapia, em 31

(21,1%); radioterapia, em 2 (1,3%); e quimiorradiação, em 8 (5,4%).

A mediana do tempo de acompanhamento foi de 40,1 meses (variação: 0,6-123,2 meses). A mediana do número de consultas por paciente foi 9 (variação, 1-22), e a mediana do número de TCs de tórax por paciente foi 7 (variação: 0-18). No primeiro ano de acompanhamento, a mediana do número de TCs de tórax foi 3 (variação: 0-5), ao passo que essa foi de apenas 1,5 (variação: 0-4) no segundo ano de acompanhamento.

Avaliamos os pacientes de acordo com sua adesão ao programa de acompanhamento de rotina na nossa instituição. Em relação ao número de TCs de tórax durante o programa de acompanhamento, apenas 21 pacientes (14,2%) o completaram corretamente, enquanto 110 (74,3%) e 17 (11,5%), respectivamente, realizaram menos e mais TCs de tórax do que o recomendado.

**Tabela 1.** Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo (N = 148).

| Características                | n  | %    |
|--------------------------------|----|------|
| <b>Gênero</b>                  |    |      |
| Masculino                      | 83 | 56,1 |
| Feminino                       | 65 | 43,9 |
| <b>Tabagismo</b>               |    |      |
| Sim                            | 91 | 61,5 |
| Não                            | 57 | 38,5 |
| <b>Histologia</b>              |    |      |
| Adenocarcinoma                 | 99 | 69,9 |
| Carcinoma de células escamosas | 34 | 23,0 |
| Outros                         | 15 | 10,1 |
| <b>Lateralidade</b>            |    |      |
| Direita                        | 92 | 61,4 |
| Esquerda                       | 58 | 38,6 |
| <b>Sítio do tumor primário</b> |    |      |
| Lobo superior                  | 79 | 53,3 |
| Lobo médio                     | 11 | 7,3  |
| Lobo inferior                  | 44 | 30,0 |
| Mais de um lobo                | 14 | 9,3  |

**Tabela 2.** Tipo de ressecção pulmonar e estágio patológico.

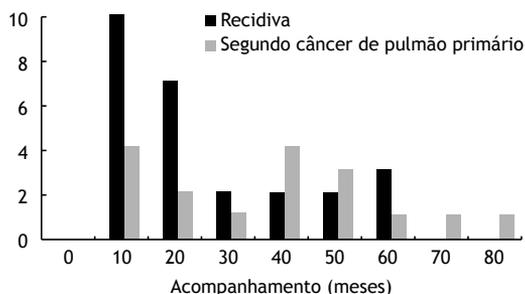
| Características                    | n   | %    |
|------------------------------------|-----|------|
| <b>Tipo de ressecção cirúrgica</b> |     |      |
| Lobectomia                         | 100 | 67,6 |
| Ressecção sublobar                 | 29  | 19,6 |
| Pneumonectomia                     | 10  | 6,8  |
| Bilobectomia                       | 9   | 6,1  |
| <b>Estágio patológico</b>          |     |      |
| IA                                 | 79  | 53,4 |
| IB                                 | 20  | 13,5 |
| IIA                                | 15  | 10,1 |
| IIB                                | 10  | 6,8  |
| IIIA                               | 20  | 13,5 |
| IIIB                               | 3   | 2,0  |
| IVA                                | 1   | 0,7  |

Em nossa amostra, 95 (64,2%) pacientes não mostravam evidências de câncer na última consulta de acompanhamento. Recidiva foi identificada em 26 pacientes (17,6%): recidiva locorregional, em 13 (8,8%); e recidiva à distância, em 13 (8,8%). A recidiva foi confirmada por biópsia e baseada na avaliação por imagem em 16 e 10 pacientes, respectivamente. A mediana do tempo para recidiva foi de 15,1 meses (variação: 1,2-59,3 meses).

Dezessete pacientes (11,5%) tiveram diagnóstico de segundo câncer de pulmão primário: confirmado por biópsia, em 16, e por exame de imagem, em 1. A mediana do tempo para recidiva foi de 33,3 meses (variação: 1,2-75,1 meses). O segundo câncer de pulmão primário foi contralateral em 14 pacientes (82,4%). Adenocarcinoma foi o tipo histológico mais comum, em 10 pacientes (58,8%), seguido por carcinoma espinocelular, em 3 (17,6%); carcinoma de grandes células, em 2 (11,8%); e câncer de pulmão de células não pequenas inespecífico, em 2 (11,8%). A distribuição de acordo com o estágio clínico foi a seguinte: I (n = 8; 47%); II (n = 1; 5,9%); IIIA (n = 4; 23,5%); IIIB (n = 1; 5,9%); e IVA (n = 2; 11,8%). A Figura 1 mostra que a maioria dos casos de recidiva foi identificada nos primeiros 20 meses de acompanhamento, enquanto um segundo câncer de pulmão primário foi mais comumente identificado após 30 meses de acompanhamento. Uma segunda neoplasia extrapulmonar maligna foi diagnosticada em 10 pacientes (6,7%) nos seguintes sítios primários: pâncreas, em 3; mama, em 2; cólon, em 1; próstata, em 1; sarcoma de tecidos moles, em 1; rim, em 1, e cérebro, em 1.

Foram diagnosticadas recidivas em consultas médicas de rotina em 18 dos 26 pacientes (69,2%), 15 dos quais (57,7%) eram assintomáticos, e anormalidades foram identificadas na TC de tórax de rotina: nódulo, em 7; linfonodos mediastinais, em 3; nódulo pleural, em 2; tumor traqueal, em 1; tumor mediastinal, em 1; e nódulo pancreático, em 1. Foram observados sintomas relacionados à recidiva em 11 pacientes (42,3%): dor, em 6; dispneia, em 2; hemoptise, em 1; tontura, em 1; e rouquidão, em 1.

Um segundo câncer de pulmão primário foi diagnosticado em uma consulta médica de rotina em 16 pacientes (94,1%), sendo a maioria (88,2%)



**Figura 1.** Número de pacientes com diagnóstico de recidiva ou segundo câncer de pulmão primário durante o período de acompanhamento.

assintomática. Apenas 2 pacientes (11,8%) apresentaram sintomas de dispneia (em 1) e hemoptise (em 1). Dos 15 pacientes assintomáticos, o achado mais frequente na TC de tórax foi nódulo pulmonar, em 13 pacientes, seguido por linfonodo mediastinal, em 1; e opacidade em vidro fosco, em 1.

A Tabela 3 mostra que os achados na TC de tórax em pacientes assintomáticos diagnosticaram segundo câncer de pulmão primário (88,2%) com maior frequência do que recidiva (57,7%;  $p = 0,04$ ).

Foram encontradas anormalidades na TC de tórax em 53 pacientes (35,8%). A Figura 2 mostra os achados, os exames complementares realizados, a presença de sintomas e os desfechos. A PET/TC foi realizada em 34 pacientes (64,1%). Dos 53 pacientes, 12 (22,7%) não tinham câncer, apesar dos resultados anormais da TC. Entre esses pacientes, PET/TC e broncoscopia foram realizadas em 5 e em 1, respectivamente.

## DISCUSSÃO

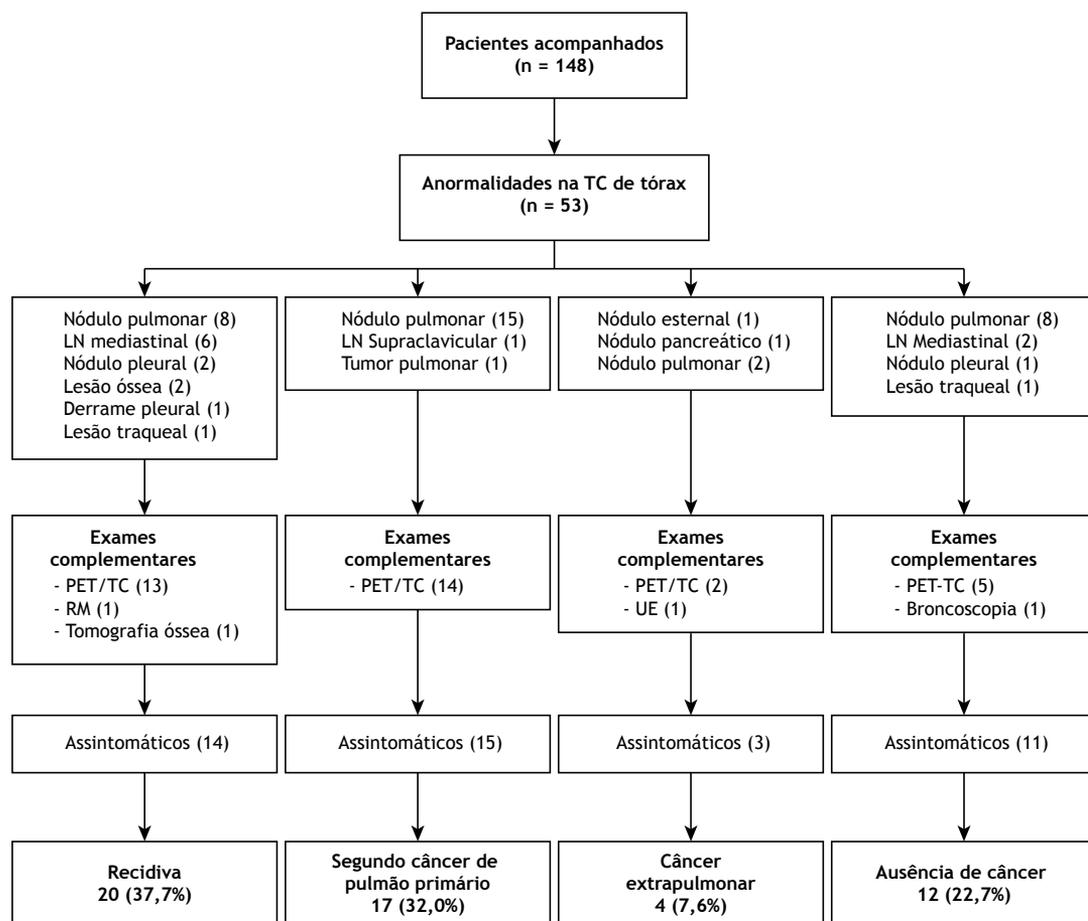
Há controvérsias na literatura sobre a modalidade, frequência e duração do acompanhamento, bem como o tipo de exames a serem realizados após a ressecção cirúrgica do câncer de pulmão.<sup>(14)</sup> Analisamos o programa de acompanhamento em nossa instituição, com foco especial no papel da TC de tórax. No presente estudo, a mediana do período de acompanhamento foi de 40,1 meses.

A mediana do número de TCs de tórax por paciente foi de 3 no primeiro ano de acompanhamento, mas caiu para 1,5 no segundo ano.

Apenas 14,2% dos pacientes realizaram o número exato de TCs de tórax preconizado pelo protocolo institucional vigente, enquanto a maioria dos pacientes (74,3%) foi submetida a menos TCs de tórax do que o preconizado por nosso protocolo. Foi observada

**Tabela 3.** Associação do método diagnóstico (sintomas ou TC de tórax em pacientes assintomáticos) com recidiva ou segunda neoplasia pulmonar primária.

|                          | Sintomas   | TC de tórax | Total     | p    |
|--------------------------|------------|-------------|-----------|------|
| Recidiva                 | 11 (42,3%) | 15 (57,7%)  | 26 (100%) | 0,04 |
| Segundo câncer de pulmão | 02 (11,8%) | 15 (88,2%)  | 17 (100%) |      |



**Figura 2.** Tipos de achados anormais na TC de tórax, exames complementares realizados e desfechos (n = 53). LN: linfonodo; e UE: ultrassom endoscópico.

recidiva em 17,6% da amostra (mediana do tempo para recidiva = 15,1 meses).

A maioria dos casos de recidiva foi detectada nas consultas de rotina (69,2%) e na TC de tórax de rotina com achados anormais em pacientes assintomáticos (57,7%). Segundo câncer de pulmão primário foi encontrado em 11,5% dos pacientes, sendo a maioria assintomática (88,2%) e com alterações na TC de tórax. Observamos que os achados anormais na TC de tórax em pacientes assintomáticos diagnosticaram segundo câncer de pulmão primário (88,2%) mais frequentemente do que recidiva (57,7%;  $p = 0,04$ ).

A taxa de segundo câncer de pulmão primário de 1-3% por paciente-ano foi relatada em estudos anteriores.<sup>(3)</sup> Lou et al.<sup>(4)</sup> relataram 7% de casos de segundo câncer de pulmão primário em um programa de acompanhamento. Similarmente aos nossos achados, Kent et al.<sup>(17)</sup> relataram uma taxa de segundo câncer de pulmão primário de 11%. Curiosamente, o risco de desenvolver uma malignidade primária extrapulmonar nesse cenário tem sido pouco estudado. Alguns autores relataram a incidência de malignidade extrapulmonar adicional, variando de 1% a 26%.<sup>(18-20)</sup> Semelhante aos nossos resultados, Son et al. relataram uma taxa de 4,7% de segunda malignidade primária não pulmonar durante o acompanhamento de pacientes submetidos à ressecção de câncer de pulmão.<sup>(20)</sup> O período de acompanhamento é uma excelente oportunidade para prevenir diferentes neoplasias primárias e secundárias. Esses aspectos devem ser considerados em um programa abrangente de sobrevivência após o tratamento curativo do câncer de pulmão.

Embora a maioria das diretrizes recomende o uso de TC de tórax em programas de acompanhamento após ressecção cirúrgica curativa de câncer de pulmão, não há consenso sobre sua utilidade nesse cenário.<sup>(21)</sup> Lou et al.<sup>(4)</sup> relataram sua vasta experiência sobre o papel da TC de tórax no acompanhamento de pacientes com câncer de pulmão tratados cirurgicamente. Similarmente à nossa experiência, eles descobriram que recidiva e segundo câncer de pulmão primário foram diagnosticados em 61% e 93% dos pacientes assintomáticos, respectivamente, por TC de tórax e durante uma consulta de rotina.

Estudos de rastreamento publicados recentemente confirmaram a importância do diagnóstico precoce do câncer de pulmão.<sup>(6,17)</sup> Portanto, podemos extrapolar esses resultados para o diagnóstico precoce de segundo câncer de pulmão primário durante um programa de acompanhamento. Contudo, não podemos supor que o diagnóstico precoce de recidiva possa impactar a sobrevida geral ou a qualidade de vida. Uma revisão sistemática e meta-análise mostrou uma tendência de melhor sobrevida em um programa de acompanhamento intensivo, e a identificação de recidiva em pacientes assintomáticos foi associada a um aumento significativo na sobrevida.<sup>(22)</sup> Crabtree et al.<sup>(23)</sup> relataram que a TC de tórax resultou no diagnóstico precoce de malignidades sucessivas, embora nenhuma diferença na sobrevida tenha sido demonstrada quando a TC de tórax e a

radiografia de tórax foram comparadas. Em nossa experiência, a TC de tórax identificou significativamente mais casos de segundo câncer de pulmão primário do que de recidiva, e o tempo para a detecção de recidiva foi menor do que o tempo para o diagnóstico de segundo câncer de pulmão primário.

O intervalo ideal entre os exames de vigilância não está bem definido, embora a maioria das diretrizes recomende acompanhamento a cada seis meses nos primeiros dois anos, e depois anualmente.<sup>(10,11)</sup> Baseado em nossa experiência, recomendamos um programa de acompanhamento mais rigoroso do que aqueles na maioria das diretrizes.<sup>(15)</sup> Contudo, o presente estudo mostrou que a maioria dos pacientes havia sido submetida a menos TCs de tórax do que o sugerido em nossa diretriz. A baixa taxa de adesão ao nosso protocolo de acompanhamento pode ser explicada pelo seu curto intervalo de tempo, principalmente nos primeiros dois anos. Também descobrimos que a maioria dos casos de recidiva ocorreu nos primeiros dois anos de acompanhamento, enquanto os casos de segundo câncer de pulmão primário ocorreram mais comumente após o terceiro ano de acompanhamento. Isso sugere que a vigilância deve ser mais rigorosa nos primeiros dois anos de acompanhamento para detectar recidivas e deve ser mantida anualmente daí em diante. Em analogia às diretrizes de rastreamento,<sup>(6,17)</sup> a TC de tórax convencional poderia ser substituída pela TC de tórax de baixa dosagem após o segundo ano de acompanhamento. Atualmente, para os estágios iniciais (I e II), preconiza-se a realização de TCs de tórax semestralmente nos primeiros dois anos de acompanhamento, seguida por exames anuais a partir do terceiro ano.

Em nosso programa de acompanhamento, foram encontradas anormalidades na TC de tórax em todos os casos de recidiva ou de segundo câncer de pulmão primário. Korst et al.<sup>(24)</sup> estudaram 92 pacientes com achados anormais na TC de tórax em um programa de acompanhamento e relataram que nódulos pulmonares e derrame pleural estavam associados à recidiva. Curiosamente, as anormalidades consideradas falso-positivas foram muito semelhantes às observadas em pacientes que tiveram recidiva ou segundo câncer de pulmão primário.

Resultados falso-positivos podem levar a consequências indesejadas, como a realização de exames adicionais (incluindo procedimentos invasivos arriscados ou maior exposição à radiação, mesmo se os procedimentos não forem invasivos), reduzindo o custo-benefício e aumentando a ansiedade e o medo do paciente. Como em nossos resultados, Lou et al.<sup>(4)</sup> relataram 25% de achados falso-positivos na TC de tórax, e procedimentos invasivos adicionais foram realizados em apenas 5% dos casos.

A principal limitação do presente estudo foi seu desenho retrospectivo. Embora nossa coorte tenha tido um longo período de acompanhamento, o estudo reflete a experiência de uma única instituição especializada em atendimento oncológico e não pode ser generalizada. A classificação dos achados anormais ou suspeitos

na TC de tórax foi determinada por médicos e pode ter diminuído a taxa de resultados falso-positivos. Porém, acreditamos que isso não seja um problema, pois, na prática, a interpretação do exame é feita pelo clínico e não apenas pelo laudo do exame de imagem. Em alguns casos, pode ser difícil distinguir entre recidiva pulmonar e segundo câncer de pulmão primário, especialmente em estudos retrospectivos. O impacto na sobrevida geral deve ser o principal desfecho para avaliar a eficácia de uma estratégia de acompanhamento após a ressecção cirúrgica do câncer de pulmão. Devido ao pequeno número de pacientes e à falta de um grupo controle (pacientes não inscritos no programa de acompanhamento), não foi possível avaliar a sobrevida geral no presente estudo.

Em conclusão, verificamos que a maioria dos casos de recidiva, e especialmente a maioria dos casos de segundo câncer de pulmão primário, foi detectada com

base em achados anormais na TC de tórax em pacientes assintomáticos, o que sugere a importância de um programa de acompanhamento rigoroso que inclua TC de tórax após ressecção cirúrgica de câncer de pulmão.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JBFM e JLG: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação de dados; redação e revisão crítica do manuscrito; e aprovação da versão final. MDG: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação de dados; revisão crítica do manuscrito; e aprovação da versão final. MLLM e HAC: coleta, análise e interpretação de dados; revisão crítica do manuscrito; e aprovação da versão final. ADO: análise e interpretação de dados; revisão crítica do manuscrito; e aprovação da versão final. JPOM e MVBB: desenho do estudo; revisão crítica do manuscrito; e aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2020 [cited 2020 Oct 24]. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzlin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(3):119-127. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812004000300005>
3. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1335-1345. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1335>
4. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(1):75-82. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.030>
5. 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)
6. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
7. National Institutes of Health. National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Bethesda: NIH, c2020 [cited 2020 Oct 24]. Follow-Up Medical Care. [about 15 screens]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/survivorship/follow-up-care>
8. Mitchell J, Benamore R, Gleeson F, Belcher E. Computed tomography follow-up identifies radically treatable new primaries after resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(4):771-778. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz284>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [homepage on the Internet]. Brussels: NCCN; c2020 [cited 2020 Oct 24]. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 6.2020). Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
10. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1462-1474. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl089>
11. Subramanian M, Liu J, Greenberg C, Schumacher J, Chang GJ, McMurry TL, et al. Imaging Surveillance for Surgically Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Is More Always Better?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(3):1205-1217.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.119>
12. McMurry TL, Stukenborg GJ, Kessler LG, Colditz GA, Wong ML, Francescatti AB, et al. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study. *Ann Surg*. 2018;268(4):632-639. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002955>
13. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(4):606-612. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)40289-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)40289-4)
14. Watzka SB. Evidence-based follow-up in non-small cell lung cancer. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2020;13(1):69-72. <https://doi.org/10.1007/s12254-019-00566-z>
15. Younes RN, Gross JL, Deheinzlin D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose?. *Chest*. 1999;115(6):1494-1499. <https://doi.org/10.1378/chest.115.6.1494>
16. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. editors.J. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing, American Joint Commission on Cancer; 2017.
17. Kent MS, Korn P, Port JL, Lee PC, Altorki NK, Korst RJ. Cost effectiveness of chest computed tomography after lung cancer resection: a decision analysis model. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1215-1223. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.04.006>
18. Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K, Hageboutos A. Stage I lung cancer survivorship: risk of second malignancies and need for individualized care plan. *J Thorac Oncol*. 2012;7(8):1252-1256. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182582a79>
19. Duchateau CS, Stokkel MP. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer: prevalence and its influence on survival. *Chest*. 2005;127(4):1152-1158. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)34461-5](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)34461-5)
20. Son C, Lee SK, Choi PJ, Roh MS. Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5(6):737-744.
21. Rubins J, Unger M, Colice GL; American College of Chest Physicians. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):355S-367S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1390>
22. Calman L, Beaver K, Hind D, Lorigan P, Roberts C, Lloyd-Jones M. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011;6(12):1993-2004. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822b01a1>
23. Crabtree TD, Puri V, Chen SB, Gierada DS, Bell JM, Broderick S, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-small cell lung cancer?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(1):45-53.e533. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.095>
24. Korst RJ, Kansler AL, Port JL, Lee PC, Altorki NK. Accuracy of surveillance computed tomography in detecting recurrent or new primary lung cancer in patients with completely resected lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):1009-1015. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.03.062>



# O impacto da estratificação por grau de risco clínico e de abandono do tratamento da tuberculose

Pedro Daibert de Navarro<sup>1,2</sup>, João Paulo Amaral Haddad<sup>3</sup>,  
Juliana Veiga Costa Rabelo<sup>1</sup>, Claudia Herminia de Lima e Silva<sup>4</sup>,  
Isabela Neves de Almeida<sup>2,5</sup>, Wânia da Silva Carvalho<sup>6</sup>,  
Silvana Spíndola de Miranda<sup>2</sup>

1. Secretaria Municipal de Saúde, Prefeitura de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.
6. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 1 fevereiro 2021.

Aprovado: 30 março 2021.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o número de casos de tuberculose diminuiu globalmente. No entanto, essa redução foi insuficiente para atingir as metas da Estratégia *End TB* da Organização Mundial de Saúde (OMS) em todo o mundo.<sup>(1)</sup> Esses resultados só serão alcançados se o diagnóstico, o tratamento e a prevenção expressarem um cuidado integral centrado na pessoa e em suas necessidades, e ocorrerem em um contexto de cobertura universal de saúde.<sup>(1,2)</sup>

A tuberculose permanece como uma das 10 principais causas de óbito no mundo, acometendo 1.3 milhão de pessoas, com aproximadamente 10 milhões de doentes em 2018.<sup>(2)</sup> As taxas de sucesso do tratamento permanecem baixas, reforçando a necessidade de modelos de cuidado que facilitem não somente o diagnóstico, mas também o acompanhamento adequado das pessoas com tuberculose.<sup>(1,2)</sup>

O Brasil é um dos 20 países com a maior carga da doença, com um número estimado de 91.000 casos e 7.000 óbitos anuais.<sup>(2)</sup> Belo Horizonte é a capital do

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto do instrumento denominado “Estratificação por Grau de Risco Clínico e de Abandono do Tratamento da Tuberculose” (ERTB) nos desfechos da tuberculose. **Métodos:** Ensaio clínico pragmático envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose atendidos em uma das 152 unidades de atenção primária à saúde na cidade de Belo Horizonte (MG) entre maio de 2016 e abril de 2017. Foram identificadas áreas de *cluster* para tuberculose, e as unidades e os respectivos pacientes foram divididos em grupos intervenção (uso do instrumento ERTB) e não intervenção. **Resultados:** A amostra total foi composta por 432 participantes, dos quais 223 e 209 foram alocados nos grupos não intervenção e intervenção, respectivamente. O risco de abandono do tratamento no grupo não intervenção foi significativamente maior do que no grupo intervenção (OR = 15,010;  $p < 0,001$ ), independentemente do número de fatores de risco identificados. As curvas de Kaplan-Meier mostraram uma razão de risco de 0,0753 ( $p < 0,001$ ). **Conclusões:** O instrumento ERTB foi eficaz em reduzir o abandono do tratamento da tuberculose, independentemente do número de fatores de risco identificados. Esse instrumento é rápido e fácil de utilizar e pode ser adaptado a diferentes realidades.

**Descritores:** Tuberculose; Cooperação do paciente; Fatores de risco; Adesão ao tratamento.

segundo estado mais populoso do país, possuiu taxas de cura (72,5%) e de abandono do tratamento (11,8%) fora dos parâmetros preconizados internacionalmente de no mínimo 85% e no máximo 5%, respectivamente.<sup>(3)</sup>

Apesar da alta efetividade dos esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento e prevenção da tuberculose,<sup>(4,5)</sup> a baixa adesão ao tratamento é considerada o principal desafio para o controle global da doença.<sup>(6-9)</sup> A interrupção inadequada do tratamento pode ocasionar consequências individuais e coletivas, como a morte, sequelas, aparecimento do *Mycobacterium tuberculosis* resistente aos fármacos, aumento dos custos para os sistemas de saúde, além de favorecer a permanência da fonte de infecção na comunidade.<sup>(4,5,7,9-11)</sup>

As agências internacionais têm defendido o uso do Tratamento Diretamente Observado (TDO) desde 1994 para o fortalecimento da adesão ao tratamento. Sua premissa é garantir a visualização da tomada dos medicamentos pelo paciente e fortalecer o seu vínculo com a equipe de saúde.<sup>(2,4-6)</sup> Diversos estudos já mostraram

## Endereço para correspondência:

Silvana Spíndola de Miranda. Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9905. E-mail: silvanaspindola@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Saúde do Brasil por meio de repasse de recursos para a Prefeitura de Belo Horizonte (Portaria nº 3.110 GM/MS de 17 de dezembro de 2013). Também recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG; APQ 03266-13/APQ 00094-12) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processos nº 446796/2014 e nº 310174/2017-7).

que o TDO por si só não proporciona maior adesão ao tratamento e apontaram a necessidade de outras medidas.<sup>(5,7,8,10,12-14)</sup>

O fortalecimento das intervenções para promoção da adesão ao tratamento pode proporcionar maior impacto sobre a saúde da população, quando comparada a qualquer outra melhoria em tratamentos médicos.<sup>(15,16)</sup> A baixa adesão é um determinante primário da efetividade do tratamento, ao atenuar de forma indevida os benefícios clínicos esperados. Acredita-se que a magnitude e o efeito da baixa adesão ao tratamento sejam ainda maiores, especialmente em países em desenvolvimento, dada a escassez de recursos e as desigualdades no acesso ao sistema de saúde.<sup>(6,7)</sup> A organização ideal do cuidado requer coordenação entre as necessidades do paciente e a identificação de possíveis barreiras ao tratamento.<sup>(9-11,17,18)</sup>

Os sistemas de saúde com Atenção Primária à Saúde (APS) consideram este nível de atenção a porta preferencial de acesso à rede assistencial. A APS utiliza tecnologias de elevada complexidade e baixa densidade tecnológica que devem resolver os problemas de saúde de maior frequência e relevância em seu território,<sup>(19)</sup> inclusive a tuberculose.<sup>(4-7,9,10,20)</sup>

O manejo adequado das condições crônicas de saúde impõe a necessidade de estratificar os casos para que recebam atenção diferenciada, sendo atributo de um sistema de saúde racional e resolutivo. O processo de estratificação da população é central nos modelos de atenção à saúde porque permite identificar pessoas e grupos com necessidades de saúde semelhantes que devem ser atendidos por tecnologias e recursos específicos. Sua lógica se apoia num manejo na abordagem diferenciada de pessoas e de grupos que apresentam riscos similares.<sup>(21,22)</sup> Usualmente, sem a estratificação de riscos, a oferta de serviços segue critérios de ordem de demanda, gerando intervenções desnecessárias ou equivocadas, privando atenção diferenciada segundo as necessidades das pessoas.<sup>(16-18)</sup>

A tuberculose é considerada uma doença crônica, sendo de extrema importância o reconhecimento dos determinantes sociais envolvidos no processo. Os pacientes necessitam de uma abordagem individualizada, pois a frequência de agravos associados é alta, assim como outras vulnerabilidades clínicas ou sociais. Muitos fatores estão associados à adesão ao tratamento da tuberculose, incluindo as características do paciente, a relação entre o prestador de cuidados de saúde e o doente, o regime prolongado de tratamento e a organização dos sistemas de saúde.<sup>(4-10)</sup>

Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto do instrumento da "Estratificação por Grau de Risco Clínico e de Abandono do Tratamento da Tuberculose" (ERTB) no desfecho da tuberculose.

## MÉTODOS

Trata-se de ensaio clínico pragmático realizado com os casos de tuberculose diagnosticados no período de maio de 2016 a abril de 2017 em Belo Horizonte

(BH), Minas Gerais, Brasil. Para evitar viés de seleção na amostra, todas as 152 unidades de APS foram divididas em dois grupos, observando a organização administrativa da rede de saúde, a presença de áreas de *cluster* para tuberculose no território e índices de vulnerabilidade social, para evitar viés de seleção na amostra.

Foi utilizado um programa de georreferenciamento ([https://www.mapdevelopers.com/batch\\_geocode\\_tool.php](https://www.mapdevelopers.com/batch_geocode_tool.php)) e os endereços dos participantes com o objetivo de determinar a localização geográfica de 70-90% dos casos entre 2012 e 2015 para a definição da existência de possíveis *clusters*. Foram elaborados mapas anuais e um agregado dos quatro anos citados utilizando o aplicativo TerraView® ([www.dpi.inpe.br/terraview](http://www.dpi.inpe.br/terraview)) e a presença de *cluster* foi avaliada com o SaTScan® ([https://www.satscan.org/download\\_satscan.html](https://www.satscan.org/download_satscan.html)), sendo adotado como definições da configuração a procura por "altas taxas", "puramente espacial" com o modelo de Poisson discreto.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo nº 43320015.4.0000.5149), e todos os participantes aceitaram participar e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A ERTB (Quadro 1) foi elaborada considerando diretrizes internacionais para o manejo da tuberculose.<sup>(4,5,10,15,20,23)</sup> O instrumento é estruturado em duas partes: o grau de risco clínico – baixo, médio, alto e muito alto – segundo a forma da doença, presença de comorbidades, resistência bacteriana e intercorrências clínicas, com a premissa de direcionar a pessoa para o nível ideal de assistência à saúde (APS, Referência Secundária – especialidades médicas, Referência Terciária – hospitais ou unidades de urgência); e o grau de risco de abandono do tratamento – baixo ou alto – com o objetivo de fortalecer as medidas de adesão (vinculando à unidade de APS de abrangência).

Todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose, maiores de 18 anos, que aceitaram participar do estudo foram entrevistados por pesquisadores treinados e tiveram seu endereço residencial vinculado à respectiva unidade de APS. Essas unidades foram divididas em dois grupos: não intervenção e intervenção. Os pacientes de ambos os grupos responderam a um questionário, validado para esta pesquisa, sobre características sociodemográficas (sexo, auto declaração de raça/cor, escolaridade, estado civil e renda); características individuais (pessoas em situação de rua, privação da liberdade); características clínicas (sinais/sintomas, comorbidades: pessoas que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana [HIV/AIDS], alcoolismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas); características do tratamento (histórico de tratamento prévio para TB, reação adversa aos medicamentos, TDO e relato de melhora dos sintomas após o segundo mês de tratamento); e características operacionais do sistema de saúde (vigilância epidemiológica e monitoramento dos casos). A ERTB foi utilizada apenas no grupo intervenção, e os pacientes desse grupo foram monitorados quanto

**Quadro 1.** Estratificação por grau de risco clínico e de abandono do tratamento da tuberculose.

| ESTRATIFICAÇÃO POR GRAU DE RISCO CLÍNICO E DE ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE |    |   |   |
|---|----|---|---|
| 1º PASSO<br>RISCO DE ABANDONO DO TRATAMENTO   | I  | <p><b>RISCO BAIXO</b><br/>TB sem risco identificado para abandono</p>   | <p><b>Realização de TDO</b> (preferencialmente na unidade de saúde ou outro local a combinar).<br/><b>Orientação a respeito da doença e do tratamento medicamentoso.</b><br/><b>Envolvimento da equipe multidisciplinar</b></p>   |
|   | II | <p><b>RISCO ALTO</b><br/>TB com risco identificado para abandono:</p> <p>(1) Vulnerabilidade social;<br/>(2) Uso abusivo/prejudicial de álcool e outras drogas;<br/>(3) Histórico de abandono de tratamento para TB ;<br/>(4) Situação de Rua;<br/>(5) Infecção pelo HIV;<br/>(6) Privados de Liberdade;</p>                        | <p><b>Realização de TDO</b> (preferencialmente na unidade de saúde ou outro local a combinar).<br/><b>Orientação a respeito da doença e do tratamento medicamentoso.</b><br/><b>Envolvimento da equipe multidisciplinar.</b></p> <p>(1) Serviço Social;<br/>(2) Serviços de Saúde Mental;<br/>(3) Identificação e intervenção nos fatores de abandono anteriores;<br/>(4) Serviço Social e Saúde Mental;<br/>(5) Equipes dos Ambulatórios de Referência Secundária para HIV/AIDS;<br/>(6) Comunicar imediatamente ao serviço de vigilância epidemiológica, informando a provável unidade prisional.</p> |
| 2º PASSO<br>RISCO CLÍNICO   | A  | <p><b>RISCO BAIXO</b><br/>• TB pulmonar, pleural e/ou ganglionar</p>  | <p><b>Atendimento na Atenção Primária à Saúde:</b><br/>Unidade básica de saúde</p>  |
|   | B  | <p><b>RISCO MÉDIO</b><br/>• TB extrapulmonar confirmada (exceto, ganglionar e pleural);<br/>• TB com comorbidades graves;<br/>• TB com complicações clínicas e/ou efeitos adversos maiores ao tratamento;<br/>• Falência de tratamento;<br/>• TB monorresistente a algum medicamento.</p>   | <p><b>Encaminhamento para a Atenção Secundária à Saúde:</b><br/>• Crianças: referência ambulatorial em TB pediátrica;<br/>• Adultos: referência ambulatorial em TB no adulto;<br/>• HIV/AIDS: referência ambulatorial em TB-HIV - infectologia.</p>   |
|   | C  | <p><b>RISCO ALTO</b><br/>• TB com critérios de internação (clínicos/ cirúrgicos);<br/>• TB polirresistente aos medicamentos, MDR ou XDR;<br/>• TB meningoencefálica confirmada.</p>   | <p><b>Encaminhamento para a Atenção Terciária à Saúde ou para Internação:</b><br/>• Crianças: Hospital referência em TB pediátrica;<br/>• Adultos: Hospital referência em TB no adulto;<br/>• HIV/AIDS: Hospital referência em TB-HIV - infectologia.</p>   |
|   | D  | <p><b>RISCO MUITO ALTO</b><br/>• TB meningoencefálica suspeita;<br/>• TB com sinais de gravidade: insuficiência respiratória (hipoxemia ou taquidispnéia), insuficiência circulatória (oligúria ou hipotensão) e alteração grave de estado mental;<br/>• TB com intercorrências que demandem intervenção assistencial imediata.</p> | <p><b>Unidade de Emergência em Saúde</b></p>  |

TDO: tratamento diretamente observado; TB: tuberculose; MDR: *multidrug resistant* (multirresistente); e XDR: *extensively drug resistant* (extensivamente resistente).

à implementação das recomendações do instrumento. Os desfechos considerados foram: cura (considerando exame clínico, radiológico e/ou bacteriológico), abandono do tratamento (isto é, a não tomada da medicação por mais de 30 dias consecutivos) e óbito.

As análises descritivas foram realizadas com o pacote estatístico Stata, versão 14 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), de acordo com as características selecionadas estratificadas por grupo, por meio de distribuição de frequência e medidas de tendência central e dispersão para as características estudadas.

A magnitude da associação entre as variáveis explicativas e o evento “abandono do tratamento” foi

estimada utilizando *odds ratio* e seu respectivo IC95% para cada variável, obtidos por regressão logística. As variáveis com valores de p igual ou menor que 0,20 no teste de Wald, na análise univariada, foram selecionadas manualmente para iniciar o modelo multivariado. O nível de significância exigido para inclusão no modelo final foi de  $p < 0,05$ . Utilizou-se o teste da razão de verossimilhança para comparar os modelos. A adequação dos modelos finais foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Para estimar a ocorrência de abandono do tratamento entre os grupos, utilizamos o método de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox.

## RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram identificados 623 pacientes com tuberculose, dos quais 476 foram entrevistados. Desses, 44 pacientes foram excluídos do estudo: mudança de diagnóstico ( $n = 16$ ), local de residência em outro município ( $n = 6$ ) e falta de acompanhamento na unidade de APS ( $n = 22$ ). Portanto, a amostra do estudo foi composta por 432 participantes, que foram divididos em grupos não intervenção ( $n = 223$ ) e intervenção ( $n = 209$ ).

Após o teste de semelhança entre os grupos e da regressão logística univariada, não se evidenciou diferenças significativas, exceto para renda, presença de comorbidades e reações adversas, evidenciando a homogeneidade da amostra.

A análise descritiva (Tabela 1) revelou predomínio do sexo masculino; e, aproximadamente metade da amostra tinha baixa escolaridade ( $\leq 8$  anos de estudo). Observou-se ainda a presença de comorbidades (73,8%), alcoolismo (28,5%), tabagismo (39,4%), uso de drogas ilícitas (16,1%) e presença de reações adversas aos medicamentos no segundo mês de tratamento (47,8%).

No grupo não intervenção, na análise univariada, várias características apresentaram associação com o abandono do tratamento: cor não branca, estado civil solteiro, baixa renda (utilizado o critério do Governo Federal Brasileiro que considera famílias com renda mensal per capita com até metade do salário mínimo ou renda familiar total de até três salários mínimos), pessoa em situação de rua, presença de comorbidades, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, retratamento por reingresso após abandono, presença de um ou mais fatores de risco identificados (baixa renda, pessoa em situação de rua, retratamento por reingresso após abandono, alcoolismo e/ou uso de drogas ilícitas). No grupo intervenção, nenhuma dessas características apresentou associação com o abandono do tratamento.

Em nenhum dos dois grupos o abandono do tratamento apresentou associações significativas com as seguintes variáveis: sexo, escolaridade, realização do TDO, presença de reação adversa aos medicamentos e a melhora dos sintomas, avaliadas no segundo mês de tratamento, bem como a coinfeção pelo HIV/AIDS.

Na análise multivariada, foram ajustadas as variáveis relacionadas ao abandono do tratamento, produzindo dois modelos (Tabela 2): um levando em consideração o número de fatores de risco identificados e outro considerando as seguintes variáveis: baixa renda, retratamento, uso de drogas ilícitas e/ou álcool e pessoa em situação de rua. Em ambos os modelos, a realização do TDO e a aplicação da ERTB reduziram o risco de abandono do tratamento.

O impacto da renda no tratamento da tuberculose ficou evidente (Figura 1). A baixa renda foi associada com maior chance de abandono. O risco de abandono aumentou com o decréscimo da renda, evidenciando uma relação inversa. O efeito da renda no risco de

abandono praticamente desapareceu em indivíduos com renda maior que R\$ 5.000,00 por mês.

A probabilidade de ocorrência de abandono do tratamento foi maior no grupo não intervenção, em comparação ao grupo intervenção (OR = 15,010;  $p < 0,001$ ). O uso do instrumento ERTB reduziu o impacto de todas as características associadas ao abandono do tratamento.

O número de fatores de risco aumentou diretamente o desfecho "abandono" no grupo não intervenção. No entanto, esse desfecho não foi significativo no grupo intervenção, independentemente do número de fatores de risco identificados (Figura 2).

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier entre os grupos (Figura 3), após o teste estatístico de log-rank apresentou significância estatística ( $p < 0,001$ ), demonstrando que a intervenção foi eficaz na redução do abandono do tratamento no grupo intervenção. O modelo de riscos proporcionais de Cox mostrou associação entre o fator de exposição, quer fizesse parte ou não do grupo intervenção (razão de risco = 0,0753).

## DISCUSSÃO

O sucesso do tratamento para pacientes com tuberculose que apresentam alto risco de abandono é excepcionalmente difícil, exigindo intenso comprometimento e abordagens inovadoras. A aplicação da ERTB proporcionou uma chance quinze vezes menor de abandono (OR: 15,010 ( $p < 0,000$ ), mesmo na presença de um ou mais fatores de risco identificados (OR 4,376  $p = 0,001$  a 12,240  $p < 0,001$ ). Estudos que promoveram um conjunto de intervenções de adesão ao tratamento relataram menores taxas de abandono do tratamento.<sup>(6-12,14,15)</sup> A adesão ao tratamento pode ser melhorada combinando intervenções direcionadas aos fatores de risco identificados. Mesmo se considerarmos que tais medidas exigem recursos financeiros, elas são menos onerosas do que as consequências do abandono do tratamento.<sup>(2,6,7,14,24)</sup> Devido ao conjunto de medidas realizadas, foi observada redução do abandono no grupo intervenção (com a ERTB foi 92,5% mais lento em qualquer momento do acompanhamento – HR: 0,0753) quando comparada ao grupo não intervenção, evidenciando uma forte associação entre a ocorrência de abandono e a estratégia proposta pela ERTB.

O abandono entre pacientes não brancos pode estar associado às questões sociais evidenciadas no presente estudo, pois baixa renda é mais comum nessa população no Brasil.<sup>(19)</sup> Portanto, a pobreza é uma das principais razões para o não entendimento do benefício clínico do tratamento. Pode ser observado neste estudo que com o aumento da renda, o abandono do tratamento apresentou importante queda. Geralmente, os mais pobres possuem menos acesso a serviços de saúde ou com qualidade inferior, além da exposição aos determinantes sociais da doença, o que indica a necessidade de maior ação do Estado na promoção da equidade.<sup>(2,20,25-27)</sup>

**Tabela 1.** Características da amostra de pacientes com diagnóstico de tuberculose nos grupos não intervenção e intervenção, Belo Horizonte (MG) Brasil (N = 432).<sup>a</sup>

| Características                                 | Grupos                       |                          | p*      |
|---|------------------------------|--------------------------|---------|
|   | Não intervenção<br>(n = 223) | Intervenção<br>(n = 209) |         |
| <b>Sociodemográficas</b>                        |                              |                          |         |
| <b>Sexo</b>                                     |                              |                          |         |
| Masculino                                       | 162 (72,65)                  | 141 (67,46)              | 0,240   |
| Feminino  | 61 (27,35)                   | 68 (32,54)               |         |
| <b>Raça/cor da pele autorreferida</b>           |                              |                          |         |
| Branca  | 47 (21,08)                   | 39 (18,66)               | 0,530   |
| Não branca                                      | 176 (78,92)                  | 170 (81,34)              |         |
| <b>Escolaridade</b>                             |                              |                          |         |
| > 8 anos de estudo                              | 96 (43,05)                   | 92 (44,02)               | 0,847   |
| ≤ 8 anos de estudo                              | 127 (56,95)                  | 117 (55,98)              |         |
| <b>Estado civil</b>                             |                              |                          |         |
| Não solteiro(a)                                 | 109 (48,88)                  | 120 (57,42)              | 0,076   |
| Solteiro(a)                                     | 114 (51,12)                  | 89 (42,58)               |         |
| <b>Renda<sup>b</sup></b>                        |                              |                          |         |
| Não baixa                                       | 110 (49,33)                  | 125 (59,81)              | 0,033   |
| Baixa   | 113 (50,67)                  | 84 (40,19)               |         |
| <b>Clínicas</b>                                 |                              |                          |         |
| <b>Comorbidades</b>                             |                              |                          |         |
| Não   | 71 (31,84)                   | 42 (20,10)               | 0,006   |
| Sim   | 152 (68,16)                  | 167 (79,90)              |         |
| <b>HIV</b>                                      |                              |                          |         |
| Não   | 206 (92,38)                  | 190 (90,91)              | 0,581   |
| Sim   | 17 (07,62)                   | 19 (09,09)               |         |
| <b>Alcoolismo</b>                               |                              |                          |         |
| Não   | 155 (69,51)                  | 154 (73,68)              | 0,336   |
| Sim   | 68 (30,49)                   | 55 (26,32)               |         |
| <b>Tabagismo</b>                                |                              |                          |         |
| Nunca fumou                                     | 100 (44,84)                  | 95 (45,45)               | 0,318   |
| Ex-fumante                                      | 40 (17,94)                   | 27 (12,92)               |         |
| Fumante   | 83 (37,22)                   | 87 (41,63)               |         |
| <b>Uso de drogas ilícitas</b>                   |                              |                          |         |
| Não   | 188 (84,68)                  | 173 (83,17)              | 0,670   |
| Sim   | 34 (15,32)                   | 35 (16,83)               |         |
| <b>Monitoramento</b>                            |                              |                          |         |
| Por que você procurou uma unidade de saúde?     |                              |                          |         |
| Encaminhamento médico ou pela família           | 87 (39,01)                   | 96 (45,93)               | 0,146   |
| Por conta própria                               | 136 (60,99)                  | 113 (54,07)              |         |
| <b>Reações adversas às medicações no 2º mês</b> |                              |                          |         |
| Não   | 151 (69,59)                  | 71 (34,13)               | < 0,001 |
| Sim   | 66 (30,41)                   | 137 (65,87)              |         |
| <b>Desfecho do tratamento</b>                   |                              |                          |         |
| Cura  | 183 (82,06)                  | 206 (98,56)              | < 0,001 |
| Abandono  | 40 (17,94)                   | 3 (1,44)                 |         |

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). <sup>b</sup>Em conformidade com os critérios do Governo Federal Brasileiro, famílias com renda mensal per capita de até meio salário mínimo ou renda familiar mensal total de até três salários mínimos são consideradas de baixa renda (salário mínimo: R\$ 1.045 [US\$209 em 07/01/2020]). \*Teste do qui-quadrado.

O presente estudo mostrou que o TDO reduziu o risco de abandono do tratamento quando associado a outras medidas, mas apenas no grupo intervenção. A efetividade do TDO, estratégia mundialmente recomendada para fortalecer a adesão ao tratamento, é questionada por alguns estudos,<sup>(26,27)</sup> sendo direcionado especialmente a grupos vulneráveis.<sup>(28,29)</sup> Outros autores

demonstraram que o TDO reduziu o abandono do tratamento, especialmente quando outras medidas de suporte estão envolvidas, como programas de apoio educacional e psicológico.<sup>(14,30)</sup>

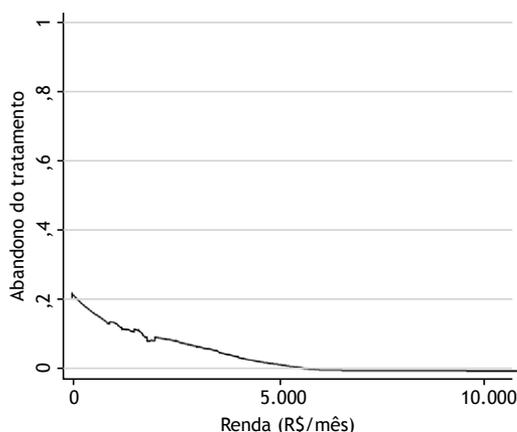
É evidente que bons serviços de saúde são necessários para garantir que os pacientes se beneficiem do tratamento, mas isso por si só é insuficiente; devendo

considerar a autonomia do paciente, que precisam optar pela tomada dos medicamentos. Esse ponto de vista enfatiza que um sistema de saúde deve ser direcionado às necessidades das pessoas e não apenas a mecanismos de monitoramento de comportamento, como o TDO; usualmente, portadores de doenças crônicas têm dificuldade em aderir aos tratamentos recomendados.<sup>(19,21)</sup>

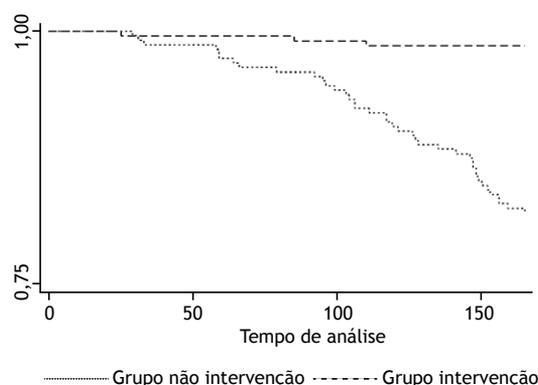
Outras características apresentaram forte associação com abandono do tratamento no grupo não intervenção: pessoas em situação de rua,<sup>(17,27)</sup> presença de comorbidades,<sup>(4,20)</sup> abuso de álcool e/ou uso de drogas ilícitas,<sup>(14,17)</sup> tabagismo<sup>(14,26)</sup> e retorno ao tratamento.

<sup>(20,26)</sup> Assim, a identificação dessas características possibilita o desenvolvimento de estratégias mais precisas para redução dos riscos iniciais com o uso do instrumento ERTB.

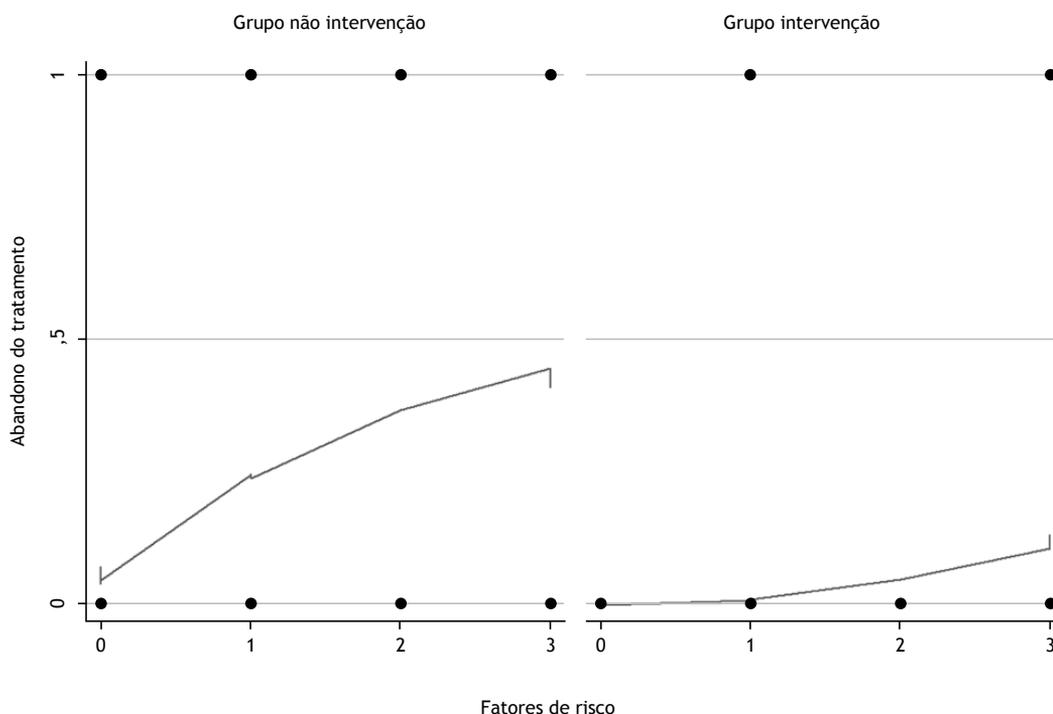
A interação entre pessoas em situação de rua e uso abusivo do álcool e/ou outras drogas ilícitas foi evidenciada, revelando uma chance dez vezes maior de abandonar o tratamento (OR: 10,769  $p=0,002$ ); sendo cinco vezes maior que a presença somente da variável uso abusivo do álcool e/ou drogas ilícitas. Pessoas em situação de rua são reconhecidas como um dos grupos com maior probabilidade de abandonar o tratamento da tuberculose, ainda mais quando identificado o uso



**Figura 1.** Impacto da renda no abandono do tratamento da tuberculose. Referência: R\$ 1,00 equivalia a US\$ 0,20 em 07/01/2020.



**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier comparando os grupos não intervenção e intervenção quanto ao abandono do tratamento.



**Figura 2.** Risco de abandono do tratamento nos grupos não intervenção e intervenção por número de fatores de risco para abandono do tratamento.

**Tabela 2.** Análise multivariada das características relacionadas com o abandono do tratamento entre os grupos estudados, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.<sup>§</sup>

| Descrição   | Número de fatores de risco |                      | Segundo fatores de risco |                      |
|---|----------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
|   | P-value                    | OR (95% CI)          | P-value                  | OR (95% CI)          |
| <b>Grupo</b>  |                            |                      |                          |                      |
| A (não intervenção)   |                            | 1 (referência)       |                          | 1 (referência)       |
| B (intervenção)   | < 0,001                    | 0,07 (0,02 - 0,23)   | < 0,001                  | 0,07 (0,90 - 0,22)   |
| <b>Raça/cor da pele autorreferido</b>   |                            |                      |                          |                      |
| Branca  |                            | 1 (referência)       |                          | 1 (referência)       |
| Não branca  | 0,016                      | 6,52 (1,41 - 30,13)  | 0,068                    | 4,07 (0,90 - 19,40)  |
| <b>Tratamento Diretamente Observado</b>   |                            |                      |                          |                      |
| Não   |                            | 1 (referência)       |                          | 1 (referência)       |
| Sim   | 0,025                      | 0,42 (0,20 - 0,90)   | 0,009                    | 0,34 (0,15 - 0,77)   |
| <b>Número de fatores de risco</b>   |                            |                      |                          |                      |
| Nenhum  |                            | 1 (referência)       |                          | ---                  |
| 1 (um)  | 0,001                      | 4,38 (1,78 - 10,75)  |                          | ---                  |
| 2 (dois)  | < 0,001                    | 11,80 (3,80 - 36,79) |                          | ---                  |
| ≥ 3 (três ou mais)  | < 0,001                    | 12,24 (3,84 - 39,02) |                          | ---                  |
| <b>Segundo fatores de risco</b>   |                            |                      |                          |                      |
| Interação: uso de drogas ilícitas e/ou álcool e situação de rua não usa drogas ilícitas e/ou álcool e não é situação de rua   |                            | ---                  |                          | 1 (referência)       |
| Interação: uso de drogas ilícitas e/ou álcool e é situação de rua não usa drogas ilícitas e/ou álcool e não é situação de rua |                            | ---                  |                          | ***                  |
| Interação: uso de drogas ilícitas e/ou álcool e é situação de rua usa drogas ilícitas e/ou álcool e não é situação de rua     |                            | ---                  | 0,015                    | 2,71 (1,22 - 6,05)   |
| Interação: uso de drogas ilícitas e/ou álcool e é situação de rua usa drogas ilícitas e/ou álcool e é situação de rua         |                            | ---                  | 0,002                    | 10,77 (2,32 - 50,04) |
| <b>Renda</b>  |                            |                      |                          |                      |
| Não baixa   |                            | ---                  |                          | 1 (referência)       |
| Baixa   |                            | ---                  | 0,020                    | 0,99 (0,98 - 0,99)   |
| <b>Retratamento por reingresso após abandono</b>  |                            |                      |                          |                      |
| Não   |                            | ---                  |                          | 1 (referência)       |
| Sim   |                            | ---                  | 0,018                    | 3,08 (1,21 - 7,80)   |

(§) Foram propostos dois modelos finais. (\*\*\*) No estudo nenhum dos pacientes esteve em situação de rua sem uso de drogas ilícitas e/ou álcool, por isso torna não é possível estimar a OR desta classe.

de drogas lícitas ou ilícitas associadas.<sup>(27,31)</sup> A ERTB mitigou o impacto de todas essas interações, ao direcionar intervenções estratégicas e organizadas para promoção de maior adesão do tratamento, como as de suporte social e cuidado com equipe multidisciplinar.

Diversos outros fatores estão associados ao abandono do tratamento, como estigma, falta de abordagem psicossocial e desconhecimento sobre a doença e seu tratamento; esses fatores devem ser rotineiramente abordados nos serviços de saúde.<sup>(4,5,14,27)</sup> Outra causa predisponente ao abandono do tratamento é a melhora dos sintomas no segundo mês de tratamento,<sup>(31)</sup> mas esse fator não apresentou associação com abandono do tratamento no presente estudo, corroborando os achados de outros autores.<sup>(32)</sup> Além disso, não foram encontradas associações relacionadas a reações adversas aos medicamentos, sexo e baixa escolaridade.<sup>(17,33,34)</sup>

Modelos de cuidado que integram os diferentes níveis de atenção são recomendados para alcance de melhores resultados no tratamento da TB.<sup>(2,19-21)</sup> Essa doença possui manejo ambulatorial, excetuando-se os casos que demandam maior suporte propedêutico e terapêutico.<sup>(4,5,11,14,20,35)</sup> Pacientes acompanhados em outros níveis de atenção possuem menor adesão

ao tratamento.<sup>(32,35)</sup> Além disso, a falta de qualidade nos serviços de saúde pode aumentar o abandono do tratamento.<sup>(14,27,34)</sup>

As limitações do presente estudo foram a impossibilidade de entrevistar os pacientes com tuberculose grave que faleceram antes da entrevista e a impossibilidade de entrevistar os coinfectados por HIV/AIDS, cujo acompanhamento foi realizado em centros de referência secundários/terciários.

Em conclusão, a ERTB foi efetiva para redução do abandono do tratamento da tuberculose, inclusive na presença de um ou mais fatores de risco. A sua aplicação e o monitoramento da realização das recomendações explicitadas no instrumento não somente evidenciou características predisponentes a não adesão ao tratamento, como também estabeleceu bases para mitigar o seu impacto. A ERTB organizou os níveis de cuidado ao estratificar os casos, bem como demonstrou a necessidade de um conjunto de intervenções centradas na pessoa para alcançar maior êxito no tratamento. Trata-se de um instrumento de aplicabilidade fácil e rápida que poderá ser adaptado a diferentes realidades, considerando as potencialidades da rede de saúde local e recursos disponíveis.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Membros do Grupo de Pesquisa em Micobacterioses, ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PDN: autor principal; desenho e execução do estudo, análise dos resultados, redação científica do manuscrito

e aprovação da versão final. JPAH: análise estatística, revisão científica do artigo e aprovação da versão final. JVC: execução do estudo, análise dos resultados, redação científica do manuscrito e aprovação da versão final. CHLS: execução do estudo, revisão científica do artigo e aprovação da versão final. INA: execução do estudo, análise dos resultados, revisão científica do artigo e aprovação da versão final. WSC: supervisão, correção do manuscrito, revisão científica do artigo e aprovação da versão final. SSM: desenho do estudo, coordenação, correção do manuscrito, revisão científica do artigo e aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2020 Dec 2]. Implementing the End TB strategy: The Essentials. [Adobe Acrobat document, 130p.]. Available from: [https://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf](https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf)
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 Dec 01]. Global tuberculosis report 2019. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 Dec 1]. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available from: [https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2003 [cited 2020 Dec 1]. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Available from: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
- Volmink J, Garner P. Interventions for promoting adherence to tuberculosis management. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD000010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000010>
- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub3>
- Wurie FB, Cooper V, Horne R, Hayward AC. Determinants of non-adherence to treatment for tuberculosis in high-income and middle-income settings: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2018;8(1):e019287. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019287>
- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(11):710-725. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70628-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70628-4)
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39(4):807-819. <https://doi.org/10.1183/09031936.00203811>
- Zhang H, Ehiri J, Yang H, Tang S, Li Y. Impact of Community-Based DOT on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147744>
- Pasipanodya JG, Gumbo T. A meta-analysis of self-administered vs directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(8):1223]. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):21-31. <https://doi.org/10.1093/cid/cit167>
- Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):299-307. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0537>
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011>
- Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, Brown BW Jr, Bandura A, Ritter P, et al. Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care*. 1999;37(1):5-14. <https://doi.org/10.1097/00005650-199901000-00003>
- Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 2007;4(7):e238. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040238>
- Garner P, Smith H, Munro S, Volmink J. Promoting adherence to tuberculosis treatment. *Bull World Health Organ*. 2007;85(5):404-406. <https://doi.org/10.2471/06.035568>
- Starfield B. Atenção Primária: Equilíbrio Entre Necessidades de Saúde, Serviços e Tecnologia. Brasília: UNESCO e Ministério da Saúde; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Mendes EV. As redes de atenção à saúde. 2nd ed. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde—Representação Brasil; 2011.
- Sigh D, Ham C. Improving Care for People with Long-term Conditions. A review of UK and International Frameworks. Birmingham: University of Birmingham (HSMC), Institute for Innovation and Improvement (NHS); 2006.
- Silva CHL. Proposta de implantação de um novo modelo de atenção ao paciente com tuberculose, estruturado em redes, como estratégia para fortalecer a estratégia dots - "directly observed therapy short-course" [dissertation] Lisboa: Instituto Universitário de Lisboa; 2010. Available from: <http://hdl.handle.net/10071/2633>
- Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis [published correction appears in *Pharmacoeconomics*. 2012 Jan;30(1):81]. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(1):63-80. <https://doi.org/10.2165/11595340-000000000-00000>
- Oliosi JGN, Reis-Santos B, Locatelli RL, Sales CMM, da Silva Filho WG, da Silva KC, et al. Effect of the Bolsa Família Programme on the outcome of tuberculosis treatment: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2019;7(2):e219-e226. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30478-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30478-9)
- Madeira de Oliveira S, Altmayer S, Zanon M, Alves Sidney-Filho L, Schneider Moreira AL, de Tarso Dalcin P, et al. Predictors of noncompliance to pulmonary tuberculosis treatment: An insight from South America. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202593>
- O'Boyle SJ, Power JJ, Ibrahim MY, Watson JP. Factors affecting patient compliance with anti-tuberculosis chemotherapy using the directly observed treatment, short-course strategy (DOTS). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(4):307-312.
- Snyder RE, Marlow MA, Phuphanich ME, Riley LW, Maciel EL. Risk factors for differential outcome following directly observed treatment (DOT) of slum and non-slum tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:494. <https://doi.org/10.1186/>

- s12879-016-1835-1
29. Cavalcante SC, Soares EC, Pacheco AG, Chaisson RE, Durovni B; DOTS Expansion Team. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(5):544-549.
  30. Müller AM, Osório CS, Silva DR, Sbruzzi G, de Tarso P, Dalcin R. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(7):731-740. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0596>
  31. Viegas AM, Miranda SS, Haddad JP, Ceccato MDG, Carvalho WDS. Association of outcomes with comprehension, adherence and behavioral characteristics of tuberculosis patients using fixed-dose combination therapy in Contagem, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e28. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201759028>
  32. Jenkins HE, Ciobanu A, Plesca V, Crudu V, Galusca I, Soltan V, et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-multidrug-resistant tuberculosis in Moldova. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):373-380. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0464>
  33. Kruk ME, Schwalbe NR, Aguiar CA. Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2008;13(5):703-712. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02042.x>
  34. Rosser A, Richardson M, Wiselka MJ, Free RC, Woltmann G, Mukamolova GV, et al. A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK Centre. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2933-4>
  35. Mhimbira FA, Cuevas LE, Dacombe R, Mkopi A, Sinclair D. Interventions to increase tuberculosis case detection at primary healthcare or community-level services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011432. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011432.pub2>



# Treinamento muscular inspiratório na doença pulmonar intersticial: revisão sistemática de escopo

Mariana Hoffman<sup>1</sup>

1. Department of Allergy, Immunology and Respiratory Medicine, Monash University, Melbourne (VIC) Australia.

Recebido: 18 abril 2021.

Aprovado: 28 abril 2021.

Trabalho realizado no Departamento de Alergia, Imunologia e Medicina Respiratória, Monash University, Melbourne (VIC) Austrália.

## RESUMO

O treinamento muscular inspiratório (TMI) já foi descrito como um dos componentes do tratamento de doenças pulmonares crônicas obstrutivas e restritivas. Embora os estudos que mostram os resultados do TMI em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) sejam escassos em comparação com os estudos em pacientes com DPOC, as evidências indicam que o TMI traz benefícios para essa população. O objetivo desta revisão de escopo foi explorar o papel e a lógica do TMI em pacientes com DPI e reunir evidências recentes sobre os efeitos do TMI nessa população. Os estudos incluídos nesta revisão mostraram melhora na função muscular respiratória, qualidade de vida, capacidade de exercício e dispneia depois que pacientes com DPI participaram de programas com TMI apenas ou em conjunto com reabilitação pulmonar. Ainda há uma lacuna na literatura que impede que se chegue a uma conclusão clara a respeito da indicação do TMI como parte do tratamento de DPI em virtude da baixa qualidade do desenho dos estudos e do pequeno número de participantes. Portanto, embora os efeitos do TMI em pacientes com DPI sejam aparentemente positivos, as evidências atuais não permitem que se chegue a uma conclusão definitiva. São necessários mais estudos com metodologia de pesquisa melhor para demonstrar e confirmar os efeitos positivos do TMI.

**Descritores:** Músculos respiratórios; Doenças pulmonares intersticiais; Reabilitação.

## CONTEXTO

Os músculos respiratórios são responsáveis por criar fluxo de ar para os pulmões por meio da elevação das costelas, aumento das dimensões da parede torácica e diminuição da resistência das vias aéreas e da pressão intratorácica.<sup>(1)</sup> Durante a respiração, a ativação dos músculos respiratórios pode ser muito diferente da ativação de outros músculos esqueléticos. No entanto, esses dois grupos musculares apresentam capacidade comparável de adaptação a diferentes condições e demandas funcionais e, portanto, reagem de maneira semelhante ao estímulo do treinamento.<sup>(1,2)</sup> Uma revisão da literatura realizada por Powers & Criswell<sup>(3)</sup> descreveu um aumento do número de fibras e da atividade mitocondrial nos músculos respiratórios após treinamento respiratório específico de resistência. O estudo mostrou efeitos positivos do treinamento, com a redução do estresse oxidativo e o aumento do tempo até a fadiga muscular respiratória.<sup>(3)</sup> Três tipos diferentes de fibras podem ser encontrados nos músculos respiratórios e são os mesmos encontrados nos músculos esqueléticos periféricos: tipo I, tipo IIA e tipo IIB. No entanto, existem diferenças entre o diafragma, por exemplo, e outros músculos periféricos, tais como o quadríceps, quanto à proporção e distribuição dessas fibras. O diafragma apresenta 80% de fibras oxidativas (tipos I e IIA), isto é, fibras resistentes à fadiga, ao

passo que o quadríceps apresenta apenas 35-45% de fibras oxidativas.<sup>(4)</sup>

O papel dos músculos inspiratórios ainda não foi muito bem investigado em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI). No entanto, os mecanismos do treinamento muscular inspiratório (TMI) já foram amplamente estudados, e é possível que os efeitos do TMI possam ser estendidos a pessoas com doenças parenquimatosas pulmonares.

Uma breve revisão realizada recentemente por Jensen et al.<sup>(5)</sup> investigou os mecanismos fisiológicos da falta de ar aos esforços em pacientes com DPI e sugeriu que ela está relacionada com o aumento do *drive* respiratório neural. Em pacientes com DPI, a capacidade de responder a um aumento da demanda ventilatória é prejudicada principalmente por causa da redução da complacência pulmonar. Nesse caso, o sistema respiratório é forçado a trabalhar em uma relação pressão-volume não ideal, contribuindo para o enfraquecimento dos músculos inspiratórios. Conseqüentemente, a frequência respiratória aumenta até níveis anormais em virtude da expansão restrita do  $V_T$ , levando a um aumento do esforço muscular respiratório e da taxa de falta de ar.<sup>(5)</sup>

Uma revisão da literatura publicada em 2013<sup>(6)</sup> explorou a conexão entre fraqueza muscular inspiratória e baixa tolerância ao exercício em pessoas com sarcoidose.

## Endereço para correspondência:

Mariana Hoffman. Monash University, Department of Allergy, Immunology and Respiratory Medicine, Level 6, 99 Commercial Road, 3004, Melbourne, VIC, Australia.

Tel.: 61 3 9903-0568. E-mail: mariana.hoffman1@monash.edu ou mariana\_hoffmanb@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Evidências de redução da PÍmáx e da resistência muscular inspiratória nessa população foram apresentadas e relacionadas com menor tolerância ao exercício e insuficiência muscular respiratória.<sup>(6)</sup>

Atualmente, diversos estudos descrevem o uso de TMI como parte do tratamento de pacientes com doenças pulmonares como DPOC, asma e DPI. A *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS)<sup>(7)</sup> recomendam que o TMI seja uma intervenção adicional aos programas de reabilitação pulmonar (RP) como parte do tratamento de pacientes com doenças pulmonares crônicas, especialmente na presença de fraqueza muscular inspiratória.

A recomendação de TMI para pacientes com doenças pulmonares crônicas está relacionada com um sintoma muito comum à maioria dos pacientes: a dispneia. O trabalho do diafragma aumenta durante o exercício, e pacientes com doenças pulmonares crônicas usam uma proporção maior de sua PÍmáx do que o fazem indivíduos saudáveis. Por causa desse padrão respiratório diferente, há um aumento da dispneia durante o exercício, que leva à fadiga dos músculos respiratórios e restrição da capacidade de exercício.<sup>(8,9)</sup> Além disso, quando há aumento do trabalho respiratório, pode ocorrer uma competição entre os músculos periféricos e os respiratórios. Em pacientes com DPOC, o consumo de suprimento sanguíneo dos músculos respiratórios durante o exercício pode chegar a 35%, ao passo que esse consumo é de 15% em indivíduos saudáveis.<sup>(10)</sup>

O TMI também está relacionado com alterações estruturais dos tipos de fibras musculares e da distribuição das fibras nos músculos inspiratórios. Após cinco semanas de TMI, pacientes com DPOC apresentaram um aumento do número de fibras do tipo I, bem como um aumento do tamanho das fibras do tipo II no músculo intercostal externo.<sup>(11)</sup> O TMI foi capaz de melhorar a capacidade de trabalho muscular inspiratório por meio da diminuição do trabalho relativo (porcentagem da capacidade máxima de trabalho muscular). Após o TMI, há uma diminuição da quantidade de débito cardíaco consumido pelos músculos inspiratórios; consequentemente, uma porção maior do débito cardíaco pode ser redirecionada para os músculos periféricos e aumentar a capacidade de exercício.<sup>(12)</sup>

Em uma revisão sistemática, Gosselink et al.<sup>(13)</sup> relataram que o TMI usado como intervenção independente é capaz de aumentar significativamente a força e resistência muscular inspiratória, além de melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida e diminuir a dispneia em pacientes com DPOC. Os estudos incluídos na revisão supracitada mostraram que pacientes com fraqueza muscular inspiratória respondem melhor ao TMI do que aqueles sem fraqueza muscular inspiratória.<sup>(13)</sup> O TMI também resulta em melhoria da força muscular inspiratória e capacidade de exercício em pacientes com DPI como fibrose pulmonar idiopática (FPI), embora haja menos evidências na literatura.<sup>(14,15)</sup>

As DPI são um grupo de doenças heterogêneas que afetam o parênquima pulmonar e estão principalmente relacionadas com taxas ruins de morbidade e taxas elevadas de mortalidade. A maioria das DPI tem características e sintomas comuns, tais como dispneia, tosse, troca gasosa deficiente, hipoxemia e diminuição dos volumes pulmonares que podem resultar em insuficiência respiratória. As DPI também podem ser definidas como doenças parenquimatosas pulmonares difusas (classificadas pela presença de causa conhecida), pneumonia intersticial idiopática, pneumonia granulomatosa e outras.<sup>(16,17)</sup> O Quadro 1 mostra a classificação das DPI de acordo com a ATS/ERS.<sup>(18)</sup>

O diagnóstico e o tratamento das DPI exigem uma abordagem multidisciplinar e uma avaliação abrangente por meio do histórico, exame físico e outros exames. O uso de exames adicionais é frequentemente necessário, e a TCAR é uma ferramenta valiosa para se chegar a um diagnóstico específico com convicção. Na maioria das vezes, a TCAR é suficiente para o diagnóstico definitivo, sem a necessidade de exames invasivos como a broncoscopia e a biópsia pulmonar cirúrgica.<sup>(19)</sup> Em 2014, Meyer<sup>(19)</sup> publicou uma interessante abordagem diagnóstica às DPI (Figura 1).

Uma vez alcançado o diagnóstico definitivo, há elementos essenciais que devem ser considerados para o tratamento de DPI, tais como agentes farmacológicos, transplante de pulmão, terapias de suporte, alívio de sintomas e tratamento de comorbidades.

Corticosteroides, agentes imunossupressores e agentes anti-inflamatórios são os medicamentos mais frequentemente prescritos para DPI; mais recentemente, medicamentos antifibróticos também têm sido recomendados para o tratamento de pacientes com FPI e outras DPI fibróticas, tais como DPI associada a artrite reumatóide, DPI associada a esclerose sistêmica, DPI associada a doença do tecido conjuntivo, pneumonite de hipersensibilidade e pneumonite idiopática inclassificável. Os medicamentos antifibróticos diminuem a progressão da doença (diminuição da CVF) com magnitude semelhante de efeitos para a população geral de pacientes com DPI.<sup>(20-23)</sup>

É importante considerar medidas de progressão da doença e alívio dos sintomas em pacientes com DPI. Medidas de dispneia e testes de função pulmonar que avaliam a CVF e DL<sub>CO</sub> são realizados rotineiramente para monitorar a doença. O teste de caminhada de seis minutos também faz parte da avaliação de rotina da progressão da doença e fornece informações valiosas sobre a capacidade funcional.<sup>(19)</sup>

A RP é uma das terapias não farmacológicas que deve ser considerada no manejo de DPI. Alguns estudos<sup>(24,25)</sup> foram realizados a fim de avaliar os efeitos da RP na capacidade funcional, falta de ar e qualidade de vida, por exemplo, em pacientes com DPI. A ATS/ERS definiram a RP como uma intervenção para reduzir os sintomas e melhorar o estado funcional e

**Quadro 1.** Classificação das doenças pulmonares intersticiais.<sup>(18)</sup>

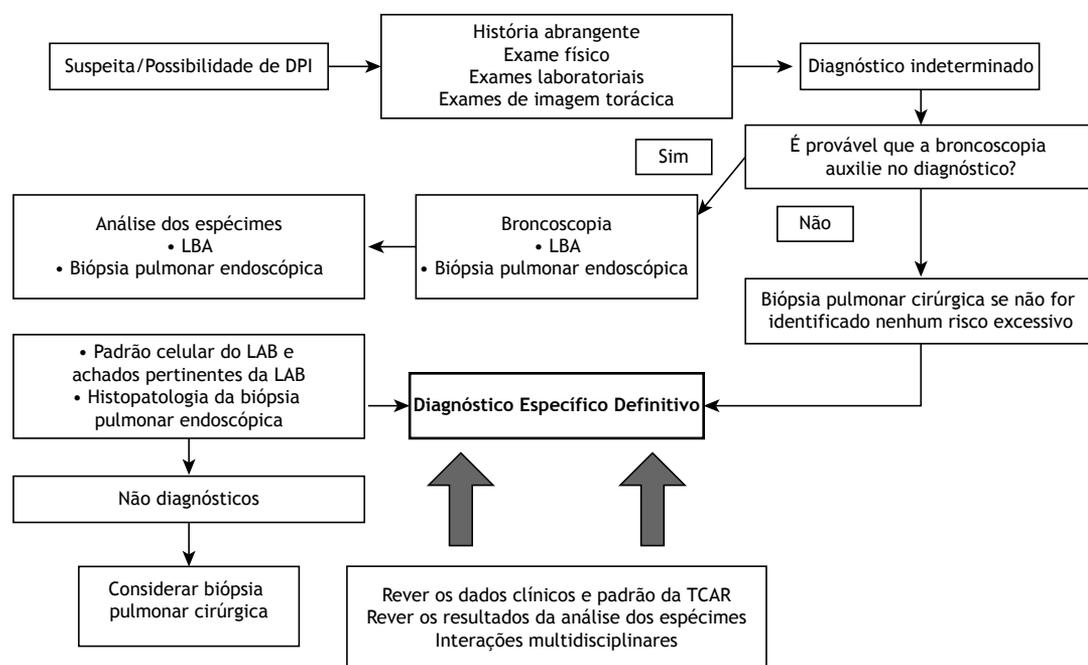
**Doença parenquimatosa pulmonar difusa de causa conhecida, como doença vascular do colágeno, DPI ambiental e DPI induzida por drogas**

- Pneumonias intersticiais idiopáticas
  - FPI
  - Pneumonias intersticiais idiopáticas que não a FPI
    - Pneumonia intersticial descamativa
    - Pneumonia intersticial aguda
    - Pneumonia intersticial não específica
    - DPI com bronquiolite respiratória
    - Pneumonia criptogênica em organização
    - Pneumonia intersticial linfocítica

Doença parenquimatosa pulmonar difusa granulomatosa: sarcoidose

Outras formas de doença parenquimatosa pulmonar difusa: linfangioleiomiomatose, histiocitose de células de Langerhans/histiocitose e pneumonia eosinofílica

DPI: doença pulmonar intersticial; e FPI: fibrose pulmonar idiopática.



**Figura 1.** Representação esquemática do processo diagnóstico da doença pulmonar intersticial. Baseada em Meyer.<sup>(19)</sup> DPI: doença pulmonar intersticial.

o desempenho de atividades cotidianas, contribuindo para a redução dos custos de cuidados de saúde.<sup>(7)</sup>

Uma revisão sistemática da Cochrane publicada em 2008<sup>(24)</sup> avaliou a segurança do treinamento físico para pacientes com DPI. Estudos randomizados e quase randomizados foram pesquisados na literatura, e cinco estudos foram incluídos na análise; foi realizada uma subanálise da FPI. Demonstrou-se que o treinamento físico é seguro e melhora a capacidade funcional de exercício, dispneia e qualidade de vida de pacientes com DPI, inclusive daqueles com FPI, embora não tenha sido possível demonstrar os efeitos em longo prazo do treinamento físico.<sup>(24)</sup>

Em 2013, Holland et al.<sup>(25)</sup> descreveram maneiras de adaptar programas de RP para pacientes com FPI. Em suma, o programa de RP para pacientes com DPI fibrótica deve incluir os mesmos componentes do programa de RP para pacientes com outras doenças

pulmonares graves, tais como exercícios aeróbicos e de força, bem como um componente educacional sobre depressão e ansiedade, que geralmente estão presentes nessa população. O programa de RP, entretanto, deve considerar que a incidência de hipertensão pulmonar em pacientes com DPI é maior e que podem estar presentes menor tolerância ao exercício e dispneia incapacitante. Devem-se considerar diferentes protocolos/modalidades de exercícios, tais como treinamento intervalado, exercícios aquáticos e estimulação neuromuscular, pois esses pacientes são propensos a apresentar limitações mais graves.<sup>(25)</sup>

O TMI é um dos componentes da RP e já foi amplamente descrito na literatura em pacientes com DPOC e asma. Um dos primeiros estudos a investigar o TMI foi o de Leith & Bradley, em 1976.<sup>(26)</sup> O estudo foi o primeiro a demonstrar que os músculos inspiratórios podem ser treinados de modo a aumentar sua força

e resistência. O primeiro protocolo de TMI descrito na literatura empregou dispositivos de resistência não linear e apresentou resultados inconsistentes.<sup>(27)</sup> Em seguida, foram introduzidos um dispositivo de resistência linear e um dispositivo respiratório com limiar de pressão (Threshold-IMT; Respironics, Andover, MA, EUA)<sup>(28)</sup> e, em 1988, foram avaliados os efeitos do TMI em pacientes com DPOC que usaram os dispositivos durante dois meses.<sup>(29)</sup> O dispositivo respiratório com limiar de pressão fornece resistência de  $-7$  cmH<sub>2</sub>O a  $-41$  cmH<sub>2</sub>O. Larson et al.<sup>(30)</sup> compararam o TMI com resistência de 15-30% da PImáx a dois protocolos diferentes. Os resultados mostraram maior melhora na força muscular inspiratória, resistência e tolerância ao exercício avaliada pelo teste de caminhada de 12 minutos em pacientes que treinaram com maior resistência.<sup>(30)</sup>

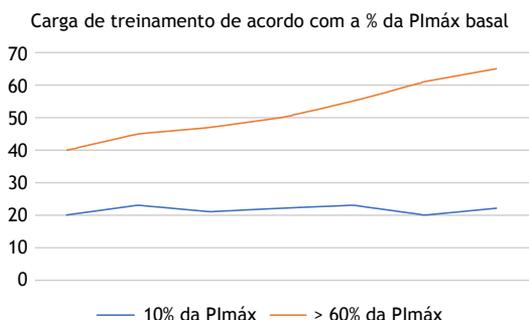
Há muitos protocolos diferentes quanto ao número de semanas e resistência durante o treinamento. Em 2006, Hill et al.<sup>(31)</sup> inovaram ao propor um TMI intervalado de alta intensidade para pacientes com DPOC. O estudo comparou a resistência de treinamento intervalado de alta intensidade ( $\geq 60\%$  da PImáx) com a resistência de treinamento constante a 10% da PImáx. O protocolo consistiu em oito semanas de TMI, três vezes por semana, durante 21 min (Figura 2).<sup>(31)</sup> O estudo mostrou que, em comparação com o treinamento constante de baixa intensidade, o treinamento intervalado de alta resistência permitiu que os participantes alcançassem maior resistência de treinamento com um aumento significativo da força, resistência e qualidade de vida, e uma redução significativa da dispneia durante as atividades cotidianas.<sup>(31)</sup>

O papel do TMI como terapia adicional à RP ou como intervenção independente em pacientes com DPI ainda não foi estabelecido, e há poucos estudos na literatura.

## ESCOPO DA BUSCA SISTEMÁTICA

Como descreveram Arksey & O'Malley,<sup>(32)</sup> uma revisão de escopo visa explorar uma área de pesquisa e cobrir a literatura disponível a respeito de um tópico específico. O objetivo desta revisão de escopo foi explorar os efeitos do TMI em pacientes com DPI.

Foi realizada uma busca sistemática na plataforma Ovid MEDLINE e PubMed para identificar estudos de



**Figura 2.** Representação esquemática da progressão da carga de treinamento usada no protocolo de treinamento muscular inspiratório descrito por Hill et al.<sup>(28)</sup>

intervenção em inglês com os termos “*interstitial lung disease*” e “*inspiratory muscle training*” e suas variações. Foi realizada uma busca manual complementar com as listas de referências dos artigos incluídos e a literatura cinzenta (Figura 3).

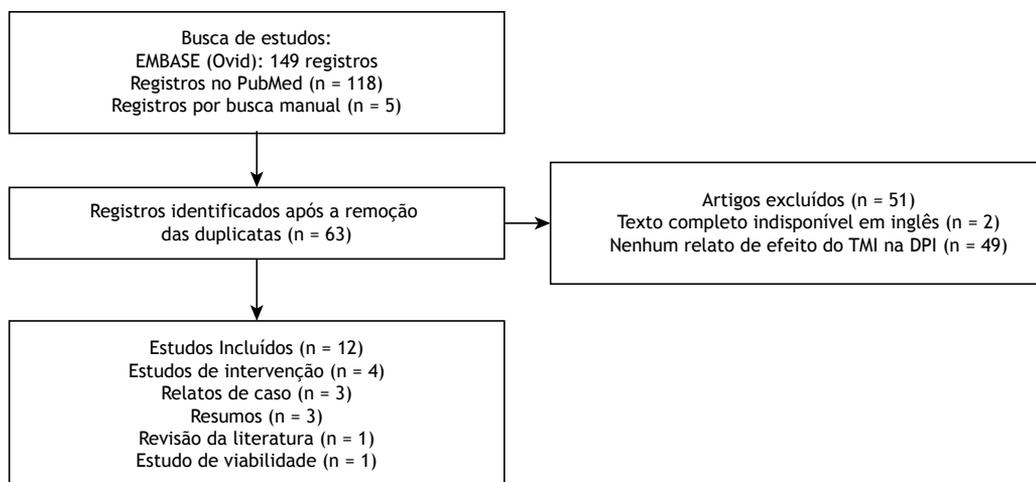
Foram identificados 63 estudos, e apenas 4 relataram os efeitos do TMI separadamente ou com RP em pacientes com DPI. A Figura 3 mostra o fluxograma de busca de estudos.

## EFEITOS DO TMI SEPARADAMENTE OU COM RP

Jastrzebski et al.<sup>(33)</sup> avaliaram os efeitos da RP em pacientes com fibrose pulmonar. O programa de RP de seis semanas incluiu ciclismo durante 15 min, exercícios gerais e TMI realizados com um dispositivo de limiar (seis ciclos de cinco respirações duas vezes por semana). Os resultados do estudo mostraram melhora na dispneia (escala de Borg) e qualidade de vida (*Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* e *Saint George's Respiratory Questionnaire*).

Em 2019, Kaushal et al.<sup>(34)</sup> também avaliaram os efeitos do treinamento muscular respiratório e RP em pacientes com DPI. O programa de RP incluiu treinamento físico durante 60 min — treinamento de resistência (cicloergometria), treinamento de flexibilidade, treinamento de força e treinamento muscular respiratório (TMI limiar) — três vezes por semana durante oito semanas. Todas as sessões foram supervisionadas, e os participantes também participaram de sessões educativas sobre exercícios respiratórios, saúde pulmonar, medicação e controle do estresse. Os desfechos — distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), pressão dos músculos respiratórios, gravidade da dispneia e parâmetros de função pulmonar — foram medidos no início do estudo, no fim do programa de RP e em uma visita de acompanhamento seis meses depois do fim do programa. Depois de oito semanas de RP, os participantes com DPI (FPI e não FPI) apresentaram melhora estatisticamente significativa na capacidade funcional (aumento da DTC6), que diminuiu no fim do período de acompanhamento. A dispneia foi de grave para leve de acordo com a escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) após a RP. A pressão dos músculos inspiratórios aumentou significativamente após o treinamento físico e apresentou correlação negativa com a pontuação na escala de Borg de dispneia, o que indica que o aumento da força muscular pode ter levado à melhoria da dispneia. No entanto, esses efeitos não se mantiveram após a conclusão do programa de RP e se reverteram após seis meses de acompanhamento.<sup>(34)</sup>

Um estudo de intervenção<sup>(32)</sup> investigou os efeitos de um programa de TMI em pacientes com doença pulmonar avançada. A amostra incluiu 22 participantes com DPI (FPI ou pneumonite de hipersensibilidade). Embora houvesse pacientes com doença restritiva e/ou obstrutiva e não houvesse um grupo controle, os



**Figura 3.** Fluxograma de busca de estudos. TMI: treinamento muscular inspiratório; e DPI: doença pulmonar intersticial.

resultados mostraram os benefícios do TMI quanto à dispneia durante as atividades cotidianas e à qualidade de vida, bem como melhora na força e resistência muscular respiratória. No estudo supracitado,<sup>(32)</sup> o TMI foi definido como um programa de treinamento intervalado de alta intensidade realizado durante oito semanas com um dispositivo de carga resistiva e redução gradual do fluxo, mostrando-se mais viável e resultando em melhor adesão ao treinamento.<sup>(35,36)</sup> Em 2018, o mesmo grupo usou o mesmo programa para avaliar os efeitos do TMI com base na percepção dos pacientes com doença pulmonar avançada.<sup>(37)</sup> Os autores entrevistaram os pacientes, inclusive dois participantes com FPI, após o término do TMI de alta intensidade durante oito semanas. Os pacientes relataram melhora na mobilidade e na falta de ar após o TMI, o que melhorou o desempenho das atividades cotidianas e a comunicação.<sup>(37)</sup>

Foram incluídos na presente revisão 3 relatos de caso sobre RP na sarcoidose, na fibrose pulmonar com enfisema e na FPI. Herrera-Olivares et al.<sup>(38)</sup> relataram o caso de uma paciente com sarcoidose que realizou um programa de exercícios com treinamento intervalado de alta intensidade, treinamento de resistência de alta carga e TMI com um dispositivo mecânico de carga limiar durante 4,5 anos. Os resultados mostraram melhora da aptidão cardiorrespiratória e capacidade funcional.<sup>(38)</sup> De Simone et al.<sup>(39)</sup> também relataram os efeitos de um programa de RP que incluiu treinamento intervalado, treinamento de resistência de alta carga e TMI com um dispositivo mecânico de carga limiar em um paciente de 65 anos com fibrose pulmonar e enfisema. Houve melhora na capacidade de exercício (DTC6), níveis de depressão, qualidade de vida relacionada à saúde (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) e dispneia.<sup>(39)</sup> Outro relato de caso demonstrou que treinamento aeróbio intervalado, treinamento de resistência e TMI em longo prazo ajudaram a manter a independência funcional, capacidade de caminhar e tolerância ao treinamento de resistência em um homem

de 56 anos até o declínio da capacidade funcional em virtude da FPI.<sup>(40)</sup>

Foram incluídos nesta revisão de escopo 3 resumos que relataram os efeitos do TMI na DPI. Kerti et al.<sup>(41)</sup> buscaram investigar os efeitos do TMI com RP em parâmetros funcionais e na qualidade de vida em pacientes com DPI. Embora aparentemente não tenha havido um grupo controle, os resultados mostraram melhora da capacidade funcional (DTC6), qualidade de vida, dispneia (escala mMRC) e força muscular inspiratória. Nykvist et al.<sup>(42)</sup> usaram a mesma ideia e avaliaram os efeitos do TMI com exercícios físicos em pacientes com FPI. Foram relatadas melhoras na DTC6, força muscular inspiratória, dispneia (escala mMRC), fadiga e qualidade de vida (*chronic respiratory disease questionnaire*) no grupo que realizou TMI e exercícios físicos em comparação com o grupo que realizou apenas TMI.<sup>(42)</sup> Koulopoulou et al.<sup>(43)</sup> apresentaram os resultados de um estudo piloto no qual foram investigados os efeitos do TMI de alta intensidade na capacidade de exercício, dispneia, função muscular inspiratória e qualidade de vida relacionada à saúde. O estudo incluiu 17 pacientes com DPI que participaram de um programa de TMI de alta intensidade (n = 9) ou de baixa intensidade (n = 8) durante oito semanas. Foram avaliadas a qualidade de vida, dispneia e força muscular inspiratória. Os resultados revelaram um aumento significativo da força muscular inspiratória no grupo de intervenção, mas não foram encontradas diferenças entre os grupos de intervenção e controle quanto à qualidade de vida, dispneia e capacidade de exercício.<sup>(43)</sup>

Os resultados desta revisão de escopo mostram que ainda não se investigou bem o papel dos músculos inspiratórios e do TMI em pacientes com DPI. Os estudos variam quanto à metodologia e carecem de grupos de controle para comprovar os benefícios do TMI realizado em conjunto com a RP recomendada. No entanto, os mecanismos do TMI já foram amplamente estudados, e os efeitos do TMI poderiam ser estendidos a pacientes

com doenças parenquimatosas pulmonares. Uma revisão recente realizada por Álvarez-Herms et al.<sup>(44)</sup> investigou o papel do TMI na hipóxia e mostrou que o TMI é uma terapia eficaz para aumentar a força e resistência dos músculos respiratórios em atletas saudáveis, contribuindo para melhorar a função ventilatória. Os autores concluíram que é possível que o TMI tenha efeitos em fatores que limitam o sistema respiratório sob estresse, tais como fadiga prematura, atraso do metaborreflexo muscular respiratório, percepção de dispneia, aumento da saturação periférica de oxigênio e redistribuição sanguínea positiva para os músculos locomotores.<sup>(44)</sup> Esses resultados poderiam explicar como o TMI poderia beneficiar pacientes com DPI ao contribuir para a redução da fadiga durante o exercício, da dispneia e do atraso do metaborreflexo.

Um estudo recente de O'Connor et al.<sup>(45)</sup> avaliou a viabilidade do TMI como opção de tratamento aceitável para pacientes com DPOC que recusaram a RP. O estudo mostrou que havia desmotivação, desinformação a respeito dos benefícios dos programas de RP e obstáculos ao comparecimento, tais como transporte para o centro de RP. Os mesmos obstáculos provavelmente também seriam enfrentados por pacientes com DPI, e são necessários mais estudos nessa área. No estudo supracitado,<sup>(45)</sup> o TMI mostrou-se aceitável e exequível,

e os participantes investigados apresentaram boa adesão à terapia, que se mostra portanto uma opção para o manejo de pacientes com DPI que se recusam a participar da RP.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A inclusão do TMI no tratamento de pacientes com DPI precisa ser mais bem explorada, pois há um número limitado de artigos na literatura que comprovam seus benefícios para essa população. Há uma lacuna evidente na literatura quanto aos efeitos do TMI em pacientes com DPI, embora os estudos publicados tendam a demonstrar benefícios no que tange à qualidade de vida, atividades cotidianas e capacidade de exercício. As evidências a respeito dos efeitos do TMI na DPI são de baixa qualidade, e os estudos que exploraram essa terapia incluíram um número pequeno de participantes ou empregaram uma metodologia ruim de pesquisa. Consequentemente, não é possível chegar a conclusões definitivas a respeito dos possíveis benefícios do TMI para essa população. Devem ser realizados mais estudos bem desenhados para avaliar os efeitos do TMI em pacientes com DPI e a possibilidade de incluir o TMI no manejo de pacientes com DPI, como um componente de programas de RP ou mesmo como uma opção para pacientes que recusam a RP.

## REFERÊNCIAS

1. Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC. Respiratory muscle plasticity. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1441-1462. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110050>
2. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004;59(9):808-817. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.009894>
3. Powers SK, Criswell D. Adaptive strategies of respiratory muscles in response to endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(9):1115-1122. <https://doi.org/10.1097/00005768-199609000-00006>
4. Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW 4th, Piehl K, Saltin B. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *J Appl Physiol*. 1972;33(3):312-319. <https://doi.org/10.1152/jappl.1972.33.3.312>
5. Jensen D, Schaeffer MR, Guenette JA. Pathophysiological mechanisms of exertional breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(3):237-245. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000377>
6. Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries J, Drent M. Reduced muscle strength, exercise intolerance and disabling symptoms in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):524-530. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328363f563>
7. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-1413. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1211ST>
8. Kabitzi HJ, Walker D, Schwoerer A, Sonntag F, Waltersbacher S, Roecker K, et al. New physiological insights into exercise-induced diaphragmatic fatigue. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;158(1):88-96. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.04.011>
9. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiological mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):109-115. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001298>
10. Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration*. 2001;68(3):229-239. <https://doi.org/10.1159/000050502>
11. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiological outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1491-1497. <https://doi.org/10.1164/rccm.200202-075OC>
12. Reid WD, Dechman G. Considerations when testing and training the respiratory muscles. *Phys Ther*. 1995;75(11):971-982. <https://doi.org/10.1093/ptj/75.11.971>
13. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?. *Eur Respir J*. 2011;37(2):416-425. <https://doi.org/10.1183/09031936.00031810>
14. Kagaya H, Takahashi H, Sugawara K, Kasai C, Kiyokawa N, Shioya T. Effective home-based pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. *Tohoku J Exp Med*. 2009;218(3):215-219. <https://doi.org/10.1620/tjem.218.215>
15. Jastrzebski D, Kozielski J, Zebrowska A. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with inspiratory muscle training [Article in Polish]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(3):131-141.
16. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):40-54. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009113>
17. Travis WD, 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>
18. 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>

19. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med*. 2014;2:4. <https://doi.org/10.1186/2213-0802-2-4>
20. 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>
21. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole 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>
22. 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>
23. 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>
24. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub2>
25. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):577-586. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005613>
26. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol*. 1976;41(4):508-516. <https://doi.org/10.1152/jappl.1976.41.4.508>
27. Pardy RL, Rivington RN, Despas PJ, Macklem PT. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(4 Pt 1):421-425. <https://doi.org/10.1164/arrd.1981.123.4.421>
28. Sonne LJ, Davis JA. Increased exercise performance in patients with severe COPD following inspiratory resistive training. *Chest*. 1982;81(4):436-439. <https://doi.org/10.1378/chest.81.4.436>
29. Larson M, Kim MJ. Respiratory muscle training with the incentive spirometer resistive breathing device. *Heart Lung*. 1984;13(4):341-345.
30. Larson JL, Kim MJ, Sharp JT, Larson DA. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):689-696. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.3.689>
31. Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, Cecins N, Shepherd KL, Green DJ, et al. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1119-1128. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00105205>
32. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005, 8(1):19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
33. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Koziełski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 4:139-148.
34. Kaushal M, Ali MS, Sharma RK, Talwar D: Effect of respiratory muscle training and pulmonary rehabilitation on exercise capacity in patients with ILD: A prospective quasi-experimental study. *Eurasian J Pulmonol*. 2019, 21(1):87-92. [https://doi.org/10.4103/ejop.ejop\\_21\\_19](https://doi.org/10.4103/ejop.ejop_21_19)
35. Hoffman M, Augusto VM, Eduardo DS, Silveira BMF, Lemos MD, Parreira VF. Inspiratory muscle training reduces dyspnea during activities of daily living and improves inspiratory muscle function and quality of life in patients with advanced lung disease. *Physiother Theory Pract*. 2019;1-11. <https://doi.org/10.1080/09593985.2019.1656314>
36. Langer D, Charususin N, Jácome C, Hoffman M, McConnell A, Decramer M, et al. Efficacy of a Novel Method for Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Phys Ther*. 2015;95(9):1264-1273. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140245>
37. Hoffman M, Assis MG, Augusto VM, Silveira BMF, Parreira VF. The effects of inspiratory muscle training based on the perceptions of patients with advanced lung disease: a qualitative study. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(3):215-221. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.12.003>
38. Herrera-Olivares AM, García-Manso JM, Rodríguez-Gómez I, Ara I, Lucia A, Santalla A. Long-Term Benefits of Tailored Exercise in Severe Sarcoidosis: A Case Report. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9512. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249512>
39. De Simone G, Aquino G, Di Gioia C, Mazzarella G, Bianco A, Calcagno G. Efficacy of aerobic physical retraining in a case of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:85. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0570-3>
40. Naranjo-Orellana J, Santalla A. Long-Term Combined Training in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):5091. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145091>
41. Kerti M, Bayer B, Toth B, Varga JT. The effect of inspiratory muscle training in interstitial lung diseases. *Eur Resp J*. 2020;56(Suppl 64):99. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020-99>
42. Nykvist M, Sköld M, Ferrara G, Faager G. Inspiratory muscle training in addition to physical exercise for idiopathic pulmonary fibrosis. 2016;48(suppl 60):OA1518. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA1518>
43. Koulopoulou M, Chua F, Koutoumanou E, Narayan S, Nikolettou D: Inspiratory muscle training (IMT) in interstitial lung disease (ILD) A pilot study. 2016; 48(suppl 60):PA1368. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA1368>
44. Álvarez-Herms J, Julià-Sánchez S, Corbi F, Odriozola-Martínez A, Burtscher M. Putative Role of Respiratory Muscle Training to Improve Endurance Performance in Hypoxia: A Review. *Front Physiol*. 2019;9:1970. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01970>
45. O'Connor C, Lawson R, Waterhouse J, Mills GH. Is inspiratory muscle training (IMT) an acceptable treatment option for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have declined pulmonary rehabilitation (PR) and can IMT enhance PR uptake? A single-group pretest feasibility study in a home-based setting. *BMJ Open*. 2019;9(8):e028507. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028507>



## Asma relacionada ao trabalho

Lavinia Clara Del Roio<sup>1</sup>, Rafael Futoshi Mizutani<sup>2</sup>, Regina Carvalho Pinto<sup>3</sup>,  
Mário Terra-Filho<sup>4</sup>, Ubiratan Paula Santos<sup>2</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Grupo de Doenças Respiratórias Ocupacionais, Ambientais e de Cessação de Tabagismo, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
3. Grupo de Doenças Obstrutivas, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
4. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 12 novembro 2020.

**Aprovado:** 5 abril 2021.

Trabalho realizado no Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### RESUMO

A asma relacionada ao trabalho (ART) é um acometimento com elevada prevalência na população adulta. A ART inclui a asma ocupacional (AO), desencadeada pela exposição a um agente presente em um determinado ambiente de trabalho, e a asma agravada ou exacerbada pelo trabalho (AA/ET), que acomete indivíduos com antecedentes de asma ou que iniciaram um quadro de asma concomitante, mas sem relação causal com o ambiente de trabalho. Estima-se que 16,0% e 21,5% da asma no adulto sejam AO e AA/ET, respectivamente. O elevado e crescente número de substâncias químicas usadas na produção industrial, no uso domiciliar ou em serviços é responsável pela incidência de asma associada à exposição a agentes químicos na vida adulta. Este artigo de revisão descreve os principais tipos de ART, os procedimentos para seu diagnóstico, tratamento e prevenção e as condutas frente ao diagnóstico. Nem sempre é fácil a distinção entre AO e AA/ET. A importância do diagnóstico (AO ou AA/ET e asma induzida por sensibilizantes ou irritantes) tem relação com a adoção de medidas de prevenção para evitar que novos indivíduos sejam expostos e que os acometidos apresentem agravamento da doença, utilizando tratamento precoce e fornecendo orientação sobre aspectos previdenciários e trabalhistas.

**Descritores:** Asma ocupacional/diagnóstico; Asma ocupacional/prevenção e controle; Asma ocupacional/terapia; Alérgenos; Testes de provocação brônquica.

### INTRODUÇÃO

A asma ocupa o segundo lugar no ranking global das doenças respiratórias crônicas mais prevalentes.<sup>(1)</sup> Em 2017, sua prevalência e incidência foram estimadas em aproximadamente 273 milhões de casos (3,6% da população) e 43 milhões de casos, respectivamente.<sup>(1,2)</sup> A asma é a segunda causa de morte entre doenças respiratórias crônicas, com estimadas 500 mil mortes em 2017<sup>(3)</sup> e uma taxa de mortalidade de 6,48/100.000 habitantes.<sup>(1)</sup> Estima-se que quase 7% desses óbitos foram relacionados ao trabalho.<sup>(4)</sup>

Denomina-se asma relacionada ao trabalho (ART) a asma desencadeada pelo trabalho, que pode ser asma ocupacional (AO) ou asma agravada ou exacerbada pelo trabalho (AA/ET). A AO é definida pela presença de sintomas de asma e de obstrução reversível do fluxo aéreo e/ou hiper-reatividade brônquica em virtude de condições atribuíveis ao ambiente ocupacional e não a estímulos encontrados fora do ambiente de trabalho.<sup>(5,6)</sup> A AO pode ser causada por sensibilizantes e por irritantes.<sup>(6)</sup> A primeira é a forma mais comum, representando aproximadamente 90% dos casos.<sup>(7)</sup> É caracterizada pelo início dos sintomas após um período de latência, geralmente meses ou anos, após o início da exposição. A precocidade está associada à maior carga de exposição, além do tipo de agente sensibilizante e das características

individuais.<sup>(8)</sup> Os agentes sensibilizantes podem ser de alto peso molecular (> 5 kDa),<sup>(9,10)</sup> em geral proteínas, cujo mecanismo imunológico é mediado por IgE, ou agentes de baixo peso molecular, cujo mecanismo, para a maioria deles, ainda não está bem esclarecido.<sup>(6)</sup> A AO sem latência ou não imunológica refere-se à asma induzida por irritantes<sup>(6)</sup> e representa entre 5% e 18% dos casos de AO, variando entre diferentes estudos e ambientes.<sup>(7)</sup> Manifesta-se após uma ou múltiplas exposições a elevadas concentrações de um agente irritante.<sup>(11)</sup> Entretanto, também tem sido sugerido que a exposição crônica a irritantes em baixas concentrações possa estar associada ao seu desenvolvimento.<sup>(12-14)</sup> A primeira, e mais conhecida, descrição de asma induzida por irritantes é a síndrome de disfunção reativa de vias aéreas, cujo início se manifesta em menos de 24 h após a exposição a um agente irritante em altas concentrações, com sintomas e/ou alteração funcional durando por três meses ou mais.<sup>(11,12)</sup> A AA/ET é a condição que afeta o indivíduo com asma preexistente a um determinado trabalho ou cuja asma inicia-se coincidentemente após o ingresso no trabalho, apesar de seu início não ter sido causado pelo mesmo. Nesse caso, o ambiente de trabalho é fator de agravamento ou exacerbação da asma ou de reapresentação de sintomas da asma que estava controlada.<sup>(15)</sup>

### Endereço para correspondência:

Lavinia Clara Del Roio, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 8º andar, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5191. E-mail: lavinia.delroio@usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

A ART é uma doença ocupacional frequente e potencialmente prevenível, que leva a limitações para o trabalho e para a vida cotidiana, com desfechos socioeconômicos desfavoráveis e que afeta uma população adulta em idade produtiva, merecendo atenção por parte dos médicos, pesquisadores e serviços de saúde. Quando não reconhecida e não tratada precocemente, pode evoluir para casos de asma grave e/ou de difícil controle.<sup>(14)</sup> Um estudo retrospectivo multicêntrico europeu revelou que 16,2% dos pacientes com AO apresentaram critérios de asma grave,<sup>(16)</sup> em comparação com uma prevalência de aproximadamente 5% na população com asma não relacionada ao trabalho.<sup>(17)</sup> Os fatores associados à AO grave foram persistência da exposição ao agente causal no trabalho, maior tempo de doença, menor escolaridade, diagnóstico de asma na infância e expectoração.<sup>(16)</sup>

Os artigos citados na presente revisão de literatura foram selecionados após busca na base de dados MEDLINE/PubMed através das seguintes palavras-chave: (*work-related asthma*) OR (*occupational asthma*) OR (*work-aggravated asthma*) OR (*work-exacerbated asthma*) OR (*irritant-induced asthma*). A busca incluiu artigos revisados por pares, publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de outubro de 2020 e escritos em inglês, português, espanhol, francês ou italiano. A escolha dos artigos foi feita pelos autores e não foi revisada sistematicamente. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, consensos e artigos anteriores ao ano 2000 que abordam os aspectos discutidos no presente estudo.

## AGENTES E ATIVIDADES COM RISCO PARA ART

A quantidade de produtos sensibilizantes e/ou irritantes presentes nos ambientes de trabalho e nos domicílios, com milhões de pessoas expostas, demanda um esforço vigilante dos serviços de saúde para identificar e evitar tais exposições, bem como para o diagnóstico e o tratamento precoce dos indivíduos que desenvolvem asma. Cerca de 600 agentes, 400 deles envolvendo mecanismos sensibilizantes, têm sido relacionados à AO.<sup>(18)</sup> Além de agentes definidos (qualquer substância que age através de mecanismos imunomediados, conhecidos ou desconhecidos, ou como irritante das vias aéreas), condições ambientais como baixas temperaturas e poluição do ar no ambiente de trabalho podem agravar ou exacerbar quadros de asma. Dados globais para o ano de 2016 estimaram que 24,0% e 13,4% dos homens e das mulheres, respectivamente, estavam expostos a agentes potencialmente causadores de asma nos ambientes de trabalho.<sup>(19)</sup>

### Agentes sensibilizantes

Um recente estudo multicêntrico europeu<sup>(20)</sup> envolvendo uma coorte de 635 trabalhadores identificou 8 agentes de alto e baixo peso molecular responsáveis por mais de 70% dos casos de AO: farinha, isocianatos,

persulfatos, metais, látex, madeira, compostos de amônia quaternária e acrilatos. No Quadro 1 encontram-se descritos os agentes sensibilizantes mais prevalentes, divididos segundo o peso molecular, e incluindo profissões e locais de trabalho nos quais são mais frequentemente encontrados.<sup>(20-24)</sup> Entre os agentes de alto peso molecular destacam-se as proteínas de origem vegetal e animal. Entre os agentes de baixo peso molecular incluem-se compostos orgânicos e inorgânicos que podem funcionar como haptenos, sendo que alguns deles têm seus mecanismos imunomediados por IgE, como sais de platina (catalisadores industriais), anidridos trimelítico e ftálico (presentes em tintas e selantes), persulfato (henna para cabelo), corantes reativos e, com menor frequência, di-isocianatos. Já entre os agentes sensibilizantes de baixo peso molecular não mediados por IgE, temos como exemplo os di-isocianatos (presentes em tintas e vernizes e na produção de poliuretano), acrilatos (colas e adesivos), agentes presentes em madeiras, como o ácido plicático (cedro vermelho), metais (cromo, níquel e cobalto) e glutaraldeído.

### Agentes irritantes

Entre os agentes causadores de AO por mecanismo irritante destacam-se amônia, poeira de cimento, cloro, produtos de limpeza, fumos da exaustão do diesel, fumaça de tabaco, isocianatos, fumaça de incêndios, dióxido de enxofre, mistura de agentes liberados nos locais de confinamento de suínos e fumos de soldagem (Quadro 2).<sup>(12,13,24-26)</sup>

Com relação às atividades e aos agentes associados à AA/ET encontram-se, além da exposição aos irritantes acima citados e a sensibilizantes comuns, a exposição a poeiras, fumaça ambiental do tabaco, poluição do ar, atividades que impõem estresse, variações de temperatura e esforço físico.<sup>(15)</sup> As atividades e exposições apresentam variações entre os estudos realizados em diferentes países. Um estudo realizado no Canadá<sup>(27)</sup> com trabalhadores que solicitaram compensação previdenciária por asma revelou que 39% dos pacientes tinham AA/ET, a maioria deles (67%) por exposição a irritantes, sendo os agentes mais comuns pinturas, solventes, óxido de cálcio, ácidos, amônia, fumaça de cigarro, glutaraldeído e fumos de solda.

Nas últimas décadas, diversos estudos realizados em países industrializados mostraram um risco aumentado de desenvolvimento de asma em profissionais de limpeza.<sup>(28,29)</sup> Entre trabalhadores de limpeza do norte da Europa, foi observada uma relação significativa entre o número de anos trabalhados com exposição a produtos de limpeza e o risco de desenvolver asma.<sup>(30)</sup> Um estudo que analisou 3.634 casos de ART no estado de Michigan, EUA, mostrou um aumento da exposição a produtos de limpeza, que, nos últimos 30 anos, se tornaram os agentes mais frequentemente identificados como associados à asma, passando de 5% para 20% dos casos.<sup>(31)</sup> Um estudo envolvendo 394 pacientes com diagnóstico de AO na cidade de

**Quadro 1.** Agentes sensibilizantes mais comuns e locais de trabalho.

| Agentes   | Locais de trabalho/atividades  |
|---|--|
| <b>Alto peso molecular (<math>\geq 5</math> kDa)</b>    |  |
| Farinhas e grãos  | Padeiros, indústria alimentícia  |
| Látex   | Trabalhadores da saúde, produtores e usuários de objetos em látex  |
| Enzimas   | Produção e uso de detergentes, indústrias farmacêuticas e alimentícias   |
| Produtos derivados de plantas                           | Agricultores   |
| Animais e produtos derivados                            | Laboratórios, veterinários, agricultores   |
| Fungos  | Escritórios, escolas, trabalhadores da limpeza   |
| <b>Baixo peso molecular (<math>&lt; 5</math> kDa)</b>   |  |
| Di-isocianatos  | Produção de poliuretano, produção de espumas, tintas automotivas e vernizes poliuretânicos, indústria plástica     |
| Persulfatos   | Cabeleireiros  |
| Metais (cromo, níquel, cobalto, zinco, sais de platina) | Revestimentos de metais (galvanização), soldadores, indústria farmacêutica e refinarias                            |
| Compostos da amônia quaternária                         | Trabalhadores da limpeza   |
| Acrilatos   | Dentistas, resinas adesivas, tecidos sintéticos, tinta para impressão, indústria de materiais plásticos, manicures |
| Produtos presentes em poeiras da madeira                | Marceneiros, carpinteiros  |
| Produtos de limpeza: cloro, amônia, glutaraldeído       | Trabalhadores da limpeza e da saúde  |
| Drogas (por ex.: antibióticos)                          | Indústria farmacêutica   |
| Anidridos (trimelítico e ftálico)                       | Produção de resina epóxi, fabricação e aplicação de tintas com spray   |

**Quadro 2.** Ocupações/loais de trabalho e agentes ou misturas de agentes associados à asma ocupacional induzida por irritantes.

| Ocupação/local de trabalho                             | Agentes ou processos irritantes   |
|--|---|
| Profissionais da limpeza e da saúde                    | Cloro, amônia, desinfetantes, ácido clorídrico, solventes orgânicos                                       |
| Fundição de alumínio                                   | Fluoretos, dióxido de enxofre, óxido de alumínio  |
| Indústria de papel e celulose                          | Dióxido de enxofre  |
| Produção de leite e derivados e criação de suínos      | Aerossol de endotoxinas e poeiras orgânicas, gases liberados do estrume                                   |
| Processos de revelação de fotos e filmes radiográficos | Ácido acético   |
| Soldadores   | Óxidos de nitrogênio, fluoretos, ozônio, metais   |
| Biocidas   | Óxido de etileno, formol, inseticidas (organofosforados, organoclorados e carbamatos)                     |
| Construção civil                                       | Pinturas em spray, poeira de cimento, óxido de cálcio (cal), selante de piso (hidrocarbonetos aromáticos) |
| Bombeiros, socorristas, agentes de segurança           | Fumaça (incêndios), fumos liberados em acidentes com cargas químicas                                      |
| Mecânicos, trabalhadores em rodovias e ferrovias       | Produtos de exaustão do diesel, solventes orgânicos   |

São Paulo (SP), Brasil, revelou que a exposição mais frequente foi a produtos de limpeza (38,5%) e a fumos liberados na manufatura de plásticos (18,5%) nas mulheres, enquanto essa foi a isocianatos (24,8%) e a fumos metálicos (18,9%) nos homens.<sup>(32)</sup> Entre os agentes mais utilizados em atividades de limpeza, os sensibilizantes mais comuns são os compostos de amônia quaternária, aminas e aromatizantes e, entre os irritantes, o hipoclorito de sódio, o ácido hidrocloreídrico e agentes alcalinos (amônia e soda cáustica).<sup>(28,29)</sup>

Em síntese, as principais atividades que oferecem risco de causar ART são atividades de pintura, atividades de limpeza, marcenaria, carpintaria, salões de beleza,

serviços de saúde e indústria de alimentação (exposição a farinhas, proteínas animais e condimentos). Todavia, cabe ressaltar que, diferentemente do passado, conhecer a profissão do indivíduo afetado nem sempre permite compreender as exposições ou os ambientes de trabalho, sendo necessária (e mais adequada) a descrição dos ambientes e dos agentes cuja exposição pode induzir ou exacerbar quadros de asma.

#### EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Uma análise de estudos epidemiológicos estimou em 16% os casos de asma manifestados na vida adulta e atribuídos à exposição ocupacional.<sup>(33)</sup> Já a prevalência

de AA/ET varia entre os diversos estudos, segundo sua definição e critérios diagnósticos utilizados. Estima-se que 21,5% dos adultos com asma apresentam exacerbação ou agravamento da asma devido a exposições nos ambientes de trabalho.<sup>(15)</sup> Para o ano de 2017, o número global de óbitos por AO foi estimado em 34 mil. No mesmo ano, o *disability-adjusted life years*, que representa a soma dos anos perdidos por óbito precoce e daqueles vividos com incapacidade, devido à AO foi de 1,910 milhão.<sup>(4)</sup>

São fatores associados a um maior risco de desenvolvimento de asma o tipo de agente ao qual o indivíduo está exposto, variando de 5% para isocianatos a até 50% para sais de platina; a concentração à qual os indivíduos são expostos, sendo maior o risco com o aumento da concentração; o tabagismo, bem definido para alguns agentes como sais de platina e anidridos; a presença de hiper-responsividade brônquica prévia; e a presença de rinite e de atopia, que são evidentes para agentes de alto peso molecular.<sup>(6,7,33,34)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Recomenda-se que a ART seja uma possibilidade diagnóstica levada em consideração em todos os adultos que desenvolvem asma ou apresentam exacerbação de um quadro de asma preexistente.<sup>(5)</sup> Diversas definições e sugestões de critérios para o diagnóstico de ART têm sido propostas.<sup>(5,10,15)</sup> Uma síntese dos critérios sugeridos (Figura 1), que são muito semelhantes, recomenda que façam parte do diagnóstico da ART: A) diagnóstico de asma; B) início ou agravamento/exacerbação dos sintomas após ingresso em um determinado trabalho; C) associação entre os sintomas e o trabalho. Esses devem ser complementados por: 1) presença de um agente conhecido como causador de asma no ambiente de trabalho; 2) presença de um agente ou condição conhecido como causador de exacerbação de asma no ambiente de trabalho; 3) piora das medidas de VEF<sub>1</sub> e/ou PFE ou no teste de broncoprovocação inespecífica no período de trabalho com relação a períodos de afastamento do trabalho; 4) teste de broncoprovocação específica positivo para o agente suspeito; e 5) início dos sintomas de asma após exposição a irritantes.

Para o diagnóstico de AO considera-se a presença dos itens A+B+C em conjunto com os itens 3, 4 ou 5. Considera-se AO provável a presença dos itens A+B+C mais o item 1. Para o diagnóstico de AA/ET consideram-se os achados dos itens A+B+C em conjunto com diagnóstico de asma prévia ou asma de início concomitante ao ingresso em um determinado trabalho, associados aos achados descritos nos itens 2 e 3 ou à maior frequência ou gravidade das crises e/ou à necessidade de medicação, assim como exclusão do diagnóstico de AO. Para o diagnóstico de AO induzida por irritantes, tendo como pressuposto que os indivíduos não tinham antecedentes de asma, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica<sup>(12)</sup> sugere a classificação como (i) aguda, desencadeada

horas após uma única exposição a altas concentrações de um agente irritante, considerada definida para fins diagnósticos; (ii) subaguda, que se manifesta dias ou semanas após múltiplas exposições a altas concentrações a um agente irritante, classificada como provável asma induzida por irritantes; e (iii) crônica, asma decorrente da exposição crônica a moderadas concentrações de irritantes, apresentando um período de latência, que é classificada como possível asma induzida por irritantes.

É preciso sempre dar atenção para a possibilidade de exposições a novos agentes além dos já descritos, dado que a cada ano novos produtos químicos são produzidos e disponibilizados para uso.

## Procedimentos para estabelecer o diagnóstico

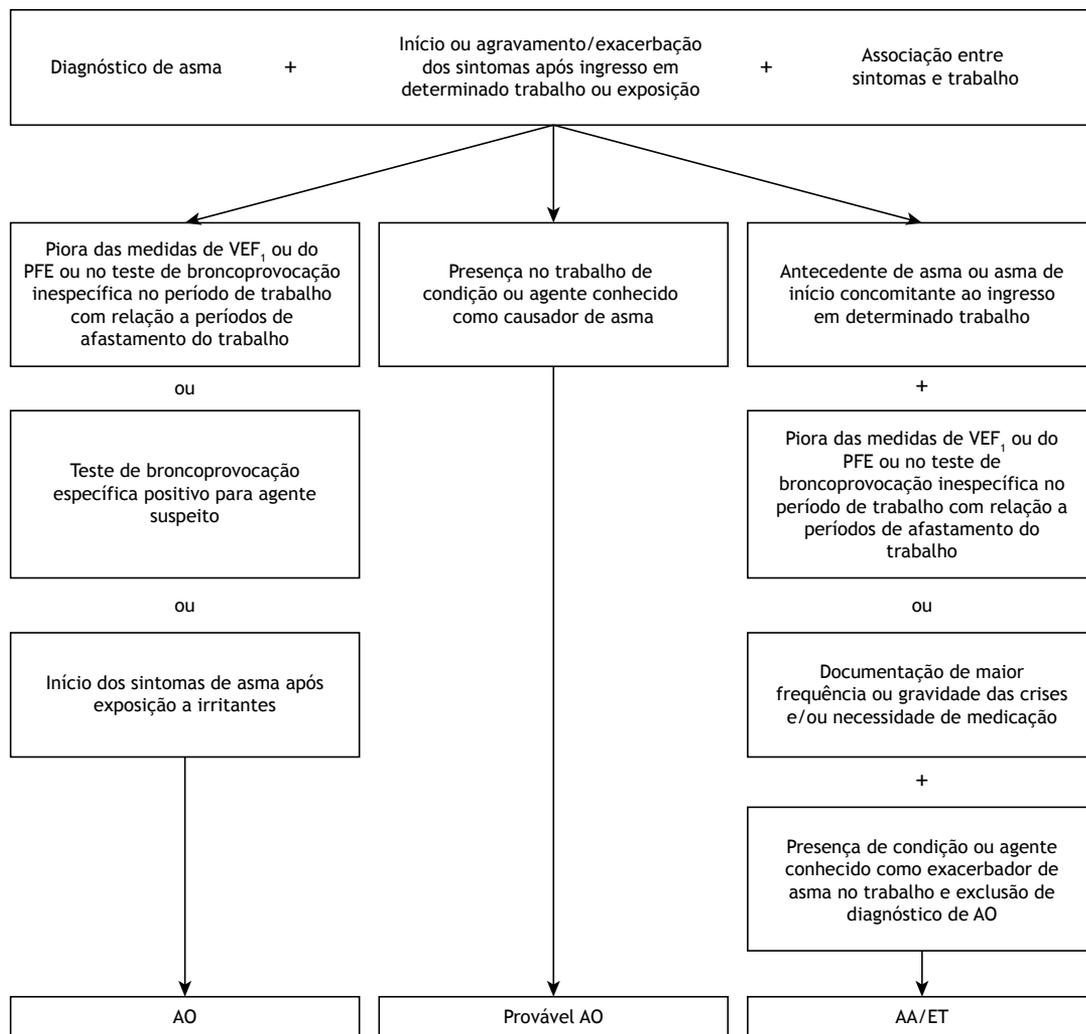
### Histórico ocupacional e avaliação do agente causal

Na fase inicial da doença, os pacientes relatam sintomas de asma ou sua piora durante o trabalho, que se resolvem ou melhoram quando não estão trabalhando (fins de semana e férias). À medida que o indivíduo mantém a exposição ao longo do tempo, seus sintomas tendem a piorar e a melhora durante o afastamento do trabalho demora mais para ser perceptível. Reações asmáticas tardias ao agente alergênico causador, que leva à piora dos sintomas no fim do dia ou após o horário do trabalho, podem dificultar a avaliação, enquanto irritantes e sensibilizantes presentes no domicílio também podem causar piora da asma fora do ambiente de trabalho.<sup>(7)</sup> A história clínica é mais confiável para excluir do que para confirmar o diagnóstico de AO. Em um estudo em asmáticos, o valor preditivo negativo da história clínica foi de 83%, enquanto a história sugestiva de AO teve valor preditivo positivo de somente 63%.<sup>(35)</sup> Assim, a maior ou menor frequência de utilização de medicamentos, de visitas a serviços de emergência ou hospitalizações são parâmetros objetivos úteis para quantificar o curso da doença.<sup>(5)</sup> A identificação do agente causador também corrobora o diagnóstico de ART e possibilita minimizar exposições futuras e prevenir novos casos entre os trabalhadores expostos, além de identificar um novo agente caso esse seja desconhecido.<sup>(36,37)</sup> Se a história clínica e ocupacional e a presença de um agente causador no trabalho são sugestivas de ART, ulteriores e precoces investigações são necessárias, preferivelmente enquanto o paciente ainda está empregado e exposto ao agente causador, possibilitando a realização de avaliações objetivas para estabelecer onexo ocupacional e adotar medidas de proteção ao trabalhador.<sup>(5)</sup>

### Exames com medidas objetivas

#### Medidas seriadas de PFE

A medida seriada de PFE (Figura 2) apresenta bom nível de evidência para o diagnóstico de ART. Com treinamento e instruções adequadas ao paciente é



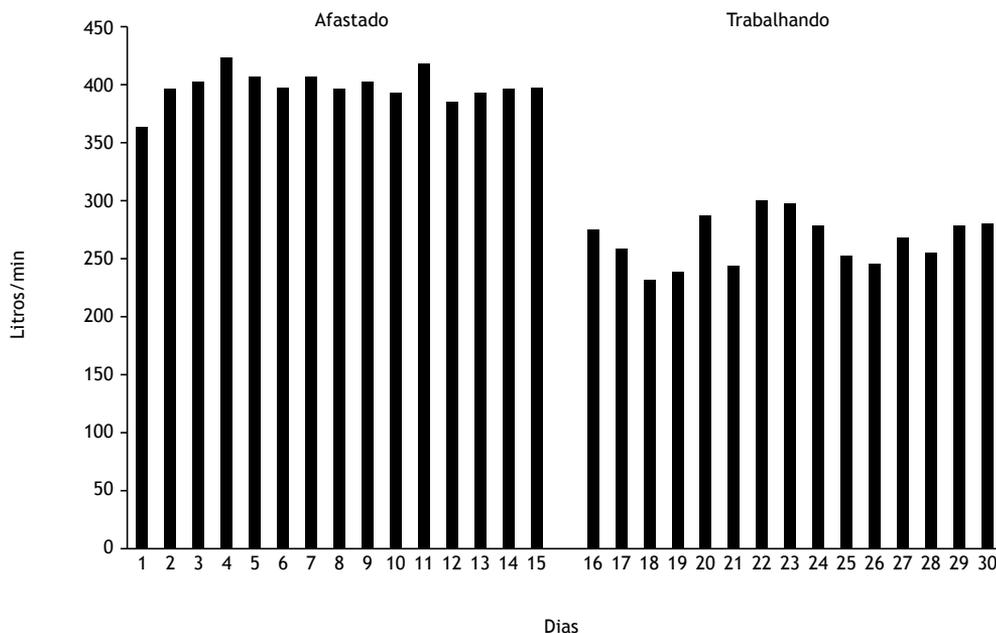
**Figura 1.** Algoritmo para o diagnóstico de asma relacionada ao trabalho. AO: asma ocupacional; e AA/ET: asma agravada/exacerbada pelo trabalho.

possível alcançar boa qualidade do registro das medidas. Se por um lado não se pode descartar falsificações ou imprecisões no registro das medidas, por outro, essas oferecem a abordagem mais simples e de menor custo para avaliar a resposta do paciente aos agentes inalados ou condições do ambiente de trabalho, sendo seu uso internacionalmente recomendado.<sup>(5,10)</sup> A orientação é que as medidas devem ser registradas pelo menos quatro vezes por dia, em intervalos não superiores a 2-3 h entre as medidas, durante duas semanas com o indivíduo trabalhando e duas semanas com esse afastado do trabalho. Cada medida é registrada em triplicata, após três manobras de inspiração máxima seguida de expiração forçada rápida. Somente a melhor das três medidas registradas em cada horário é utilizada para a avaliação comparativa.<sup>(5,10)</sup> A sensibilidade e a especificidade das medidas seriadas de PFE são elevadas para o diagnóstico de AO,<sup>(5)</sup> e a maneira mais usual de se comparar as medidas é a leitura visual do resultado das medidas de PFE, embora essa possa ser complementada por métodos estatísticos, como a

comparação das médias diárias entre os períodos.<sup>(37,38)</sup> Ademais, o registro pode ser feito utilizando o freeware Oasys-2 (*Occupational Asthma System*; Oasys Research Group, Reino Unido), desenvolvido para auxiliar no diagnóstico da ART através da análise de registros de PFE. Para seu uso, os formuladores do programa sugerem que os registros sejam feitos em três períodos: trabalho-afastamento-trabalho ou afastamento-trabalho-afastamento, com pelo menos quatro horários de registro por dia.<sup>(39,40)</sup>

#### **Espirometria e teste de broncoprovocação inespecífica**

Espirometria e o teste de broncoprovocação inespecífica são essenciais para o diagnóstico de asma e podem ser úteis para auxiliar na comprovação do efeito do trabalho na função pulmonar. Comparações do VEF<sub>1</sub>, antes e após o turno de trabalho, podem ser utilizadas, mas têm menor acurácia e mais difícil realização com relação à medida de PFE. Já medidas sequenciais de hiper-responsividade brônquica com metacolina ou



**Figura 2.** Registros das médias diárias de medidas seriadas de PFE: períodos de afastamento e de trabalho. Homem, 40 anos de idade, marceneiro há aproximadamente 21 anos. Sintomas progressivos de rinite, tosse seca, sibilância e dispnéia, com crises, há 3 anos. Várias idas a serviços de urgência. Refere melhora nos dias que não trabalha e com o uso de broncodilatadores.

histamina são instrumentos diagnósticos úteis para a investigação de ART quando efetuadas nos períodos de trabalho e de afastamento do mesmo.<sup>(5)</sup> Essas medidas se baseiam na hipótese de que haverá maior hiper-responsividade quando o indivíduo está exposto ao agente causador ou exacerbador em comparação com os períodos nos quais não está exposto, que deve ser de no mínimo duas semanas.<sup>(5,10,41)</sup> Considera-se um resultado significativo quando é necessário mais do que o dobro de concentração do agente inalatório para causar uma queda de 20% ou mais no VEF<sub>1</sub> quando o indivíduo está afastado comparado com o período em que está trabalhando.<sup>(34)</sup> As medidas sequenciais de hiper-responsividade brônquica têm sensibilidade e especificidade moderadas para o diagnóstico de AO (48-67% e 54-78%, respectivamente), podendo complementar o diagnóstico no caso de medidas de PFE duvidosas ou quando os pacientes não conseguem executar de forma satisfatória a manobra e/ou os registros das medidas.<sup>(37,38)</sup> Resultados dentro da normalidade em trabalhadores afastados da exposição não são suficientes para excluir o diagnóstico.<sup>(42)</sup> Já em trabalhadores sintomáticos e expostos ao ambiente ou agente causador suspeito, o resultado negativo praticamente exclui o diagnóstico de ART, embora o uso sazonal de produtos em ambientes de trabalho deva ser investigado.<sup>(41)</sup> Alguns fatores exacerbadores, como ar frio ou exercício, são menos sensíveis à avaliação por broncoprovocação inespecífica, tornando mais adequado submeter os pacientes a teste de exercício e a variações de temperatura, sendo essa última situação de reduzida possibilidade nos serviços de saúde e mais acessível à avaliação nos locais de trabalho.<sup>(43)</sup>

### Teste de broncoprovocação específica

O teste de broncoprovocação específica é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AO; todavia, é um teste de difícil padronização, que demanda centros especializados, kits de substâncias sensibilizantes, cabines com dosímetros e internação do paciente por 24 h. É um teste pouco acessível<sup>(37)</sup> e seu acesso limitado restringe seu emprego.<sup>(44)</sup> Mesmo com altos níveis de sensibilidade e especificidade, resultados falso-negativos podem ocorrer quando os indivíduos são testados com agentes que não são os causadores da sensibilização ou são usados em doses insuficientes ou ainda quando o indivíduo está afastado da exposição.<sup>(37)</sup> Assim, a broncoprovocação específica é recomendada quando outras formas de investigação estão indisponíveis ou quando o diagnóstico se mantém dúbio.<sup>(45)</sup>

### Testes imunológicos

A avaliação imunológica da ART com a utilização de testes cutâneos ou dosagem de IgE específico em amostras de sangue pode contribuir para o diagnóstico de AO induzida por sensibilizantes ao demonstrar a sensibilização a um alérgeno ocupacional. Todavia, a presença de sensibilização isoladamente não é suficiente para comprovar a causalidade entre sensibilização e asma.<sup>(46)</sup> Outro aspecto é que testes padronizados estão disponíveis para poucos entre os mais de 400 alérgenos conhecidos, além da falta de padronização limitar a validade dos resultados.<sup>(46)</sup> Testes cutâneos (teste de puntura ou *skin prick test*) para aeroalérgenos comuns (poeiras domésticas, ácaros, polens) podem ser feitos para avaliar presença de atopia, que, quando presente, está associada a um maior risco de desenvolver sensibilização para agentes de alto peso

molecular.<sup>(37)</sup> Entretanto, não devem ser utilizados como ferramenta de negação do direito de acesso ao trabalho em exames pré-admissionais.

### Testes com marcadores inflamatórios

A contagem de células no escarro induzido pode auxiliar no diagnóstico de AO. O aumento de eosinófilos no escarro durante a exposição ao agente causador com relação a valores encontrados após um período de afastamento, ou o inverso, é um indicativo do efeito.<sup>(10,37)</sup> Quando associada a medidas sequenciais de broncoprovocação inespecífica<sup>(47)</sup> ou a medidas seriadas de PFE em períodos de trabalho e de afastamento, aumentam-se a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico.<sup>(6,48)</sup> Embora em número limitado, estudos sobre mudanças inflamatórias em indivíduos com AA/ET após exposição a agentes ocupacionais, predominantemente aqueles sensibilizantes, sugerem que a contagem de células no escarro pode auxiliar na diferenciação entre AO e AA/ET.<sup>(49)</sup> A maioria dos indivíduos com AA/ET não apresenta mudança na inflamação das vias aéreas ou apresenta inflamação neutrofílica, enquanto a AO por sensibilizantes está mais frequentemente associada a um fenótipo eosinofílico.<sup>(49)</sup> O aumento na contagem de neutrófilos no escarro também foi verificado em indivíduos com AO devido a alguns agentes de baixo peso molecular e após exposição a compostos irritantes como ozônio, partículas de exaustão do diesel e endotoxinas.<sup>(50)</sup> Apesar da sua utilidade diagnóstica, a análise do escarro induzido não está amplamente disponível e cerca de 20% dos indivíduos não conseguem produzir amostras de escarro em qualidade adequada para a análise.<sup>(50)</sup>

Poucos estudos examinaram a utilidade de *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO, fração exalada de óxido nítrico) no diagnóstico da AO, e os resultados são inconsistentes devido à baixa especificidade de FeNO comparada à análise da celularidade no escarro induzido.<sup>(7,24)</sup> O aumento dos níveis de FeNO pode estar relacionado à exposição a agentes ocupacionais sensibilizantes, geralmente de alto peso molecular.<sup>(51)</sup> e alguns de baixo peso molecular, como os isocianatos.<sup>(52,53)</sup> A avaliação das mudanças dos níveis de FeNO, antes e após a exposição ao agente sensibilizante, pode ser útil para procurar uma alternativa em pacientes que não conseguem produzir amostras de escarro adequadas ou realizar medidas seriadas de PFE.<sup>(7,24,37)</sup>

Um método mais recente de avaliação não invasiva da inflamação das vias aéreas consiste na análise do condensado do ar exalado (CAE). O resultado de uma análise do CAE em trabalhadores antes e depois do teste de broncoprovocação específica<sup>(54)</sup> mostrou uma diminuição de 0,4 unidades de pH no CAE durante o trabalho em relação ao período de afastamento em indivíduos com suspeita de AO, com uma especificidade de 90% para o diagnóstico de AO, apesar de baixa sensibilidade. Esse achado preliminar pode indicar uma futura utilidade na incorporação do CAE no diagnóstico de AO, que pode ser adicional ou quando outros testes não puderem ser utilizados.<sup>(38)</sup>

### Diferenciação entre AA/ET e AO

A AO e a AA/ET não são mutuamente excluídas; um indivíduo com AO pode desenvolver AA/ET e vice-versa. A diferenciação entre as duas entidades não é simples, uma vez que um histórico de asma preexistente à exposição no trabalho nem sempre é um discriminante suficiente entre AO e AA/ET.<sup>(10)</sup> A AO imunomediada pode incidir em pacientes com asma preexistente, levando a instauração de AO sobreposta a asma prévia sem relação com o trabalho, com o indivíduo se sensibilizando para um agente específico (“asma de novo”).<sup>(15)</sup> Em pacientes com AO induzida por sensibilizantes já instalada, a exacerbação da asma devido à exposição ao agente causal original é considerada recorrência da AO. Entretanto, trabalhadores com AO também podem desenvolver exacerbação da asma devido a agentes no ambiente de trabalho diferentes do agente causal da AO.<sup>(15)</sup> Como o teste de broncoprovocação específica é realizado em poucos centros e para uma minoria de agentes, na prática clínica, a diferenciação entre a AO e a AA/ET se baseia na relação temporal entre o início dos sintomas da asma e a exposição ocupacional.<sup>(55)</sup> Se os sintomas e o diagnóstico de asma antecederam a exposição ocupacional, que a agrava, sugere-se o diagnóstico de AA/ET, desde que confirmada por uma medida objetiva de parâmetros de função pulmonar, cujos valores diferenciam os períodos de trabalho e de afastamento.<sup>(14)</sup>

Na diferenciação entre AA/ET e AO induzida por irritantes, apesar de os critérios diagnósticos para síndrome de disfunção reativa de vias aéreas estipular que essa condição deve ser considerada somente em indivíduos sem asma preexistente,<sup>(25)</sup> outros autores sugerem uma modificação do critério: a exposição aguda a altos níveis de irritantes pode levar a reativação de asma que estava em remissão ou a agravamento de asma previamente estável.<sup>(22)</sup> Se esse agravamento acidental da asma deve ser categorizado como AO induzida por irritantes ou uma forma de AA/ET é um assunto em debate. Um consenso da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica<sup>(12)</sup> considera como AO induzida por irritantes casos de asma em completa remissão (assintomático e sem medicação por pelo menos um ano) e que se manifestaram após elevada exposição; e considera como AA/ET quando a doença estava clinicamente manifestada por ocasião do evento que gerou a exposição à elevada concentração de um determinado agente ou mistura.

### Diagnóstico diferencial

É preciso avaliar a possibilidade de outras doenças em pacientes em avaliação para diagnóstico de ART, tais como DPOC, pneumonia de hipersensibilidade, bronquite ou bronquiolite eosinofílica e discinesia das pregas vocais, sempre considerando que, embora não frequente, pode haver concomitância entre elas.<sup>(10)</sup>

Apesar do diagnóstico de ART se basear na execução de testes objetivos para comprovar a relação causal entre sintomas e exposição ocupacional, na realidade clínica isso não é sempre possível, seja pela dificuldade

de acesso aos testes específicos, seja pelo fato de o paciente não se encontrar exposto no momento do diagnóstico. Um estudo realizado na cidade de São Paulo revelou que 50% dos pacientes chegam à avaliação médica já afastados do trabalho, a maioria por demissão ou em auxílio previdenciário.<sup>(32)</sup> O diagnóstico, nessas condições, deve levar em conta o julgamento clínico fundamentado na avaliação cuidadosa da história clínica e do local de trabalho e na compreensão da toxicologia das diversas exposições.<sup>(38,56)</sup> A obtenção da ficha de informação de segurança dos produtos utilizados no trabalho pode ajudar na identificação da exposição causadora. A presença de um higienista ocupacional e de profissionais com experiência pode oferecer apoio para o processo diagnóstico e para a recomendação de realocação no trabalho, temporária ou permanente, ou na adaptação a uma nova função, quando for necessário.<sup>(15,22)</sup>

### MANEJO DO PACIENTE COM ART

O diagnóstico precoce e a completa remoção da exposição ao agente causal são as intervenções mais eficazes para a prevenção e o tratamento da ART<sup>(10,57)</sup> a fim de evitar a progressão da doença e a limitação da capacidade dos trabalhadores para suas atividades habituais.<sup>(58)</sup> Em pacientes com diagnóstico de AO induzida por sensibilizantes a principal indicação é a completa remoção da exposição ao agente/ambiente causador da asma. O indivíduo com AA/ET, muitas vezes, consegue permanecer no mesmo trabalho e função após controle/redução da exposição aos agentes relevantes, dependendo da gravidade da asma e da extensão dos fatores exacerbadores no trabalho, o que pode amenizar os impactos socioeconômicos relacionados ao afastamento do trabalho.<sup>(34)</sup> Caso a primeira abordagem não previna adequadamente a exacerbação dos sintomas, a mudança de função para um ambiente sem agentes exacerbadores deve ser adotada.<sup>(6)</sup> Uma revisão sistemática de 2019<sup>(59)</sup> mostrou que a redução e a remoção da exposição podem melhorar os sintomas de asma quando comparadas com a permanência à exposição, porém somente a remoção total mostrou melhora nas medidas de função pulmonar.

Diversos estudos sugerem que a ART está associada a uma maior frequência de desemprego prolongado e menor rendimento laboral. Estranhamente isso ocorre mais expressivamente em indivíduos que são completamente removidos da atividade como forma de evitar a exposição, provavelmente por envolver a necessidade de readaptação para uma função menos valorizada e por eles serem mais frequentemente excluídos pelos exames médicos pré-admissionais.<sup>(58,59)</sup> Portanto, confirmar ou excluir um diagnóstico de

AO requer acurácia, já que essa condição afeta socioeconomicamente o trabalhador.<sup>(58)</sup> Apesar das evidências da importância do diagnóstico precoce, estudos sugerem que, em média, ele ocorre entre dois e quatro anos após o início dos sintomas, sendo que a demora ou a falha em diagnosticar corretamente a doença pode levar a sua piora progressiva.<sup>(37)</sup>

### Aspectos previdenciários

A importância do diagnóstico correto e cuidadoso influencia os aspectos previdenciários a que todo indivíduo com vínculo empregatício tem direito, pois o diagnóstico de ART prevê sua notificação aos órgãos previdenciários (Instituto Nacional de Seguridade Social no Brasil), mesmo sem que o paciente tenha necessidade de ser afastado do trabalho. A notificação não apenas garante o pagamento do salário durante o período de afastamento do trabalho, se houver, bem como o recebimento de uma indenização, paga mensalmente, até a aposentadoria, no caso de a doença levar a uma limitação funcional e/ou impor uma mudança na atividade ou profissão.<sup>(60)</sup> No Brasil, no caso de afastamento do paciente do trabalho superior a 15 dias, o fato de a doença ter sido caracterizada como ocupacional ou relacionada ao trabalho pela previdência social confere ao trabalhador a estabilidade por um ano após seu retorno ao trabalho.

### DESAFIOS NOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

Globalmente a ART é uma doença frequentemente subdiagnosticada, manejada de forma ineficaz e compensada financeiramente de forma insuficiente. Os dados epidemiológicos sobre ART e seus impactos em países de baixa e média renda são escassos e possivelmente subestimados.<sup>(7)</sup> Assim, a pesquisa sobre ART precisa adquirir prioridade para mitigar o fardo da ART sobre a população trabalhadora, o sistema de saúde e a previdência social.<sup>(61)</sup> Melhorar a caracterização da ART ajudará na identificação das indústrias e atividades de alto risco e na consequente criação e implementação de programas de vigilância sanitária para estabelecer medidas preventivas.<sup>(54)</sup> Um exemplo é a necessidade urgente de intervenções de segurança para trabalhadores da área da limpeza, com ênfase em ações para a substituição de certos produtos por outros menos agressivos, bem como para a determinação de seu preparo e utilização em condições seguras, associadas à adoção de medidas educativas para o uso adequado de produtos de limpeza.<sup>(62)</sup> Os sistemas de previdência social e de proteção ao trabalhador precisam ser adequados e os empregadores responsabilizados para assegurar a estabilidade socioeconômica aos trabalhadores que desenvolveram ou tiveram sua doença agravada.

### REFERÊNCIAS

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-

2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):585-596.

2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
4. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132] [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994.
5. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. *American College of Chest Physicians. Chest*. 1995;108(4):1084-1117. <https://doi.org/10.1378/chest.108.4.1084>
6. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):280-305. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1575SO>
7. Cormier M, Lemièrre C. Occupational asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(1):8-21. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0301>
8. Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):157-167. <https://doi.org/10.4168/aa.2011.3.3.157>
9. Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2001;58(5):354-290. <https://doi.org/10.1136/oem.58.5.354>
10. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement [published correction appears in *Chest*. 2008 Oct;134(4):892]. *Chest*. 2008;134(3 Suppl):1S-41S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0201>
11. Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(1):406. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0406-4>
12. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1141-1153. <https://doi.org/10.1111/all.12448>
13. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol*. 2012;7(1):19. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-7-19>
14. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(3):388-407. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550157>
15. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368-378. <https://doi.org/10.1164/rccm.812011ST>
16. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, et al. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2309-2318.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.017>
17. Hekking PW, Wener PR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
18. Baur X, Akdis CA, Budnik LT, Cruz MJ, Fischer A, Förster-Ruhrmann U, et al. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMEAllergy). *Allergy*. 2019;74(10):1885-1897. <https://doi.org/10.1111/all.13809>
19. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1736] [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422.
20. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma?. *Allergy*. 2019;74(2):261-272. <https://doi.org/10.1111/all.13542>
21. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol*. 2013;8(1):15. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-8-15>
22. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):640-649. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1301758>
23. Maestrelli P, Henneberger PK, Tarlo S, Mason P, Boschetto P. Causes and Phenotypes of Work-Related Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4713. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134713>
24. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, Emelyanov A, Mihaicuta S, Novakova P, et al. Progress in Occupational Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4553. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124553>
25. Brooks S. Irritant-induced asthma and Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS). *J Allergy Ther*. 2014;05(03). <https://doi.org/10.4172/2155-6121.1000174>
26. Kurt OK, Basaran N. Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(8):38. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00931-7>
27. Tarlo SM, Liss G, Corey P, Broder I. A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups. *Chest*. 1995;107(3):634-641. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.634>
28. Folletti I, Siracusa A, Paolucci G. Update on asthma and cleaning agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):90-95. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000349>
29. Siracusa A, de Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, et al. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy*. 2013;68(12):1532-1545. <https://doi.org/10.1111/all.12279>
30. Svanes Ø, Skorge TD, Johannessen A, Bertelsen RJ, Bråtevit M, Forsberg B, et al. Respiratory Health in Cleaners in Northern Europe: Is Susceptibility Established in Early Life?. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131959>
31. Reilly MJ, Wang L, Rosenman KD. The Burden of Work-related Asthma in Michigan, 1988-2018. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(3):284-292. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201905-401OC>
32. Mendonça EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos Freire JA, de Paula Santos U, et al. Occupational asthma in the city of São Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med*. 2003;43(6):611-617. <https://doi.org/10.1002/ajim.10210>
33. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1312-1334. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0717ST>
34. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Harris-Roberts J, Francis M, Naylor S, et al. Standards of care for occupational asthma. *Thorax*. 2008;63(3):240-250. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083444>
35. Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma?. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(3):528-532. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.3.528>
36. Tarlo SM, Liss GM, Blanc PD. How to diagnose and treat work-related asthma: key messages for clinical practice from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(10):660-666. <https://doi.org/10.20452/pamw.799>
37. Lau A, Tarlo SM. Update on the Management of Occupational Asthma and Work-Exacerbated Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):188-200. <https://doi.org/10.4168/aa.2019.11.2.188>
38. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, Lopez-Campos JL, Barreiro E. Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24(6):396-405.
39. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, et al. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax*. 2002;57(10):860-864. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.860>
40. Moore VC, Jaakkola MS, Burge PS. A systematic review of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Resp Med*. 2010;1:31-34.
41. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on 'Occupational Allergy' of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(1):103-108.

- https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb00121.x
42. Pralong JA, Cartier A. Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(1):1. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0676-3>
  43. Moscato G, Pala G, Barnig C, de Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy.* 2012;67(4):491-501. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02784.x>
  44. Henneberger P, Liang X, Lemièrre C. A comparison of work-exacerbated asthma cases from clinical and epidemiological settings. *Can Respir J.* 2013;20(3):159-164. <https://doi.org/10.1155/2013/495767>
  45. Tarlo SM, Cartier A; Canadian Thoracic Society Asthma Committee. Work-related asthma: A case-based guide. *Can Respir J.* 2009;16(6):e57-e61. <https://doi.org/10.1155/2009/757192>
  46. Tarlo SM, Quirce S. Impact of Identification of Clinical Phenotypes in Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3277-3282. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.003>
  47. Racine G, Castano R, Cartier A, Lemièrre C. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers for Diagnosing Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1371-1377.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.001>
  48. Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Côté J, Hargreave FE, Labrecque M, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):845-850. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-380OC>
  49. Lemièrre C, Boulet LP, Chaboillez S, Forget A, Chiry S, Villeneuve H, et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ?. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):704-710. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.024>
  50. Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(4):645-v. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.07.003>
  51. Lemièrre C, Nguyen S, Sava F, D'Alpaos V, Huaux F, Vandenplas O. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1063-1067. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.017>
  52. Sastre J, Costa C, del Garcia Potro M, Aguado E, Mahillo I, Fernández-Nieto M. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(6):421-427.
  53. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest.* 2009;136(1):155-162. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2338>
  54. Fishwick D. Work aggravated asthma; a review of the recent evidence. *Br Med Bull.* 2014;110(1):77-88. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldu004>
  55. Lemièrre C. Occupational and work-exacerbated asthma: similarities and differences. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(1):43-49. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.1.43>
  56. Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev.* 2012;21(124):125-139. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004711>
  57. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):221-231. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0259-2>
  58. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):6-18. <https://doi.org/10.1111/cea.12858>
  59. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, Beach J, Tarlo SM, Pal TM, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD006308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006308.pub4>
  60. Fernandes AL, Stelmach R, Algranti E. Occupational asthma [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 2:S27-34. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000800006>
  61. Hoy R. Occupational asthma in developing countries requires further research. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):372. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0129>
  62. de Fátima Maçãira E, Algranti E, Medina Coeli Mendonça E, Antônio Bussacos M. Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the Sao Paulo metropolitan area, Brazil. *Occup Environ Med.* 2007;64(7):446-453. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.032094>



# Intervenção Breve para Cessação Tabágica Durante a Gestação

Andre Bertani<sup>1</sup>, Suzana Tanni<sup>1</sup>, Irma Godoy<sup>1</sup>

## AO EDITOR,

A cessação do tabagismo durante a gravidez preserva a vida e reduz danos à saúde da mulher e do feto.<sup>(1)</sup> No Brasil, um estudo realizado entre 2011 e 2012 demonstrou que a prevalência do tabagismo ativo em qualquer momento da gravidez foi de 9,6%.<sup>(2)</sup> Intervenções baseadas em terapias cognitivas comportamentais, associadas a material educacional, são indicadas como uma abordagem de primeira linha para a cessação do tabagismo durante a gestação.<sup>(3)</sup>

O presente estudo tratou-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, paralelo com uma proporção de 1:1 de alocação de 143 gestantes fumantes que realizaram pré-natal em Unidades Básicas de Saúde e na Unidade de Obstetrícia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, SP, Brasil. O objetivo do estudo foi determinar a influência de uma intervenção breve baseada em terapia cognitivo-comportamental customizada, complementada por um vídeo e um manual com conteúdo desenvolvido especificamente para fumantes grávidas, nas taxas de cessação do tabagismo durante a gravidez e após o parto.

Todas as gestantes fumantes que participaram do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, responderam a um questionário e se submeteram a uma sessão de 15 minutos de aconselhamento individualizado padronizado. Além disso, receberam um manual impresso e um DVD contendo um vídeo com conteúdo relacionado ao tabagismo e suas consequências para a gravidez e para o feto/recém-nascido. As participantes foram randomizadas em um grupo de Intervenção (I), onde foram incentivadas a participar de até sete sessões de tratamento individual realizadas no mesmo dia das consultas de pré-natal, ou um grupo Controle (C), sem participação adicional em sessões de tratamento individual. As taxas de abstinência foram avaliadas em cada consulta pré-natal e 40 dias após o parto, e o status tabágico foi confirmado por medições de monóxido de carbono. O grau de dependência à nicotina foi determinado pelo teste de Fargeström,<sup>(4)</sup> e o estágio de motivação das participantes foi analisado através do modelo transteórico de Prochaska e DiClemente.<sup>(5)</sup> O desejo pela nicotina foi avaliado pelo *Brief Questionnaire of Smoking Urges (QSU-Brief)*, validado para uso no Brasil.<sup>(6)</sup> O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (número de referência: 430.718).

O tamanho da amostra foi calculado para identificar uma diferença de 20% na taxa de abstinência entre os grupos, com um poder de 90% e um alfa de 5% para testes de proporção. O tamanho necessário da amostra foi de 117

indivíduos. As associações entre o desfecho primário (tabagismo 40 dias após o parto) e as características das gestantes, adesão, grau de dependência, estágio motivacional, uso de material educativo e classe econômica foram realizadas por regressão logística.

As principais características das participantes estão apresentadas na Tabela 1. As mulheres do grupo Controle eram mais velhas que as do grupo Intervenção (29,5 ± 6,1 anos vs. 24,3 ± 7,2 anos,  $p < 0,001$ ). A maioria das gestantes vivia em união estável (66,9%), possuía apenas o ensino fundamental (57,4%) e pertencia às classes econômicas brasileiras D e C2 (58,1%), sem diferenças entre os grupos. Uma diferença estatisticamente significativa na proporção de tabagismo passivo (69% vs. 36%,  $p < 0,001$ ) e de gestantes no estágio contemplativo (76,7% vs. 32%,  $p < 0,001$ ) foi encontrada no grupo Intervenção em comparação com o grupo Controle. Além disso, uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de cessação do tabagismo foi observada no grupo Intervenção quando comparado ao grupo Controle (55,8% vs. 34%,  $p = 0,026$ ). No modelo de regressão logística, o status 'tabagismo ativo após o parto' foi associado à carga de fumo >10 anos-maço, participação em apenas uma sessão de aconselhamento, exposição ao fumo passivo e o não uso de material educativo. A Idade gestacional também foi incluída no modelo de regressão logística, embora uma diferença significativa não tenha sido encontrada. Porém, ao analisar as diferenças entre medianas, a Idade gestacional foi significativamente diferente entre os grupos (Tabela 1). Nossos resultados mostraram que programas educacionais de pré-natal com conteúdo relacionado aos efeitos do tabagismo durante a gravidez foram eficazes para aumentar a cessação do tabagismo, e tal eficácia aumentou com a intensidade do programa. Os achados de Ferreira-Borges,<sup>(7)</sup> que avaliaram o efeito de uma sessão de aconselhamento de 12 minutos e de uma cartilha contendo informações relacionadas ao tabagismo durante a gravidez, corroboram nossos resultados relacionados à taxa de abstinência, confirmada pelos níveis de monóxido de carbono no ar exalado, que foram de 33% no grupo Intervenção e 8,3% no grupo Controle ( $p = 0,026$ ).<sup>(7)</sup> Outros estudos que avaliaram intervenções durante as consultas pré-natais, relacionadas aos problemas que o tabagismo pode causar na gravidez, compararam as estratégias de cessação com a orientação pré-natal de rotina apenas.<sup>(8,9)</sup> Em estudos prévios, as taxas de cessação do tabagismo confirmadas bioquimicamente variaram entre 35% e 39% nos grupos Intervenção e entre 18,9% e 30% nos grupos Controle.<sup>(8,9)</sup>

A análise de regressão mostrou uma associação positiva entre tabagismo 40 dias após o parto com carga tabágica

1. Departamento de Medicina Interna, Pneumologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP –Universidade Estadual Paulista, Campus Botucatu, Botucatu, São Paulo, Brasil.

**Tabela 1.** Características basais dos grupos estudados.

| Variáveis                               | I<br>77 (60,6) | C<br>50 (39,4) | p      |
|---|----------------|----------------|--------|
| Idade (anos), média ± DP                | 29,5 ± 6,1     | 24,3 ± 7,2     | <0,001 |
| União estável, n (%)                    | 47 (61,0)      | 38 (76,0)      | 0,119  |
| Carga tabágica, cigarros/dia (variação) | 18 (8 - 28)    | 13 (5 - 23)    | 0,263  |
| Alta dependência à nicotina, n (%)      | 43 (56,0)      | 34 (68,0)      | 0,236  |
| Desejo intenso pré-parto, n (%)         | 10 (13,7)      | 29 (58,5)      | 0,007  |
| Desejo intenso pós-parto, n (%)         | 11 (14,2)      | 26 (53,1)      | 0,013  |
| Tentativas prévias de cessação, n (%)   | 38 (49,0)      | 14 (28,0)      | 0,027  |
| Tabagismo passivo, n (%)                | 53 (69,0)      | 18 (36,0)      | <0,001 |
| Estágio contemplativo,* n (%)           | 59 (77,0)      | 16 (32,0)      | <0,001 |
| Idade gestacional (semanas),* n (%)     | 12 (8-16)      | 24 (12-28)     | <0,001 |

I: Grupo Intervenção. C: Grupo Controle. \*Estágio contemplativo e Idade gestacional basais.

>10 anos-maço, exposição ao fumo passivo, o não uso de material educativo e participação em apenas uma sessão de aconselhamento. Um achado importante foi a associação negativa entre tabagismo ativo 40 dias após o parto e um estágio motivacional contemplativo para a cessação, indicando que o reforço do aconselhamento para cessação do tabagismo durante a gravidez traz resultados positivos independentemente do estágio motivacional. Stotts et al. também concluíram que gestantes que estavam contemplativas no início do estudo migraram para o estágio de ação e cessação do tabagismo após o tratamento.<sup>(10)</sup> O tabagismo passivo e o número de cigarros/dia também foram descritos anteriormente como fatores de risco para continuar fumando durante a gestação e após o parto.<sup>(8,10)</sup>

Semelhante aos nossos achados, um estudo comparando um grupo experimental de gestantes que recebeu aconselhamento breve e um vídeo e manual de autoajuda com conteúdo voltado para a cessação do tabagismo com um grupo controle, que recebeu apenas pré-natal de rotina, mostrou uma associação positiva significativa entre adesão à intervenção e abstinência após o seguimento.<sup>(9)</sup> No presente estudo, 81% das gestantes do grupo Intervenção participaram de 4 ou mais sessões. A realização das sessões durante as consultas pré-natais foi provavelmente o elemento-chave para a obtenção desse resultado.

Algumas limitações devem ser consideradas em nosso estudo. A maioria das mulheres incluídas pertencia a um grupo de gestantes de alto risco; entretanto, mesmo em uma amostra com essas características,

a intervenção foi bem-sucedida. Além disso, não foi possível determinar a taxa de abstinência a longo prazo, pois o tabagismo aos 6 e 12 meses não foi avaliado.

Em conclusão, os resultados obtidos em nosso estudo mostraram que a intervenção breve complementada por material educativo teve um efeito positivo nas taxas de abstinência do tabagismo em mulheres grávidas. A inclusão desse modelo de intervenção nas consultas de pré-natal abre a possibilidade do uso de abordagens semelhantes em outros serviços. Nossos resultados reforçam a importância de intervenções mais intensas com maior atenção aqueles expostos a níveis mais elevados de tabagismo, incluindo o fumo passivo. Independentemente do status motivacional e do grau de dependência à nicotina, o aconselhamento e os materiais educacionais foram eficazes nesse grupo de gestantes.

### APOIO FINANCEIRO

Esta pesquisa recebeu apoio financeiro da FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2013/14910-9).

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ALB conduziu todas as entrevistas com as gestantes, as aconselhou, tabulou os dados, e escreveu o manuscrito. SET realizou a análise de regressão. IG supervisionou os procedimentos da pesquisa e revisou a versão final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 2009;(3):CD001055. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001055.pub3>
- Domingues RMSM, Figueiredo VC, Leal MDC. Prevalence of pre-gestational and gestational smoking and factors associated with smoking cessation during pregnancy, Brazil, 2011-2012. *PLoS One.* May 2019;14(5):e0217397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217397>
- Grangé G, Berlin I, Bretelle F, Bertholdt C, Berveiller P, Blanc J et al. Smoking and smoking cessation in pregnancy. Synthesis of a systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* Oct 2020;49(8):101847. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101847>
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* Sep 1991;86(9):1119-27. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- DiClemente CC, Prochaska JO. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. *Addict Behav.* 1982;7(2):133-42. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90038-7](https://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90038-7)
- Araujo RB, Oliveira MS, Mansur MA. Brazilian validation of

- the Questionnaire of Smoking Urges. *Cad Saude Publica*. Oct 2006;22(10):2157-67. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2006001000022>
7. Ferreira-Borges C. Effectiveness of a brief counseling and behavioral intervention for smoking cessation in pregnant women. *Prev Med*. Jul 2005;41(1):295-302. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.11.013>
  8. Valanis B, Lichtenstein E, Mullooly JP, Labuhn K, Brody K, Severson HH et al. Maternal smoking cessation and relapse prevention during health care visits. *Am J Prev Med*. Jan 2001;20(1):1-8. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(00\)00266-x](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(00)00266-x)
  9. de Vries H, Bakker M, Mullen PD, van Breukelen G. The effects of smoking cessation counseling by midwives on Dutch pregnant women and their partners. *Patient Educ Couns*. Oct 2006;63(1-2):177-87. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.10.002>
  10. Stotts AL, DeLaune KA, Schmitz JM, Grabowski J. Impact of a motivational intervention on mechanisms of change in low-income pregnant smokers. *Addict Behav*. Nov 2004;29(8):1649-57. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.02.063>



# Aplicabilidade do teste de avaliação de doença pulmonar obstrutiva crônica como medida de estado de saúde em pacientes com sequelas de tuberculose pulmonar

Diego de Faria Magalhães Torres<sup>1</sup>, Aléxia Carolina Soares do Nascimento<sup>2</sup>, Sara Ferreira Destro<sup>3</sup>, Alexandre Pinto Cardoso<sup>4</sup>, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello<sup>4</sup>

## AO EDITOR,

A tuberculose pulmonar frequentemente resulta em sequelas associadas à obstrução das vias aéreas e/ou limitações funcionais, levando a uma menor tolerância ao exercício e piora no estado de saúde (ES) e, conseqüentemente, na qualidade de vida (QV), principalmente em pacientes tratados por mais de seis meses.<sup>(1)</sup>

Considerada uma das principais causas de morte no mundo, estima-se que a tuberculose tenha afetado 10 milhões de pessoas em 2019, resultando em cerca de 1,2 milhões de mortes, apesar de a incidência acumulada da doença ter caído 9% entre 2015 e 2019. O Brasil estava entre os 30 países com maior número de casos de tuberculose em todo o mundo em 2019.<sup>(2)</sup>

Instrumentos práticos para medir o ES e QV são necessários para avaliar melhora.<sup>(3)</sup> O objetivo deste estudo foi investigar a aplicabilidade do teste de avaliação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (TAD) como instrumento de avaliação do ES de indivíduos com sequelas de tuberculose pulmonar e limitações ao exercício.

Neste estudo transversal e observacional, foram incluídos pacientes com evidências radiológicas de sequelas de tuberculose pulmonar que haviam completado o tratamento e consentido em participar do estudo. Os indivíduos que não quiseram cooperar, que tinham capacidade cognitiva ou intelectual limitada, que eram clinicamente instáveis ou que tinham qualquer lesão musculoesquelética que pudesse afetar sua capacidade física, bem como pacientes com qualquer comorbidade que pudesse causar dispneia, angina ou arritmias graves, foram excluídos do estudo.

As avaliações incluíram: análise de prontuários e entrevista; Raio-x do tórax; exame físico (sinais vitais e antropometria); mini-exame de estado mental (MEEM); a Escala de Borg Modificada (EBM) e a aptidão física, avaliada por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e das pressões respiratória e expiratória máximas (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>, respectivamente). O *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) e o TAD foram usados para avaliar o ES dos participantes.

Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* Sigmasat, versão 3.1 (Systat Software, Inc., Point Richmond, Califórnia, EUA). As diferenças e correlações

foram consideradas estatisticamente significantes quando os valores de p foram < 0,05.

O conselho de revisão interno da instituição aprovou o protocolo do estudo sob a referência CAAE: 10481219.9.0000.5257. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Esta amostra de conveniência foi obtida no banco de dados eletrônico do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Foram contatados 46 indivíduos com sequelas de tuberculose pulmonar em tratamento com esquema medicamentoso padronizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Dentre eles, 16 foram incluídos no estudo, oito dos quais eram mulheres. A média de idade dos indivíduos foi de 49,2 (± 15,2) anos e o índice de massa corporal médio foi de 23,7 (± 4,6) kg/m<sup>2</sup>. Cinco dos participantes eram ex-fumantes, com carga tabágica média de 34,8 anos-maço. O escore médio obtido no MEEM foi de 26 (± 2,3), resultado que viabiliza a aplicação dos instrumentos para avaliação de ES e QV.

As principais queixas dos pacientes foram dispneia (31,2%) e dor torácica (18,7%). Os achados radiológicos mais comuns foram infiltrados intersticiais localizados (50%), baixo volume pulmonar (31,2%) e opacidade nodular (37,5%). Os dados coletados no momento do exame físico, incluindo hemodinâmica, oximetria de pulso e esforço percebido, bem como medidas e valores preditos relacionados à aptidão física, resposta cardiopulmonar, força muscular respiratória e correlação do estado de saúde, estão apresentados na Tabela 1.

Na avaliação física, os resultados dos participantes quanto ao TC6 e ao EBM foram normais, assim como a resposta hemodinâmica.<sup>(4,5)</sup> No entanto, a força dos músculos respiratórios, determinada pela PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>, manteve-se adequada, indicando redução da resistência vascular pulmonar e/ou força muscular periférica dos participantes, sem repercussões negativas na musculatura respiratória.<sup>(6,7)</sup>

O SGRQ é específico para doenças respiratórias. O escore geral serve para avaliar ES e QV, enquanto o questionário é subdividido em domínios relacionados a sintomas, limitação de atividades e impactos sociais e emocionais da doença. De acordo com esse instrumento, a QV, seja geral ou para um domínio individual, é considerada

1. Serviço de Fisioterapia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Programa de Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Programa de Graduação em Medicina, Faculdade Estácio de Sá, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

4. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Tabela 1.** Características do estado físico, funcional e de saúde dos participantes do estudo.

| Parâmetro              | Média e DP basais (% predita) |
|------------------------|-------------------------------|
| PSS                    | 133,8 ± 24,3                  |
| PSD                    | 75,8 ± 12,4                   |
| SpO <sub>2</sub>       | 96,8 ± 1,7                    |
| Frequência Cardíaca    | 82,1 ± 19,1                   |
| EBM                    | 0,8 ± 1,1                     |
| TC6                    | 531 ± 101,1 (84,9)            |
| PI <sub>máx</sub>      | 100 ± 20 (97,4)               |
| PE <sub>máx</sub>      | 94,1 ± 23,4 (89,1)            |
| SGRQ (total)           | 33,6 ± 26,1                   |
| Sintomas               | 38,3 ± 27,1                   |
| Limitação de Atividade | 43,2 ± 27,7                   |
| Impacto                | 29,3 ± 23,2                   |
| TAD                    | 12,7 ± 8,4                    |

DP: desvio padrão; PSS: pressão sanguínea sistólica; PSD: pressão sanguínea diastólica; SpO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; EBM: Escala Borg Modificada; TC6: teste de caminhada de 6 minutos; PI<sub>máx</sub>: pressão inspiratória máxima; PE<sub>máx</sub>: pressão expiratória máxima; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George; TAD: Teste de Avaliação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

prejudicada quando o valor obtido é superior a 10%, enquanto mudanças ≥ 4% após uma intervenção são indicativas de uma alteração significativa na QV.<sup>(8)</sup> Os participantes do presente estudo tiveram um escore geral médio de 33,6 (± 26,1) (sintomas 38,3 ± 27,1; limitação de atividades 43,2 ± 27,7; impactos sociais e emocionais da doença 29,3 ± 23,2).

Desenvolvido e validado em 2009, o TAD tem a vantagem de ser um instrumento curto e simples para avaliar o ES em pacientes com DPOC na prática clínica.<sup>(4)</sup> O instrumento é composto por oito questões de múltipla escolha, com pontuação de 0 a 5. A pontuação final é alcançada pelo somatório dos pontos de cada questão, sendo o impacto da doença classificado da seguinte forma: a) baixo: 6-10; b) médio: 11-20; c) alto: 21-30; e d) muito alto: 31-40 pontos.<sup>(4)</sup> O TAD foi usado anteriormente para avaliar o ES em uma

coorte de indivíduos com história de tuberculose pulmonar associada à hipertensão pulmonar.<sup>(9)</sup> Embora o instrumento ainda não havia sido validado para uso naquela população, o escore médio obtido foi de 14,76 ± 5,88; não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de fumantes e não fumantes (p = 0,25). O valor obtido no presente estudo foi bastante semelhante, com escore geral médio de 12,7 ± 8,4, assim indicando um impacto médio no ES. A correlação dos escores do TAD e do SGRQ foi significativa (p < 0,0001; r = 0,84).

A possibilidade de doença pulmonar preexistente, principalmente em indivíduos expostos ao tabagismo, foi uma limitação do presente estudo, uma vez que as diferenças funcionais entre os participantes não foram avaliadas de acordo com o distúrbio pulmonar predominante (restritivo e/ou obstrutivo). No entanto, os pacientes podem se beneficiar da reabilitação cardiopulmonar individualizada, independentemente do tipo de distúrbio.<sup>(1,10)</sup>

Apesar da limitação quanto ao pequeno tamanho da amostra, é admissível sugerir que o TAD seja tão aplicável quanto o SGRQ para a avaliação do ES em indivíduos com sequelas de tuberculose pulmonar e limitação ao exercício. Entretanto, estudos maiores são necessários para validar a funcionalidade deste instrumento altamente prático.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

DFMT: concepção e planejamento do estudo, interpretação das evidências, escrita e revisão das versões preliminar e final do manuscrito. ACSN: interpretação das evidências, escrita das versões preliminares do manuscrito. SFD: interpretação das evidências, escrita das versões preliminares do manuscrito. APC: concepção e planejamento do estudo, interpretação das evidências, revisão da versão final do manuscrito. FCQM: concepção e planejamento do estudo, interpretação das evidências, revisão da versão final do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol.* Sep-Oct 2016; 42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201600000226>.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 15 October 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>. Accessed on: April, 20, 2021.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* Sep 2009; 34(3): 648-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-17. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
- Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GAR, Hernandes NA, Marinho PEM et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* Nov-Dec 2013; 17(6):556-63. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000122>.
- Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol.* Oct 2002; 28(3):S 155-165. Disponível em: [https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple\\_137\\_45\\_88\\_Pressoes\\_respiratorias\\_estaticas\\_maximas.pdf](https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_137_45_88_Pressoes_respiratorias_estaticas_maximas.pdf)
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function test. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* Jun 1999; 32(6):719-27. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600007>.
- Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD.* Mar 2005; 2(1):75-9. <https://doi.org/10.1081/copd-200050513>
- Bhattacharyya P, Saha D, Bhattacharjee PD, Das SK, Bhattacharyya PP, Dey R. Tuberculosis and pulmonary hypertension: the revelation of a clinical observation. *Lung India.* Mar-Apr 2016; 33(2):135-9. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.177433>.
- Smid DE, Franssen FME, Jonik M, Miravittles M, Casanova C, Cosio BG et al. Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* Dec 2017; 18(12):1097.e11-1097.e24. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.09.003>.



## Bronquiolite obliterante por necrólise epidérmica tóxica - uma condição grave com boa resposta terapêutica

Ana Lucíola Borges Pinheiro Façanha<sup>1,2</sup>, Ricardo Coelho Reis<sup>2</sup>,  
Rita de Cássia Parente Prado<sup>2,3</sup>, Jader Fernandes Façanha<sup>4</sup>,  
Marcelo Alcantara Holanda<sup>2</sup>

### AO EDITOR,

A bronquiolite obliterante (BO) é uma doença rara que pode resultar de um grande número de condições clínicas. A lesão e inflamação das pequenas vias aéreas podem ser causadas por diferentes estímulos, como doenças virais, refluxo gastroesofágico, exposição prolongada a poluentes, doenças autoimunes, pós-transplante de órgãos ou medula óssea e, menos frequentemente, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET).<sup>(1,2)</sup> Clinicamente, a BO é caracterizada por dispneia progressiva e tosse seca, que evoluem de semanas a meses.<sup>(1)</sup> A espirometria pode ser normal ou apresentar um padrão obstrutivo, restritivo ou misto.<sup>(1)</sup> A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax pode mostrar alterações precoces, mesmo com espirometria normal, com áreas hipodensas apresentando calibre vascular reduzido, sugestivo de aprisionamento aéreo.<sup>(1,3)</sup>

SSJ e NET são diferentes espectros de uma mesma doença, diferindo pela extensão do descolamento da pele.<sup>(4)</sup> Esta doença é caracterizada por reações cutâneas graves, com erupções agudas da pele e mucosas que podem afetar o sistema respiratório, levando a edema laríngeo, epiglotite, bronquiolite, pneumonite e, em casos raros, pneumotórax.<sup>(4)</sup> Sequelas pulmonares persistentes associadas a SSJ ou NET são consideradas incomuns, mas quando o envolvimento da mucosa respiratória é extenso, a doença aparece, na maioria dos relatos, como grave, progressiva e com mau prognóstico.<sup>(2,3,5,6)</sup>

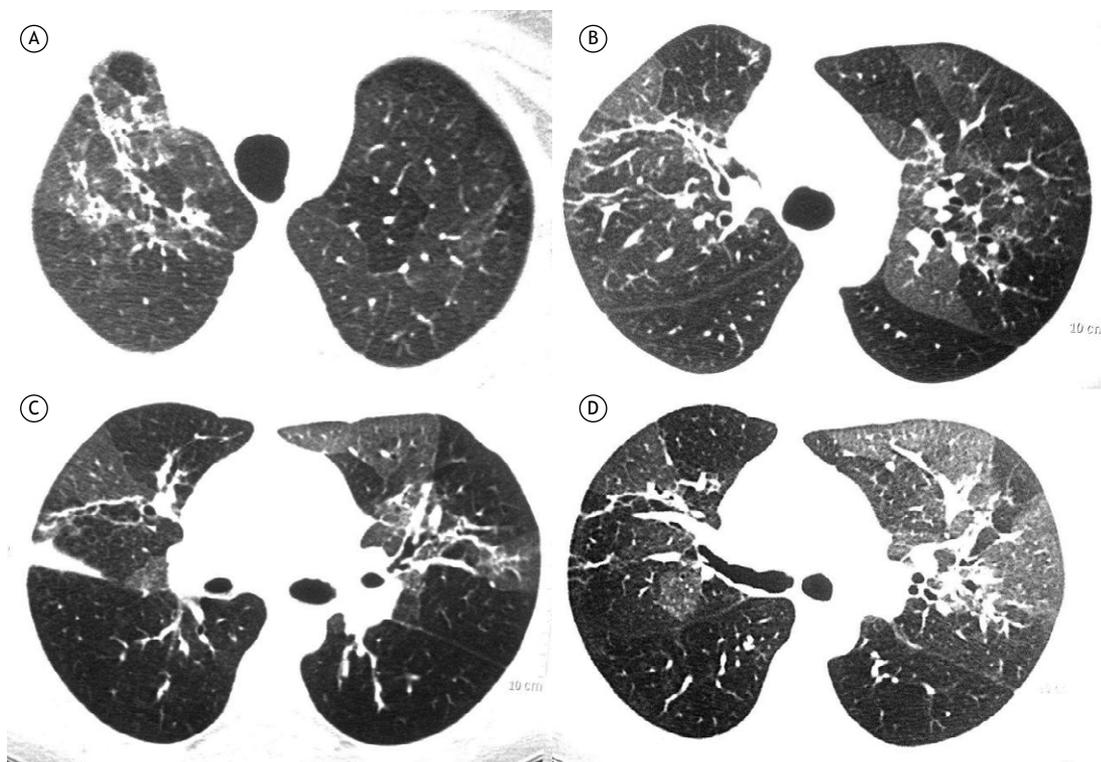
Descrevemos aqui um caso de BO secundária à NET, que apresentou evolução clínica favorável. Este é o primeiro caso relatado em adultos no Brasil, de acordo com pesquisas na base de dados PubMed. A paciente era uma mulher de 32 anos de idade, na época solteira, desempregada, cearense, não tabagista e sem doenças pulmonares prévias. Ela tinha história médica de epilepsia, fazendo uso de fenobarbital há 8 anos. A paciente evoluiu com NET secundária ao uso dessa medicação. Apresentava extenso comprometimento da mucosa oral, vaginal, corneana e respiratória, tendo permanecido em ventilação mecânica na UTI por 45 dias devido a insuficiência respiratória aguda. Na enfermaria do hospital, a paciente persistia com dispneia aos mínimos esforços, sibilância, tosse com expectoração mucoide e dependência de oxigênio. Ela teve alta após 15 dias e foi encaminhada ao Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário

Walter Cantídio. Na consulta, queixava-se de dispneia (m-MRC 3) e referia necessidade de oxigênio noturno e uso de corticoide oral (prednisona 20 mg por dia). Ao exame físico, a paciente exibia estado geral prejudicado; estava orientada, taquidispneica, apresentava amaroze bilateral e ausculta cardíaca normal. A ausculta pulmonar revelou murmúrio vesicular difusamente diminuído, sem ruídos adventícios, e a saturação de oxigênio era de 93% em ar ambiente. A espirometria inicial mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo acentuado, com CVF reduzida (pré-BD VEF1: 0,61 (23,9%), pós-BD VEF1: 0,61 (23,9%), pré-BD CVF: 1,10 (37,4%), pós-BD CVF: 1,05 (35,6%), pré-BD VEF1 / CVF: 55,32%, pós-BD VEF1 / CVF: 57,78%). A radiografia de tórax mostrou hiperinsuflação difusa e pequena condensação focal na base direita. A TCAR de tórax mostrou um padrão de atenuação em mosaico difuso, com extensas áreas de hiperinsuflação regional e discretos infiltrados reticulares associados a uma área em vidro fosco dispersa bilateralmente nos segmentos anteriores, notadamente no pulmão esquerdo (Figura 1). Foi iniciado tratamento com Budesonida / Formoterol inalatório e realizado desmame progressivo dos corticosteroides sistêmicos. A paciente evoluiu com melhora significativa da dispneia e desmame da oxigenoterapia. Ela tem sido acompanhada há 6 anos pelo serviço, com controle dos sintomas (m-MRC 1) e melhora progressiva da função pulmonar, e, na última avaliação, apresentava um VEF1 pré-BD de 930 mL (VEF1 pré-BD: 0,93 (38,4%), VEF1 pós-BD: 0,97 (40,4%), CVF pré-BD: 1,63 (57,8%), CVF pós-BD: 1,64 (58,3%), VEF1 / CVF pré-BD: 57%, VEF1 / CVF pós-BD: 59,4%) e um aumento de 156 metros no teste de caminhada de 6 minutos.

NET é causada por hipersensibilidade a complexos imunes, desencadeada principalmente por drogas, sendo os anticonvulsivantes uma das classes mais envolvidas.<sup>(2,4,5)</sup> Essa reação leva a lesões na epiderme e mucosas, sendo caracterizada como NET quando mais de 30% da epiderme apresenta necrose.<sup>(4,5)</sup> Na NET, as lesões da mucosa são mais comumente vistas nas vias aéreas superiores, mas no caso da BO, uma complicação rara e grave associada a essa síndrome, as lesões da mucosa atingem os bronquíolos terminais.<sup>(4,5)</sup>

No processo de cicatrização dessas lesões, ocorre a produção de fibrina e a invasão tecidual por células inflamatórias, como linfócitos e macrófagos, além da proliferação de miofibroblastos e capilares sanguíneos,

1. AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP), Brasil.  
2. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil.  
3. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.  
4. Universidade de Fortaleza, Fortaleza (CE), Brasil.



**Figura 1.** TCAR realizada dois meses após a internação hospitalar, evidenciando parênquima pulmonar com padrão de atenuação em mosaico difuso, com extensas áreas de hiperinsuflação regional e discretos infiltrados reticulares associados a áreas em vidro fosco dispersas bilateralmente nos segmentos anteriores, notadamente no pulmão esquerdo.

levando à hiperproliferação do tecido de granulação, com deposição de colágeno na submucosa e consequente estreitamento concêntrico progressivo e distorção da luz brônquica, caracterizando inflamação crônica.<sup>(2)</sup>

Como a estrutura da parede brônquica, incluindo a camada muscular lisa e as fibras elásticas, não é destruída e é circundada por tecido fibrótico, o padrão histológico é caracterizado por bronquiolite constritiva, que pode levar à obstrução brônquica parcial ou total, aspectos que determinam a gravidade do quadro.<sup>(2,6)</sup> A presença de envolvimento da cartilagem brônquica também tem sido descrita como fator associado a um pior prognóstico.<sup>(2,6)</sup>

Atualmente, a biópsia está dispensada para o diagnóstico de BO, que se baseia em critérios clínicos e radiológicos, quando há história clínica e história patológica compatível, associada a prova de função pulmonar com padrão obstrutivo fixo e tomografia com padrão de atenuação em mosaico, com atenuação vascular e bronquiectasia central.<sup>(3,5,7)</sup>

Idealmente, o tratamento eficaz da NET evita que essas graves sequelas respiratórias sejam geradas.<sup>(8)</sup> Para isso, é necessário o reconhecimento precoce da síndrome e do agente causador e a imediata interrupção

da exposição ao agente, visto que a doença apresenta evolução rápida.<sup>(4)</sup>

De acordo com a literatura, quando a BO já está instalada, o prognóstico geralmente é desfavorável, com desfecho fatal na maioria dos casos em adultos.<sup>(2,3,5,6,8)</sup> Não há tratamento específico estabelecido para esta doença, com resultados precários baseados em corticoterapia na maioria dos casos.<sup>(3,8)</sup> Diferentemente, no caso relatado, a paciente evoluiu com bom controle dos sintomas respiratórios e melhora da função pulmonar, tornando a terapia inalatória uma opção a ser considerada.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ALBPF: concepção e planejamento do trabalho, redação e revisão das versões preliminares e definitiva, aprovação da versão final. RCR: concepção e planejamento do trabalho, revisão das versões preliminares e definitiva, aprovação da versão final. RCPP: concepção e planejamento do trabalho, aprovação da versão final. JFF: redação e revisão das versões preliminares e definitiva, aprovação da versão final. MAH: revisão das versões preliminares e definitiva, aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

1. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med.* May 2014; 370 (19): 1820-28. <https://doi.org/10.1056/nejmra1204664>.
2. Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, Hatanaka K, Abe H, Homma S. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson Syndrome: a case report.

- histopathological bronchial reconstruction of the whole lung and immunohistochemical study. *Diagn Pathol.* Aug 2013; 8: 134. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-134>.
3. Park H, Ko YB, Kwon HS, Lim CM. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Yonsei Med J.* Mar 2015; 56(2): 578-81. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.2.578>.
  4. Wong A, Malvestiti AA, Hafner MFS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). Sep-Oct 2016; 62(5):468-73. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.468>.
  5. Fielli M, Ceccato A, González A, Villaverde M. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Medicina (B Aires).* 2015; 75 (6): 413-15. Disponível em: <http://www.medicinabuenaosaires.com/PMID/26707668.pdf>.
  6. Tsunoda N, Iwanaga T, Saito T, Kitamura S, Saito K. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Chest.* Jul 1990; 98(1): 243-45. <https://doi.org/10.1378/chest.98.1.243>.
  7. Wang WP, Ni YF, Wei YN, Li XF, Cheng QS, Lu Q. Bronchiolitis obliterans complicating a pneumothorax after Stevens-Johnson syndrome induced by lamotrigine. *J Formos Med Assoc.* Mar 2015; 114(3): 285-89. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.026>.
  8. Yatsunami J, Nakanishi Y, Matsuki H, Wakamatsu K, Takayama K, Kawasaki M et al. Chronic bronchobronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Internal Med.* Aug 1995; 34(8): 772-75. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.772>.



## Uso de sildenafil no período pós-operatório tardio de hérnia diafragmática congênita

Mário Cícero Falcão<sup>1</sup>, Ana Paula Andrade Telles<sup>1</sup>,  
Marcela Ludwig Macedo da Aguiar<sup>1</sup>, Juliana Zoboli Del Bigio<sup>1</sup>

### AO EDITOR,

A hérnia diafragmática congênita (HDC) ocorre em cerca de 1 em cada 3.300 nascimentos vivos. É um defeito congênito do diafragma com herniação das vísceras abdominais para dentro do tórax. O desenvolvimento pulmonar anormal leva à hipoplasia e hipertensão pulmonar, que são as principais determinantes de morbidade e mortalidade para esses pacientes.<sup>(1)</sup>

Entre 2015 e 2019, 83 pacientes com HDC foram internados no Centro de Terapia Intensiva Neonatal-2 (CTIN-2) do Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, Brazil. Destes, 42 (50,6%) tiveram alta hospitalar e foram inscritos em uma clínica especializada de acompanhamento ambulatorial, onde seis pacientes (14,2%) usaram sildenafil. Os demais 36 pacientes apresentavam pressão pulmonar normal e, portanto, não havia indicação para o uso de sildenafil.

O CTIN-2, alinhado com as diretrizes mais atualizadas, utiliza protocolos sistematizados para abordar a HDC.<sup>(1,2)</sup> Este protocolo é multidisciplinar e começa com a internação do recém-nascido logo após o nascimento na sala de cirurgia ou centro obstétrico. Inclui ressuscitação na sala de parto, transferência para o CTIN-2 para monitoramento, assistência ventilatória, acessos venosos arteriais e centrais, tratamento medicamentoso da hipertensão pulmonar, controle de fluido, medidas de conforto e redução de dor.<sup>(3)</sup>

Todas essas medidas visam não apenas estabilizar o recém-nascido para correção cirúrgica do defeito congênito, mas também para permitir uma recuperação adequada no período pós-operatório, aumentando sua sobrevivência. Além disso, esses recém-nascidos são encaminhados para uma clínica especializada de acompanhamento ambulatorial.

As principais características das crianças sob sildenafil após alta hospitalar foram as seguintes: 83,3% eram do gênero masculino, 100% nasceram por cesariana, peso médio ao nascer de 3058.3 ± 306.2 gramas, idade gestacional de 38.3 ± 1.0 semanas, e em relação ao cariótipo, três apresentavam 45XY, um apresentava mosaicismo (46X0/46XY) e duas famílias não concordaram com o teste. Como pode haver uma associação da HDC com trissomia, especialmente 18 e 21, recomenda-se efetuar o cariótipo fetal rotineiramente.<sup>(4)</sup>

Com relação ao tipo de HDC, cinco crianças (83,3%) apresentavam o defeito no lado esquerdo e todas precisavam de um retalho protético durante a cirurgia para reparar o diafragma. Foram encontradas anomalias

congênicas em três (50%) casos diferentes (hipoplasia do istmo aórtico, ventriculomegalia e hidrocefalia).

A Tabela 1 mostra as doses de sildenafil utilizadas, assim como o tempo de uso e a evolução da hipertensão pulmonar medida por ecocardiograma.<sup>(5)</sup>

Segundo o *Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative*,<sup>(1)</sup> o tratamento da hipertensão pulmonar nos casos de HDC consiste em utilizar as seguintes drogas: óxido nítrico inalado - indicado no tratamento da hipertensão pulmonar sem disfunção ventricular esquerda, mas na ausência de resposta clínica e/ou ecocardiograma, seu uso deve ser descontinuado (evidência de nível II); milrinone - droga de escolha no tratamento da hipertensão pulmonar com disfunção cardíaca (evidência de nível I); sildenafil - usado na hipertensão pulmonar refratária ao óxido nítrico e/ou em conjunto com óxido nítrico (evidência de nível II); prostaglandina E - usada para manter o ducto arterioso patente e reduzir a carga direita em recém-nascidos com hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita ou em iminente fechamento do ducto arterioso (evidência de nível II).

Após a fase de instabilidade, as drogas de escolha por via enteral para tratamento da hipertensão pulmonar são o sildenafil e o bosentan.<sup>(6)</sup> Em nosso país, o sildenafil é escolhido ao invés do bosentan por causa dos elevados custos envolvidos.

Após várias controvérsias, o sildenafil foi liberado para controlar a hipertensão pulmonar neonatal nas seguintes condições: como adjuvante para óxido nítrico inalado ou para facilitar o desmame, como tratamento primário da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido quando óxido nítrico não estiver disponível ou for contra-indicado e como primeira opção no tratamento crônico da hipertensão pulmonar na displasia broncopulmonar e HDC.<sup>(7,8,9)</sup>

Em nossa amostra, 14,2% das crianças receberam sildenafil após alta hospitalar (média de 144 dias), com doses entre 2 e 4 mg/kg. Em um estudo similar, Behrsin et al.<sup>(10)</sup> reportaram que 17% das crianças usaram a droga após alta hospitalar em uma dose de 8 mg/kg/dia, com mediana de 342 dias. Isso mostrou uma consistência na dose, mas com um período muito maior de uso do sildenafil, provavelmente devido às comorbidades além da hipertensão pulmonar. Além do mais, a descontinuação do sildenafil foi gradual (0.5 mg/kg/semana) no estudo australiano,<sup>(10)</sup> o que não foi realizado em nossa amostra porque a droga foi descontinuada e não houve efeito rebote na hipertensão pulmonar, mostrando que a descontinuação não era necessária. Nosso protocolo não estabelece um

1. Departamento de Pediatria, Instituto da Criança - ICR - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

**Tabela 1.** Doses variáveis de sildenafil utilizadas e tempo de uso e evolução da hipertensão pulmonar.

| Caso | Dose de sildenafil (g/kg/dose) | Tempo de uso (dias) | PSAP-ecocardiograma na alta hospitalar (mmHg) | PSAP-ecocardiograma na descontinuação do sildenafil |
|------|--------------------------------|---------------------|---|---|
| 1    | 4                              | 71                  | 85  | Ausência de sinais indiretos de HP*                 |
| 2    | 2                              | 124                 | 70  | PASP = 31 mmHg                                      |
| 3    | 2                              | 266                 | 73  | Ausência de sinais indiretos de HP*                 |
| 4    | 2                              | 77                  | 65  | Ausência de sinais indiretos de HP*                 |
| 5    | 2                              | 120                 | 58  | Ausência de sinais indiretos de HP*                 |
| 6    | 2                              | 210                 | 60  | Ausência de sinais indiretos de HP*                 |

PSAP = pressão sistólica arterial pulmonar; HP = hipertensão pulmonar. \*Sinais indiretos de HP no ecocardiograma = dilatação da artéria pulmonar, mudanças na movimentação da válvula pulmonar e padrão da curva da velocidade de fluxo de saída no ventrículo direito.<sup>(5)</sup>

tempo específico para o uso do sildenafil, pois isso depende da reversão da hipertensão pulmonar.

Os efeitos colaterais do sildenafil foram categorizados em gastrointestinais (diarreia, dispepsia), vasculares (epistaxe, ruborização, dor de cabeça) e neurológicos (visão anormal, hiperatividade, insônia, mialgia, piroxia),<sup>(2)</sup> mas tais eventos não foram observados nos registros médicos acerca do uso do sildenafil.

Concluindo, a prescrição de sildenafil para controle da hipertensão pulmonar foi eficaz e não mostrou nenhum efeito colateral. Vale citar que vários desses efeitos

colaterais são subjetivos (dispepsia, dor de cabeça, hiperatividade, visão anormal, mialgia, piroxia) e difíceis de avaliar e/ou medir em lactentes jovens, pois podem passar despercebidos na visita de acompanhamento. Assim, nessas crianças, deve-se perguntar sobre todos os efeitos colaterais acima e relatar a respeito para que uma ação apropriada seja tomada.

Vale salientar que este é o primeiro relato brasileiro descrevendo o uso ambulatorial do sildenafil para tratamento de hipertensão pulmonar em crianças com HDC corrigida.

## REFERÊNCIAS

- Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2018;190(4):E103-12. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170206>
- Siehr SL, McCarthy EK, Ogawa MT, Feinstein JA. Reported sildenafil side effects in pediatric pulmonary hypertension patients. *Front Pediatr*. 2015;(3):12. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00012>
- Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence-based practice committee. *J Pediatr Surg*. 2015;50(11):1958-70. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.09.010>
- Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(4):415-429. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04625-z>
- Rivera IR, Moisés VA. Estimativa da pressão arterial pulmonar pela ecocardiografia nas cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar. *Rev Bras Ecocardiografia*. 2002;15(2):11-20.
- Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(20):2551-2569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.575>
- Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):160-73. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.12.004>
- Gien J, Kinsella JP. Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2016;36(Suppl 2):S28-31. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.46>
- Keller RL. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vasodilators. *Clin Perinatol*. 2016;43(1):187-202. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.013>
- Behrsin J, Cheung M, Patel N. Sildenafil weaning after discharge in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(8):1844-7. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0725-1>



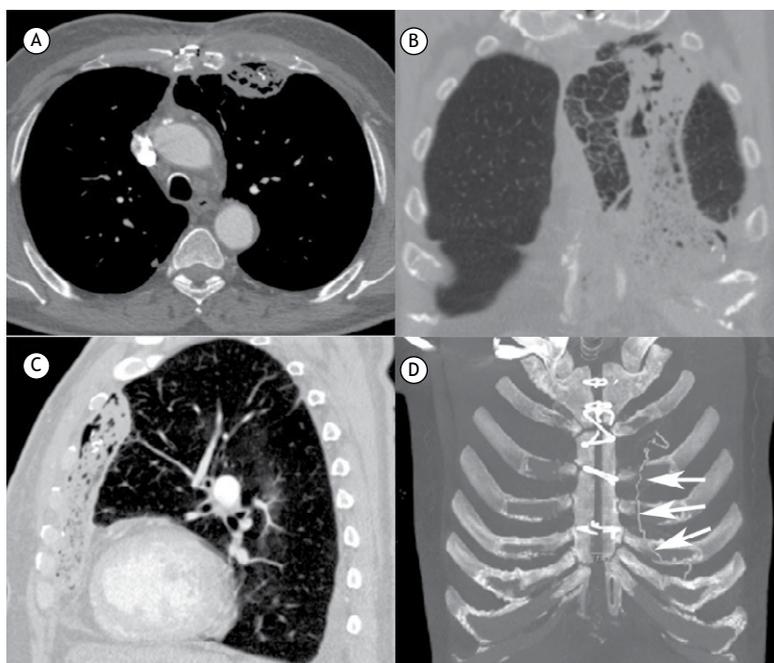
## Textiloma torácico com localização atípica

Antônio Carlos Portugal Gomes<sup>1</sup>, Gláucia Zanetti<sup>2</sup>, Edson Marchiori<sup>2</sup>

Um homem de 68 anos de idade deu entrada no pronto-socorro apresentando tosse e dor torácica de início 3 dias antes. O paciente negava febre ou outros sintomas e tinha história de cirurgia cardíaca com revascularização do miocárdio 1 mês antes. O exame físico e os achados laboratoriais eram normais. A tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou uma massa heterogênea alongada contendo bolhas de gás e densidades metálicas na região paramediastinal anterior do hemitórax esquerdo (Figura 1), sugestiva de esponja cirúrgica retida. A exploração cirúrgica revelou uma esponja de gaze cirúrgica bem encapsulada no hemitórax esquerdo. A recuperação pós-operatória do

paciente transcorreu sem intercorrências. Após 2 anos, o paciente permanece assintomático.

Textiloma (também conhecido como gossypiboma) é o termo usado para descrever uma massa no corpo composta de uma esponja ou outro material cirúrgico retido cercado por reação de corpo estranho. É uma complicação rara após cirurgia torácica. A TC é o método de imagem mais eficaz para a detecção de um textiloma intratorácico retido. Embora alguns casos sejam clinicamente silenciosos e descobertos apenas no exame radiológico de rotina, os textilomas podem ter consequências médicas graves, incluindo infecção e formação de abscesso. O tratamento cirúrgico é indicado em quase todos os casos.<sup>(1,2)</sup>



**Figura 1.** Imagem de tomografia computadorizada contrastada de tórax no plano axial (A) mostrando uma massa oval heterogênea contendo bolhas de gás e densidades metálicas na região anterior do hemitórax esquerdo, sugerindo origem extrapulmonar. Imagens reformatadas coronal (B) e sagital (C) demonstrando que a massa era alongada, projetando-se na porção anterior do hemitórax esquerdo, na topografia paramediastinal, e em íntimo contato com a superfície pleural. Note o “espessamento de septos interlobulares no” parênquima pulmonar entre a massa e o mediastino. Imagem reformatada coronal com projeção de intensidade máxima (D) mostrando um objeto linear denso e irregular no hemitórax esquerdo, compatível com filamentos radiopacos (setas). Note também os sinais de esternotomia.

### REFERÊNCIAS

1. Nobre LF, Marchiori E, May F, Carrão AD, Zanetti G, Machado DM. Thoracic textilomas after myocardial revascularisation: typical CT findings. *Br J Radiol.* Jan 2010;83(985):4–7. <https://doi.org/10.1259/bjr/68800282>.
2. Karabulut N, Herek D, Kiroğlu Y. CT features of intrathoracic gossypiboma (textiloma). *Diagn Interv Radiol.* Jun 2011;17(2):122–4. <https://doi.org/10.4261/1305-3825.dir.3120-09.0>.

1. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.  
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.



## Linfadenopatia após vacina para COVID-19: primeiro relato no Brasil

Joshua Araújo Viana<sup>1,2</sup>, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca<sup>1,2</sup>,  
Márcio Valente Yamada Sawamura<sup>1,2</sup>

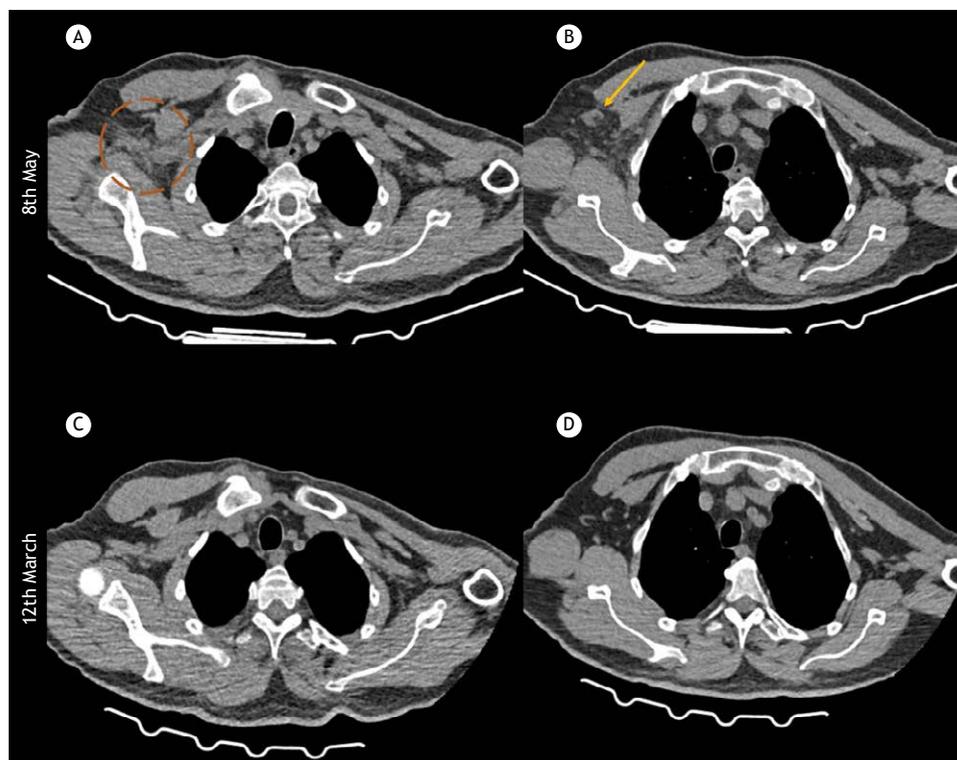
Um homem de 50 anos de idade com déficit neurológico prévio apresentou febre, desconforto axilar no membro superior direito e episódio convulsivo 24 horas após a aplicação da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 no braço direito. Ele foi submetido a tomografia computadorizada de tórax (Figuras 1. A e B) no mesmo dia, que evidenciou uma densificação de gordura axilar associada a linfonodomegalia.

A linfadenopatia foi um dos efeitos adversos mais frequentes relatados após a vacinação com as vacinas Pfizer-BioNTech e Moderna para COVID-19, e seus achados de imagem são bem descritos.<sup>(1-3)</sup>

A comunidade médica brasileira pode ter pouca familiaridade com esses achados, uma vez que a

vacina Pfizer foi introduzida no país apenas no início de maio.

Tais achados podem ser preocupantes se forem mal interpretados como suspeitos, principalmente em pacientes oncológicos.<sup>(1-3)</sup> Os médicos devem estar cientes da possibilidade de ocorrência da linfadenopatia e questionar os pacientes sobre sua vacinação recente. Em alguns casos, como o paciente em questão (Figuras 1. C e D), comparações com outros exames de imagem recentes podem auxiliar na distinção de linfonodos axilares metastáticos ou reativos. Além disso, estudos recentes reforçam que a linfadenopatia é mais comumente descrita no mesmo lado em que a vacina foi aplicada, fato que pode ser uma pista para o diagnóstico.<sup>(1-3)</sup>



**Figura 1.** A e B - TC axial horas após a vacina, mostrando linfonodos aumentados (seta) associados a uma densificação regional de gordura (círculo) na região axilar ipsilateral do local da injeção; C e D - TC anterior do mesmo paciente, aproximadamente 60 dias antes da vacinação, mostrando pequenos linfonodos axilares com hilo gorduroso preservado.

### REFERÊNCIAS

1. Özütemiz C, Krystosek LA, Church AL, Chauhan A, Ellermann JM, Domingo-Musibay E et al. Lymphadenopathy in COVID-19 Vaccine Recipients: Diagnostic Dilemma in Oncology Patients. *Radiology*. Jul 2021; 300(1):E296-E300. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210275>.
2. Eshet Y, Tau N, Alhoubani Y, Kanana N, Domachevsky L, Eifer M. Prevalence of Increased FDG PET/CT Axillary Lymph Node Uptake Beyond 6 Weeks after mRNA COVID-19 Vaccination. *Radiology*. 27 Apr 2021;210886. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210886>.
3. Becker AS, Perez-Johnston R, Chikarmane SA, Chen MM, El Homsi M, Feigin KN et al. Multidisciplinary Recommendations Regarding Post-Vaccine Adenopathy and Radiologic Imaging: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 24 Feb 2021; 210436. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210436>.

1. Instituto de Radiologia - InRad - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.  
2. Instituto do Coração - InCor - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.



# Evolução temporal da capacidade de exercício em pacientes em recuperação de pneumonia associada à COVID-19. Resposta dos autores

Elisabetta Zampogna<sup>1</sup>, Nicolino Ambrosino<sup>2</sup>, Giovanni Battista Migliori<sup>3</sup>, Dina Visca<sup>1,4</sup>

*"Eu venho enterrar César, não louvá-lo."*

William Shakespeare. Júlio César, Ato 3, Cena 2

A fase inicial da pandemia de COVID-19 forçou os sistemas de saúde a realizar mudanças organizacionais contínuas, muitas vezes mais empíricas do que baseadas em evidências.<sup>(1)</sup> Além disso, os profissionais de reabilitação tiveram que revisar os programas em um ambiente que acabara de mudar: espaços, equipamentos e recursos não podiam ser utilizados como no passado; os profissionais não podiam usar suas "roupas" habituais, mas tinham que usar equipamentos de proteção individual.<sup>(2)</sup> Esse foi um processo que exigiu tempo e uma sólida base científica para garantir o tratamento adequado.

A pandemia está relacionada a um aumento de publicações de "última hora" e retrospectivas com alto índice de retratações.<sup>(3)</sup> No entanto, não podíamos esperar por estudos prospectivos randomizados controlados e bem desenhados antes de iniciar as intervenções na prática clínica diária. Portanto, acreditamos que, apesar de todas as limitações inerentes aos estudos observacionais, não controlados ou retrospectivos, a comunidade científica tinha que responder às questões emergentes impostas pela pandemia, incluindo aquelas no campo da reabilitação, para que se fizesse uso dos dados disponíveis em tempo hábil.

Por isso, agradecemos o editorial de Borghi-Silva et al.<sup>(4)</sup>, que mostraram interesse em nosso estudo<sup>(5)</sup> e fizeram críticas construtivas, com a maioria das quais concordamos. Estávamos e estamos bem cientes das limitações inevitáveis desse<sup>(5)</sup> e de outros estudos<sup>(6)</sup> publicados por nosso grupo sobre o tema e não incomodaremos os leitores na tentativa de "defender" nosso trabalho.

No entanto, ficamos felizes em fornecer algumas respostas e comentários. Comparando os pacientes internados submetidos à reabilitação com aqueles que receberam alta, o primeiro grupo apresentou menor distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) em % dos valores previstos [mediana = 65%

(IIQ: 58-82) vs. 98 (IIQ: 74-109);  $p = 0,0007$ ], maior dessaturação de oxigênio ( $p < 0,0001$ ) e menor pontuação na *Short Physical Performance Battery* ( $p = 0,03$ ), sem outras diferenças (dados não publicados). Os pacientes submetidos à reabilitação podem ter experimentado uma recuperação funcional mais rápida/melhor, embora todos os indivíduos inscritos que apresentaram DTC6 < 75% do previsto tenham melhorado, mesmo aqueles não submetidos à reabilitação.

Achamos muito interessante a questão levantada por Borghi-Silva et al.<sup>(4)</sup> sobre a melhor forma de avaliar o desempenho físico, além da medida utilizada em nosso estudo (DTC6).<sup>(5)</sup> Recentemente, revisamos os tipos de medidas utilizadas para a avaliação do desempenho físico em sobreviventes da COVID-19.<sup>(6)</sup> Constatamos que uma grande variedade de testes tem sido utilizada, o que dificulta as comparações entre os estudos. Todas essas medidas mostram comprometimento do desempenho físico nesses pacientes. No entanto, a qualidade da maioria dos estudos foi considerada baixa ou regular.<sup>(6)</sup> Portanto, concordamos quanto à necessidade de padronização de uma bateria comum de avaliações para melhorar a caracterização das limitações funcionais dos pacientes.

Outra questão discutida no editorial<sup>(4)</sup> e em nosso estudo<sup>(5)</sup> foi a necessidade de acompanhamento rigoroso desses pacientes. Além de apresentarem comprometimento da função pulmonar, eles podem exibir comprometimento do desempenho físico seis meses após a infecção.

Em conclusão, agradecemos novamente a Borghi-Silva et al.<sup>(4)</sup> os comentários estimulantes, abordando pelo menos duas questões importantes na era da COVID-19: a necessidade de metodologia rigorosa na pesquisa científica (análise e relato de dados mesmo em condições emergenciais) e a atenção que os clínicos devem prestar às limitações funcionais em longo prazo associadas à COVID-19 (e às medidas para avaliá-las).

*"Coisas para as quais não há remédio não devem ser contempladas: o que está feito está feito."*

William Shakespeare. Macbeth, Ato 3, Cena 2

## REFERÊNCIAS

1. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology*. 2020;26(4):213-220. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.013>

1. Divisione di Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
2. Divisione di Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Montescano, Italia.
3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
4. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Malattie Respiratorie, Università degli Studi dell'Insubria, Varese/Como, Italia.

2. Ippolito M, Vitale F, Accurso G, Iozzo P, Gregoretti C, Giarratano A, et al. Medical masks and Respirators for the Protection of Healthcare Workers from SARS-CoV-2 and other viruses. *Pulmonology*. 2020;26(4):204-212. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.009>
3. Boschiero MN, Carvalho TA, Marson FAL. Retraction in the era of COVID-19 and its influence on evidence-based medicine: is science in jeopardy?. *Pulmonology*. 2021;27(2):97-106. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.011>
4. Borghi-Silva A, Krishna AG, Garcia-Araújo AS. Importance of functional capacity assessment and physical exercise during and after hospitalization in COVID-19 patients: revisiting pulmonary rehabilitation. *J Bras Pneumol*. 2021;47(4):e20210277.
5. Zampogna E, Ambrosino N, Saderi L, Sotgiu G, Bottini P, Pignatti P, et al. Time course of exercise capacity in patients recovering from COVID-19-associated pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2021;47(4):e20210076. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210076>
6. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review [published online ahead of print, 2021 Jun 24]. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00125-2. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.005>



**O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3756**, 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](http://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/sgp](http://www.jornaldepneumologia.com.br/sgp). 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>.

nprov.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, Hertzell 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](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)  
(Assistente Editorial - Luana Campos)



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

## Novo Fator de Impacto



[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

