



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

**Volume 49, Número 5**  
setembro | outubro  
2023

## DESTAQUE

**Efeitos da temperatura  
do ar no risco de morte  
por DPOC**

**Aplicativos de saúde  
móvel para a  
autogestão de doenças  
pulmonares crônicas**

**Síndrome de Lady  
Windermere**



# 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 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 de 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 incluíam 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. 49, n. 5, setembro/outubro 2023**

#### EDITORA-CHEFE

**Marcia Margaret Menezes Pizzichini** - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

#### VICE-EDITOR

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

#### EDITORES ASSOCIADOS

**André Prato Schimidt** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS | **Área:** Terapia intensiva/ Ventilação mecânica

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

**Carlos Gustavo Verrastro** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Imagem

**Danilo 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

**Edson Marchiori** - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** Imagem

**Fernanda Carvalho de Queiroz Mello** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose

**Gilberto Castro Junior** - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo - SP | **Área:** Oncologia

**Giovanni Battista Migliori** - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care

and Research Institute, Tradate, Italy | **Área:** Tuberculose

**Ian Pavord** - Respiratory Medicine - University of Oxford | **Área:** Asma

**Jaqueline Sonoe Ota Arakaki** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Circulação Pulmonar/ Hipertensão Pulmonar

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

**Leonardo Araújo Pinto** - Pontifícia Universidade Católica do Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Pneumopatia

**Paul Jones** - Respiratory Medicine at St George's, University of London | **Área:** DPOC

**Paulo Manuel Pêgo Fernandes** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia Torácica

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

**Regina Maria de Carvalho-Pinto** - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP | **Área:** Asma/Outras Doenças Respiratórias Crônicas

**Rodrigo Silva Cavallazzi** - Respiratory Medicine at St George's, University of London University of Louisville - Kentucky

- USA | **Área:** UTI e Infecções Respiratórias.

**Rosemeri Maurici da Silva** - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Infecções e Bronquiectasias

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

**Suzana Erico Tanni** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Epidemiologia

**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 Luíza Godoy Fernandes** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

**Antonio Segorbe Luis** - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

**Brent Winston** - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

**Carlos M. Luna** - Hospital de Clinicas, 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 - Canada

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

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

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

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

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

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

**Ilma Aparecida Paschoal** - Universidade de Campinas, Campinas - SP

**C. Isabela Silva Müller** - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canada

**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 Dolhnikoff** - 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 - Canada

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

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

**Paul Noble** - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

**Renato Sotto Mayor** - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

**Rik Gosselink** - University Hospitals Leuven - Bélgica

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

**Rubin 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 2023-2024):

**Presidente:** Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ

**Presidente Eleito (biênio 2025/2026):** Ricardo Amorim Corrêa - MG

**Secretário-geral:** Ricardo Luiz de Melo - DF

**Diretor de Defesa e Exercício Profissional:** Octávio Messeder - BA

**Diretora Financeiro:** Maria Enedina Claudino Aquino Scuarcialupi - PB

**Diretora de Assuntos Científicos:** Valeria Maria Augusto - MG

**Diretor de Ensino:** Clystenes Odyr Soares Silva - SP

**Diretor de Comunicação:** Waldo Luis Leite Dias de Mattos - RS

**Editora-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Marcia Margaret Menezes Pizzichin - SC

### CONSELHO FISCAL (Biênio 2023-2024)

**Efetivos:** Elie FISS - SP, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF,

Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

**Membros Suplentes:** Marcelo Tadday Rodrigues - RS, Carlos Alberto de Assis Viegas - DF, Fabio José Fabricio de Souza - SC

### COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

**Departamento Cirurgia Torácica:** Artur Gomes Neto - AL

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

**Departamento Endoscopia Respiratória:** Luis Renato Alves - SP

**Departamento Função Pulmonar:** André Luis Pereira de Albuquerque - SP

**Departamento Imagem:** Danny Warszawiak - PR

**Departamento Patologia Pulmonar:** Alexandre Todorovic Fabro - SP

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

### COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

**Comissão Asma Brônquica:** Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano - SP

**Comissão Câncer de Pulmão:** Gustavo Faischew Prado - SP

**Comissão Circulação Pulmonar:** Veronica Moreira Amado - DF

**Comissão DPOC:** Luiz Fernando Ferreira Pereira - MG

**Comissão Doença Pulmonar Avançada e Doenças Raras:** Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

**Comissão Doenças Intersticiais:** Karin Mueller Storrer - PR

**Comissão de Doenças Resp. Amb. e Ocupacionais:** Eduardo Algranti - SP

**Comissão de Epidemiologia e Pesquisa:** Suzana Erico Tanni Minamotos - SP

**Comissão Fibrose Cística:** Samia Zahi Rached - SP

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

**Comissão Pleura:** Philippe de Figueiredo Braga Colares - SP

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

**Comissão Terapia Intensiva:** Arthur Oswaldo de Abreu - RJ

**Comissão Tuberculose:** Denise Rossato Silva - RS

### 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.

**Gerente 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)

**Tamanho:** 18 × 26,5 cm

### APOIO:



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência, Tecnologia  
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 5, setembro/outubro 2023

## EDITORIAL

### Bronquiectasia idiopática. Sobre o que estamos falando?

Jose Daniel Gómez-Olivas, Grace Oscullo, Miguel Ángel Martínez-García

### Questionários e escores de risco: como transformar projetos de pesquisa em ferramentas para a vida prática

Frederico Leon Arrabal Fernandes

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

### Hipertensão pulmonar

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

### Doze dicas para gerenciar um projeto de pesquisa – conselhos para o jovem pesquisador

Flavia Fonseca Fernandes, Juliana Carvalho Ferreira, Cecília Maria Patino

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

### Uso do laboratório de função pulmonar para auxiliar no manejo de doenças: doença pulmonar intersticial

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

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

### Manejo da bronquiolite e da sibilância recorrente em pré-escolares

Eduardo da Costa Herter, Luiza Fernandes Xavier, Paula Barros de Barros, Sofia Prates da Cunha de Azevedo, Magali Santos Lumertz, Leonardo Araujo Pinto

## ARTIGO ORIGINAL

### COVID-19

#### Acompanhamento de um ano de crianças hospitalizadas com COVID-19: estudo prospectivo de coorte

Caroline Jacoby Schmidt, Giovana Morin Casassola, Guilherme Hoff Affeldt, Debora Sana Morais, Letícia Krás Borges Alvarenga, Cristina Miller, Bruna Ziegler

### DISTÚRBIOS DO SONO

#### Parâmetros do sono em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica: estudo de caso-controle

Rafaela Boaventura Martins, Lia Rita Azeredo Bittencourt, André Bezerra Botelho, Ana Carolina Lima Resende, Paula Silva Gomes, Sergio Tufik, Simone Lobo Krupok Matias, Maria Raquel Soares, Carlos Alberto de Castro Pereira

### DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### Desempenho de escores de risco em pacientes com exacerbações agudas da DPOC

Lídia Gomes, Samuel Pereira, Bernardo Sousa-Pinto, Cidália Rodrigues

#### Efeitos da temperatura do ar no risco de morte por DPOC nas principais microrregiões do Brasil: um estudo de séries temporais

Igor Magaton Ribas, João Pedro Medeiros Gomes, Pedro Augusto Rosa Valadares, Lucas Santos Jardim, Mário Círio Nogueira, Cássia de Castro Martins Ferreira, William Cossich Marcial de Farias, Letícia de Castro Martins Ferreira

Sumário



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

**Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 49, n. 5, setembro/outubro 2023**

## **FUNÇÃO PULMONAR**

### **Alterações da função pulmonar em adolescentes com transtornos relacionados ao uso de substâncias: estudo exploratório**

Daniela Benvenuti Kaiber, João Henrique Chrusciel, Maiara Martins, Bernardo Mattos, Miguel Gomes, Luis Eduardo Wearick-Silva, Márcio Vinícius Fagundes Donadio, Frederico Friedrich, Marcus Herbert Jones, Thiago Wendt Viola

## **TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES**

### **Linfócitos e citocinas séricas: valor diagnóstico e influência no estado imunológico de pacientes com tuberculose pulmonar**

Zhiqiang Ma, Shenghao Li, Yuan Liu, Caixin Li, Xiaoyan Wang, Xingrui Tang, Rui Dong, Shitai Zheng, Lin Wang

## **ARTIGO DE REVISÃO**

### **Doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva**

Carlos A C Pereira, Soraya Cordero, Ana Carolina Resende

## **REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

### **Aplicativos de saúde móvel projetados para a autogestão de doenças pulmonares crônicas em crianças e adolescentes: revisão sistemática de mapeamento**

Vaia Sapouna, Pavlos Kitixis, Elpiniki Petrou, Theano Michailidou, Panagiotis Dalamarinis, Eleni Kortianou

## **CARTAS AO EDITOR**

### **Insights iniciais sobre doenças associadas ao vaping na Colômbia: evidências para ação**

Jeadran Malagón-Rojas, Yesith Toloza, Alvaro J. Idrovo, Jürg Niederbacher-Velazquez

### **Resseção de nódulo em vidro fosco no lobo médio direito por meio de cirurgia toracoscópica assistida por robô**

Fabio Eiti Nishibe Minamoto, Guilherme Falleiros Mendes, José Ribas Milanez de Campos, Rodrigo Gobbo Garcia, Ricardo Mingarini Terra

### **Percepção familiar sobre um programa de telessaúde para pessoas com fibrose cística durante a pandemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil**

Adriana V B Faiçal, Edna L Souza, Regina Terse-Ramos

### **Desfechos da hipertensão pulmonar durante a pandemia de COVID-19 no Brasil**

Ana Paula S Oliveira, Amanda T Campoy, Rudolf K F Oliveira, Jaquelina S Ota-Arakaki, Eloara V M Ferreira

## **IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**

### **Síndrome de Lady Windermere**

David Silva Gomes, João Cravo

### **Desvendando a grande imitadora: um caso raro de sarcoidose**

Mariana Argel, Carla Antônio, Jorge Vale

Sumário



## Bronquiectasia idiopática. Sobre o que estamos falando?

Jose Daniel Gómez-Olivas<sup>1</sup>, Grace Oscullo<sup>1</sup>, Miguel Ángel Martínez-García<sup>1,2</sup>

A origem das bronquiectasias é marcada por uma condição fisiopatológica subjacente necessária: a existência de inflamação na parede brônquica. Na maioria dos pacientes, consiste em inflamação mista com predomínio de neutrófilos, embora também haja aumento do número de eosinófilos e células mononucleares em alguns indivíduos.<sup>(1,2)</sup> Essa inflamação tem várias origens, embora na maioria dos casos seja causada por uma infecção brônquica por microrganismos patogênicos (geralmente bactérias e micobactérias)<sup>(3,4)</sup> ou pela reação inflamatória da parede brônquica à doença de base (intra ou extrapulmonar) responsável pela bronquiectasia<sup>(1)</sup> ou em um período de exacerbação.<sup>(5)</sup> Às vezes, porém, a origem dessa inflamação é desconhecida. Seja como for, produtos pró-inflamatórios (especialmente proteases e elastases) derivados tanto das próprias células imunes (especialmente neutrófilos) quanto de microrganismos patogênicos são as causas derradeiras do dano das vias aéreas e de imagens típicas de dilatação do lúmen com espessamento da parede brônquica na TC.<sup>(4,2)</sup> É importante considerar que o diagnóstico de bronquiectasias exige que esse substrato fisiopatológico inflamatório seja acompanhado de repercussão clínica no paciente, geralmente na forma de tosse crônica com expectoração, às vezes com componente purulento, e exacerbações de um perfil infeccioso.<sup>(5,6)</sup>

Uma das peculiaridades das bronquiectasias é sua grande heterogeneidade clínica, determinada principalmente por dezenas de possíveis etiologias, tanto locais quanto sistêmicas. Todas as diretrizes nacionais e internacionais sobre bronquiectasias recomendam um estudo etiológico exaustivo, principalmente para diagnosticar etiologias potencialmente tratáveis. No entanto, apesar da realização de múltiplos testes, algumas das causas de bronquiectasias ainda não têm sido identificadas de forma confiável, dando origem ao que tem sido chamado de "bronquiectasias idiopáticas".<sup>(1)</sup>

Não existe uma definição precisa de bronquiectasia idiopática. Embora do ponto de vista teórico se refira à falta de qualquer etiologia específica, na maioria dos casos se deve ao desconhecimento da causa existente ou a uma análise etiológica incompleta. A porcentagem de bronquiectasias idiopáticas varia enormemente nos diferentes registros do mundo. Assim, nos dados recentemente publicados do registro europeu de bronquiectasias<sup>(7)</sup> compreendendo quase 17.000 pacientes de 28 países, o percentual geral de bronquiectasias idiopáticas foi de 38,1%, semelhante aos observados nos registros sul-coreano e australiano (41% e 32,5%, respectivamente).<sup>(8,9)</sup> Porém, quando analisados separadamente, os percentuais de diversos

países europeus que contribuíram com dados para o registro europeu<sup>(7)</sup> variam enormemente, de quase 60% na Polônia a menos de 10% na Croácia, Eslovênia, Bulgária e Macedônia do Norte. De um modo geral, a porcentagem de bronquiectasias idiopáticas foi maior no sul da Europa (36,3%) e no Reino Unido (44,5%) do que no noroeste da Europa (28,8%) e no centro-leste europeu (26,4%).<sup>(7)</sup>

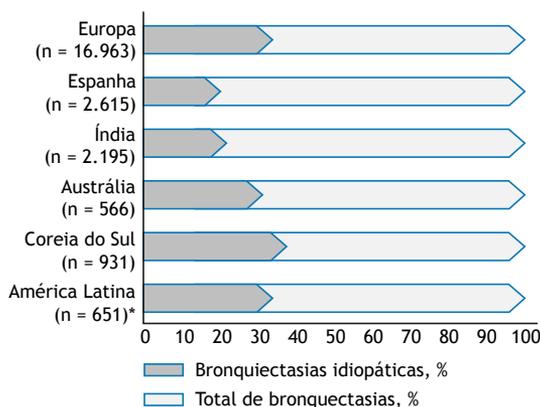
Paradoxalmente, alguns países com menos recursos de saúde, como a Índia<sup>(10)</sup> e alguns países da América Latina,<sup>(11)</sup> apresentam percentuais substancialmente menores de bronquiectasias idiopáticas (22,4% e 26%, respectivamente). Por fim, um terceiro padrão pode ser observado na China, com percentual relativo muito alto de bronquiectasias idiopáticas (66% em Shangong e 46% em Guantzu).<sup>(12,13)</sup>

Quais seriam as causas dessa enorme heterogeneidade nas porcentagens de bronquiectasias idiopáticas? A explicação pode ser multifatorial. Por um lado, como já foi referido, não existe uma definição clara de bronquiectasia idiopática, ou seja, não existe um acordo sobre os testes etiológicos necessários a serem realizados antes de se considerar a bronquiectasia como idiopática devido às variações substanciais na definição usada por diferentes países. Por outro lado, é possível que existam fatores capazes de causar bronquiectasias que geralmente não são passíveis de testes etiológicos, como refluxo gastroesofágico e imunodeficiências leves de longa duração (por exemplo, déficit quantitativo ou funcional de subclasses de IgG).

Um dilema interessante é por que países como a Índia<sup>(10)</sup> ou algumas áreas da América do Sul,<sup>(11)</sup> sem diretrizes específicas de bronquiectasia, apresentam uma porcentagem significativamente menor de bronquiectasias idiopáticas do que outros países com maiores recursos de saúde. Isso provavelmente pode ser explicado pelo fato de que a bronquiectasia idiopática é medida em porcentagem e que, nesses países, predomina claramente a bronquiectasia pós-infecciosa (incluindo pós-tuberculose). Algo semelhante pode ser deduzido dos dados do registro europeu,<sup>(7)</sup> em que os países com menos de 10% de bronquiectasias idiopáticas são os que apresentam maior percentual de bronquiectasias pós-infecciosas. No entanto, é importante pensar que as bronquiectasias pós-infecciosas (principalmente quando atribuíveis a infecções na infância) geralmente são diagnosticadas por um processo de eliminação, o que pode levar a uma subestimação do percentual de formas idiopáticas. Talvez esse problema seja menos perceptível nas bronquiectasias pós-tuberculose, pois

1. Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

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



**Figura 1.** Porcentagens relativas das bronquiectasias idiopáticas. Com base em registros nacionais e internacionais publicados e grandes bancos de dados de bronquiectasias. \*Cinco séries incluídas: três do Brasil (n = 474; variação de bronquiectasias idiopáticas: 25,3-44,7%), uma da Argentina (n = 108; 34,2% de bronquiectasias idiopáticas) e uma do Chile (n = 69; 59% de bronquiectasias idiopáticas).

suas características habituais (tuberculose pulmonar prévia e bronquiectasia no local do infiltrado pulmonar, predominantemente nos lobos superiores, juntamente com áreas cavernosas) tendem a ocasionar menos erros diagnósticos. Essa circunstância poderia explicar o baixo índice de bronquiectasias idiopáticas encontradas em países como a Índia<sup>(10)</sup> e vários países latino-americanos<sup>(11)</sup> e europeus.<sup>(7)</sup>

Quanto à evolução temporal do percentual de bronquiectasias idiopáticas, quase não existem dados na literatura. Só na Espanha se pode observar uma redução significativa da porcentagem desse tipo de bronquiectasias desde o início do século XXI até aos

dias de hoje (de 24,2% para 18,2%), talvez porque a Espanha tenha regulamentações sobre bronquiectasias por mais de 15 anos, incluindo uma mais recente (de 2018) com algoritmos claros para a realização de testes de diagnóstico a fim de evitar o termo “idiopático” o máximo possível. A Espanha também coleta dados de registros de pacientes há 20 anos. No entanto, tendo em vista o aumento das bronquiectasias pós-infecciosas, de 30% no primeiro registro espanhol (2002-2011) para 40% no segundo (2015-2019),<sup>(14,15)</sup> não se pode descartar o fato de que algumas bronquiectasias idiopáticas possam ter sido erroneamente atribuídas a bronquiectasias pós-infecciosas.

Em suma, é importante reconhecer que o termo “bronquiectasias idiopáticas” não significa, na maioria das vezes, bronquiectasias sem etiologia, mas sim uma etiologia de origem desconhecida — na maioria das vezes derivada da falta de realização de exames necessários para determinar causas conhecidas. É absolutamente essencial, a esse respeito, pelo menos descartar causas potencialmente tratáveis, bem como chegar a um consenso internacional que defina claramente exames gerais e específicos a serem realizados antes que as bronquiectasias possam ser consideradas idiopáticas.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este trabalho.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0042-3>
- Long MB, Chalmers JD. Treating Neutrophilic Inflammation in Airway Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(6):463-465. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.11.003>
- Aogáin MM, Jaggi TK, Chotirmall SH. The Airway Microbiome: Present and Future Applications. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):8-10. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.003>
- Solarat B, Perea L, Faner R, de La Rosa D, Martínez-García MÁ, Sibila O. Pathophysiology of Chronic Bronchial Infection in Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(2):101-108. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.09.004>
- Scioscia G, Alcaraz-Serrano V, Méndez R, Gabarrús A, Fernández-Barat L, Menéndez R, et al. A. Factors Associated With One-Year Mortality in Hospitalised Patients With Exacerbated Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(11):773-775. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.04.008>
- Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):298-306. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00277-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00277-0)
- Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. 2023;11(7):637-649. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00093-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00093-0)
- Yu I, Yong SJ, Lee WY, Kim SH, Lee H, Na JO, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis and its relating factors in patients with bronchiectasis: findings from KMBARC registry. *Korean J Intern Med*. 2022;37(5):1002-1010. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.070>
- Visser SK, Bye PTP, Fox GJ, Burr LD, Chang AB, Holmes-Liew CL, et al. Australian adults with bronchiectasis: The first report from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respir Med*. 2019;155:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.016>
- Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swamakar R, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2019 Dec;7(12):e1621]. *Lancet Glob Health*. 2019;7(9):e1269-e1279. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30445-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30445-0)
- Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Maíz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275-284. <https://doi.org/10.2147/COPD.S121943>
- Qi Q, Wang W, Li T, Zhang Y, Li Y. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. *Respirology*. 2015;20(6):917-924. <https://doi.org/10.1111/resp.12574>
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Li HM, et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. *Respirology*. 2015;20(5):739-748. <https://doi.org/10.1111/resp.12528>
- Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MA, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):366-374. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>
- Martinez-Garcia MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Maíz L, García Clemente M, et al. RIBRON: The Spanish Online Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):28-35. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.11.010>



## Questionários e escores de risco: como transformar projetos de pesquisa em ferramentas para a vida prática

Frederico Leon Arrabal Fernandes<sup>1</sup>

A DPOC é uma condição heterogênea, progressiva e potencialmente grave. Sua complexidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes demandam abordagens multidisciplinares e estratégias de manejo eficazes. Frequentemente vemos publicados e validados para a língua portuguesa questionários e escores de risco que se propõem a quantificar diversos aspectos da DPOC.

A diversidade de questionários disponíveis para a DPOC reflete a complexidade da doença e a necessidade de abordar suas diferentes facetas: desde questionários que abordam sintomas (como a escala *modified Medical Research Council*,<sup>(1)</sup> assim como o escore *COPD Assessment Test*,<sup>(2)</sup> hoje incorporados na classificação da doença pelo documento da GOLD),<sup>(3)</sup> os que abordam atividades de vida diária,<sup>(4,5)</sup> os que são recomendados para avaliar o impacto da doença e o estado de saúde do paciente,<sup>(6,7)</sup> até questionários que investigam a qualidade de vida.<sup>(8,9)</sup> Escores de risco também são diversos na DPOC: existem escores para rastreamento,<sup>(10)</sup> assim como para prever o risco de se desenvolver DPOC<sup>(11)</sup> e de mortalidade ou complicações na exacerbação aguda da DPOC (EA-DPOC). A variedade de instrumentos disponíveis é enorme, e uma rápida pesquisa bibliográfica mostra o quanto da ciência voltada para a DPOC consiste na elaboração, tradução e adaptação de questionários.

Isso não é por acaso. A elaboração e validação de questionários têm se mostrado uma oportunidade valiosa para o ensino de metodologia de pesquisa e para a formação de alunos de pós-graduação. O desenvolvimento dessas ferramentas exige entendimento da doença, bem como competências em estatística e psicometria. Assim, o processo de criação de questionários não apenas contribui para o avanço da pesquisa na área, mas também enriquece a formação acadêmica e científica de futuros pesquisadores.<sup>(12)</sup>

No entanto, é importante ressaltar que a DPOC é uma doença multifacetada, com diversas dimensões a serem consideradas durante a avaliação clínica. Sintomas respiratórios, comorbidades, aderência ao tratamento e uso adequado de dispositivos inalatórios são apenas algumas das áreas críticas que requerem atenção durante uma consulta. Muitos questionários disponíveis são extensos e complexos, o que pode dificultar o seu uso na prática clínica real. Numa avaliação de um paciente com EA-DPOC é impraticável o uso de vários escores ou mesmo de apenas um de longa aplicação.

Nesse sentido, ao desenvolver um questionário ou um escore de risco para uso na DPOC, os pesquisadores devem ter em mente a sua aplicabilidade em um cenário clínico. É fundamental que essas ferramentas sejam projetadas

de forma a fornecer informações relevantes para apoiar a tomada de decisões médicas como hospitalização, necessidade de ventilação não invasiva ou de monitorização em terapia intensiva.

Os dados coletados por meio dos questionários devem ser capazes de agregar valor à conduta médica no monitoramento da evolução da doença e na avaliação da eficácia do tratamento. Mais do que isso, devem ser objetivos, de fácil entendimento e aplicação e de fácil consulta dos resultados.<sup>(12)</sup>

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, um estudo teve como objetivo avaliar o desempenho de quatro diferentes escores de risco na previsão de desfechos durante e após hospitalização por EA-DPOC.<sup>(13)</sup> Esse estudo retrospectivo incluiu 119 pacientes admitidos com EA-DPOC, e diversos desfechos foram avaliados. Os escores *National Early Warning Score* (NEWS<sub>88-92%</sub> e NEWS2) mostraram-se úteis para certos desfechos como hospitalização prolongada e uso de ventilação não invasiva, mas não foram tão eficazes quanto os escores *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation* (DECAF e DECAF modificado) na previsão de mortalidade. O uso do NEWS<sub>88-92%</sub> levou a uma redução de 8,9% na indicação de avaliação médica urgente em relação ao questionário NEWS2. Apesar do fato que o estudo foi unicêntrico e com um número pequeno de indivíduos para uma conclusão definitiva, ele apontou para a superioridade do NEWS<sub>88-92%</sub> nesse contexto.<sup>(13)</sup>

Não surpreende, no entanto, que o estudo tenha demonstrado que cada questionário teve melhor desempenho na avaliação do resultado específico para o qual fora projetado. Os escores NEWS são utilizados para reconhecer o risco de deterioração clínica durante a internação. Já os escores DECAF são utilizados para estimar a mortalidade em EA-DPOC. Essa descoberta está alinhada com o conhecimento existente na área e reforça a importância do uso de ferramentas apropriadas para fins específicos.

Em resumo, questionários e escores de risco têm um papel crucial na pesquisa e no manejo clínico da DPOC. No entanto, sua utilização eficaz requer um equilíbrio entre a abordagem abrangente da doença e a praticidade na aplicação desses no dia a dia. Ao continuar desenvolvendo e aprimorando essas ferramentas, os pesquisadores e profissionais de saúde devem concentrar-se em contribuir significativamente para o avanço no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes com DPOC, e não apenas utilizá-las como projetos para a formação acadêmica de novos pesquisadores.

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

## REFERÊNCIAS

1. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
2. Flores MP, Arcuri JF, Carvalho da Silva MM, Pires Di Lorenzo VA. Validity of the Brazilian version of the COPD assessment test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2021;15(3):358-364. <https://doi.org/10.1111/crj.13308>
3. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
4. Tavares Ldos A, Barreto Neto J, Jardim JR, Souza GM, Hlatky MA, Nascimento OA. Cross-cultural adaptation and assessment of reproducibility of the Duke Activity Status Index for COPD patients in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):684-691. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000600002>
5. Carpes MF, Mayer AF, Simon KM, Jardim JR, Garrod R. The Brazilian Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living scale for use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(3):143-151. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008000300004>
6. Zhou Z, Zhou A, Zhao Y, Chen P. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. *Respirology.* 2017;22(2):251-262. <https://doi.org/10.1111/resp.12970>
7. Silva PN, Jardim JR, Costa e Souza GM, Hyland ME, Nascimento OA. Cultural adaptation and reproducibility of the Breathing Problems Questionnaire for use in patients with COPD in Brazil [published correction appears in *J Bras Pneumol.* 2012 Jul-Aug;38(4):538]. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):339-345. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000300009>
8. Moreira GL, Pitta F, Ramos D, Nascimento CS, Barzon D, Kovelis D, et al. Portuguese-language version of the Chronic Respiratory Questionnaire: a validity and reproducibility study. *J Bras Pneumol.* 2009;35(8):737-744. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000800004>
9. Camelier A, Rosa FW, Salim C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Using the Saint George's Respiratory Questionnaire to evaluate quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validating a new version for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2006;32(2):114-122. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132006000200006>
10. Calverley PM, Nurdyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD.* 2005;2(2):225-232. <https://doi.org/10.1081/COPD-57594>
11. Haroon S, Adab P, Riley RD, Marshall T, Lancashire R, Jordan RE. Predicting risk of COPD in primary care: development and validation of a clinical risk score. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2(1):e000060. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000060>
12. Jones TL, Baxter MA, Khanduja V. A quick guide to survey research. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(1):5-7. <https://doi.org/10.1308/003588413X13511609956372>
13. Gomes L, Pereira S, Sousa-Pinto B, Rodrigues C. Performance of risk scores in patients with acute exacerbations of COPD. *J Bras Pneumol.* 2023;49(5):e20230032. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230032>



## Hipertensão pulmonar

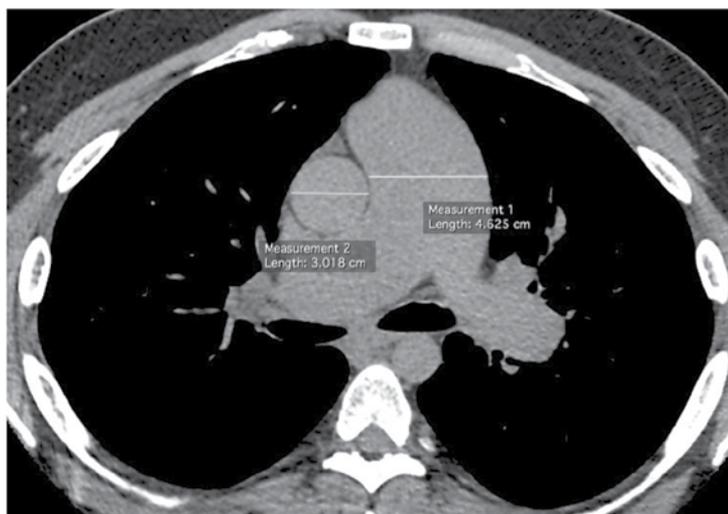
Edson Marchiori<sup>1</sup>, Bruno Hochhegger<sup>2</sup>, Gláucia Zanetti<sup>1</sup>

Homem, 29 anos, queixando-se de dispneia aos esforços e síncope. Tinha diagnóstico prévio de hipertensão pulmonar (HP) idiopática há 7 anos. A TC mostrou marcada dilatação do tronco da artéria pulmonar (Figura 1).

A HP é uma doença progressiva das artérias pulmonares, caracterizada por remodelamento acentuado da vascularização pulmonar e aumento progressivo da pressão vascular pulmonar, com hipertrofia e remodelamento do ventrículo direito. Ela é definida quando a pressão média da artéria pulmonar é maior que 20 mmHg em repouso, com consequente aumento da resistência vascular pulmonar. Pode ser idiopática ou surgir no contexto de outras condições clínicas. O diagnóstico e o planejamento terapêutico são feitos por critérios clínicos e hemodinâmicos, testes de função pulmonar, e achados radiológicos e histológicos, em geral em centros de referência especializados. O quadro clínico é inespecífico, podendo haver dispneia, limitação para atividades diárias, dor precordial e torácica, tonturas, cianose e hemoptise, entre outros achados. Morte em geral resulta de falência ventricular direita. Quanto à classificação, vale ressaltar que a HP tem como subgrupo a hipertensão arterial pulmonar. Nesse subgrupo encontra-se a forma idiopática.<sup>(1,2)</sup>

Os sinais clássicos de HP nos exames de imagem podem ser divididos em três categorias: vasculares, cardíacos e parenquimatosos. O principal achado vascular é a dilatação do tronco da artéria pulmonar, que deve ser medido no plano axial, ao nível da sua bifurcação, e ortogonal ao seu eixo longo. O diâmetro, quando igual ou maior que 29 mm, deve ser considerado anormal. Também a relação entre os diâmetros da artéria pulmonar e da aorta deve ser considerada, devendo ser medidos no mesmo plano que o sinal anterior. O diâmetro da artéria pulmonar não deve ser maior que o da aorta ascendente. Deve ser considerado, contudo, que a dilatação da artéria pulmonar principal pode se desenvolver em pacientes com fibrose pulmonar na ausência de HP. Outros sinais vasculares são a relação de diâmetro entre artérias e brônquios > 1, observada em três ou quatro lobos pulmonares, e dilatação (hipertrofia) de artérias brônquicas. Sinais cardíacos são hipertrofia ou dilatação de cavidades direitas, com consequente inversão do septo interventricular. Sinais parenquimatosos são o surgimento do padrão de atenuação em mosaico e a presença de nódulos centrolobulares em vidro fosco.<sup>(1,2)</sup>

Extensa pesquisa clínica, laboratorial e hemodinâmica não definiu a causa específica para a HP deste paciente, sendo então classificada como forma idiopática.



**Figura 1.** TC do tórax em plano axial, com janela para mediastino, mostrando aumento do diâmetro da artéria pulmonar (46 mm — normal até 29 mm). Observar também que esse diâmetro é maior que o diâmetro da aorta medido no mesmo plano (30 mm).

### REFERÊNCIAS

1. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2361-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>
2. Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, Yevenes Aravena S, Javidan-Nejad C, Bhalla S. Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis. *Radiographics.* 2018;38(2):357-373. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170046>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
2. University of Florida, Gainesville (FL) USA.



# Doze dicas para gerenciar um projeto de pesquisa — conselhos para o jovem pesquisador

Flavia Fonseca Fernandes<sup>1,2,3</sup> , Juliana Carvalho Ferreira<sup>1,4</sup> ,  
Cecilia Maria Patino<sup>1,5</sup> 

## CENÁRIO ILUSTRATIVO

Durante o curso ATS-ALAT MECOR 2023, realizado recentemente no Panamá, um grupo de médicos da América Latina em início de carreira compartilharam suas experiências na condução de pesquisas em seus países de origem. Eles expressaram entusiasmo por se envolverem em estudos de pesquisa, mas estavam ansiosos com a perspectiva de realizar com sucesso atividades clínicas e de pesquisa. Em busca de orientação, criaram um grupo para troca de experiências e, inspirados no livro de Hulley et al.,<sup>(1)</sup> desenvolveram o seguinte guia:

## GUIA PARA INICIANTES EM GERENCIAMENTO DE PROJETOS DE PESQUISA: 12 DICAS ESSENCIAIS

1. Escolha um tópico familiar: comece selecionando um tópico que você goste e sobre o qual tenha conhecimento. Isso fará com que seu projeto de pesquisa seja mais prazeroso, e é provável que seu projeto alcance alta qualidade. Também permitirá que você reconheça lacunas de conhecimento com mais facilidade. Certifique-se de realizar uma revisão abrangente da literatura disponível, identificando artigos de alta qualidade que possam ser referências para seu projeto e manuscrito final.
2. Encontre um mentor, não apenas um orientador ou supervisor: procure um mentor que tenha experiência em mentoria, compartilhe seu interesse no tema, tenha disponibilidade para se reunir regularmente e possa orientá-lo de forma eficaz.



**Figura 1.** Dicas para o gerenciamento de projetos de pesquisa: escolha um tema conhecido, encontre um mentor e uma equipe, conheça sua instituição e seu comitê de ética, planeje sua pesquisa, faça um cronograma razoável, consulte um estatístico e divulgue os resultados.

3. Entenda sua instituição: identifique quais recursos estão disponíveis em seu departamento ou explore alternativas como bancos de dados públicos e colaborações com outros grupos de pesquisa.
4. Planeje sua pesquisa: desenvolva um protocolo de pesquisa factível que descreva a pergunta do estudo e a sua hipótese, o desenho do estudo, a população do estudo, a intervenção ou exposição e os resultados esperados. Escreva o plano de pesquisa seguindo as diretrizes da sua instituição. Seja razoável!
5. Desenvolva um plano de análise estatística abrangente: certifique-se de que você compreende o desenho do estudo, as variáveis e os testes estatísticos e processos apropriados. Sempre que possível, consulte e trabalhe com um estatístico antes da coleta de dados e durante todo o estudo.
6. Faça da ética uma prioridade: certifique-se de que seu projeto aborde aspectos éticos, incluindo riscos, benefícios e conformidade com diretrizes de pesquisa.
7. Consulte o Comitê de Ética em Pesquisa: converse com o Comitê de Ética ou Comitê Científico de sua instituição para entender suas necessidades e receber orientações valiosas. Alguns oferecem consultas gratuitas que podem economizar muito tempo desperdiçado com idas e vindas do projeto.
8. Crie um manual de procedimentos: desenvolva um manual de procedimentos que descreva, detalhadamente, como a pesquisa será conduzida, procedimentos de coleta de dados e processos de armazenamento de dados. Teste os formulários de coleta de dados para garantir que sejam apropriados para o estudo.
9. Defina um cronograma realista: certifique-se de criar um cronograma que considere atrasos inesperados e que a duração de cada etapa seja viável em seu ambiente. A pesquisa muitas vezes encontra obstáculos imprevistos.
10. Garanta a uniformidade da coleta de dados: treine sua equipe de coleta de dados com um procedimento padronizado para garantir a consistência.
11. Espere o inesperado: mantenha o foco quando surgirem situações imprevistas ou atrasos durante o planejamento e execução. Isso é comum em pesquisas. Fique calmo e siga em frente.
12. Divulgue os resultados da pesquisa: o trabalho está apenas pela metade após a coleta dos dados. A etapa final é documentar suas descobertas para uma apresentação oral, um pôster em conferências ou manuscrito original para publicação.

## REFERÊNCIA

1. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing clinical research. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Serviço de Pneumologia, Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal, Brasília, Brasil.
3. Unidade de Pneumologia, Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.



# Uso do laboratório de função pulmonar para auxiliar no manejo de doenças: doença pulmonar intersticial

José Alberto Neder<sup>1</sup>, Danilo Cortozi Berton<sup>2</sup>, Denis E O'Donnell<sup>1</sup>

## CONTEXTO

A doença pulmonar intersticial (DPI) abrange um grupo grande e heterogêneo de distúrbios parenquimatosos difusos que estão tipicamente associados à baixa complacência pulmonar e à troca gasosa comprometida. Uma avaliação abrangente da função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares “estáticos”, DLco,

oxigenação) é recomendada na avaliação inicial e no acompanhamento de todos os pacientes com suspeita ou confirmação de DPI.<sup>(1)</sup>

## VISÃO GERAL

Uma mulher de 78 anos e nunca fumante relatou história de tosse seca há 12 anos, tratada sem sucesso

Avaliando disfunção em repouso	Avaliando disfunção no exercício	Revelando evidências de ou fatores de risco para progressão da doença
<ul style="list-style-type: none"><li>A espirometria pode sugerir um distúrbio ventilatório restritivo: ↓ CVF mais ↔ ou ↑ VEF<sub>1</sub>/CVF</li><li>↑ fluxos expiratórios médios podem desvendar restrição incipiente/leve</li><li>↓ CPT confirma restrição; no entanto, ↓ CRF e ↓ VR podem coexistir com CPT ainda preservada</li><li>CV(F) pode estar preservada apesar de fibrose extensa se CPT e VD diminuïrem em conjunto</li><li>Embora todos os volumes pulmonares “estáticos” sejam tipicamente reduzidos, o VR pode estar relativamente preservado, resultando em VR/CPT elevada (“restrição complexa”)</li><li>DLco pode estar reduzida mesmo quando os volumes pulmonares ainda estão dentro dos limites normais</li><li>Uma DLco gravemente reduzida (&lt; 40%) e uma CI baixa são fortes preditores de dispneia incapacitante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>TC6 é útil para quantificar o comprometimento funcional e a gravidade da hipoxemia ao esforço</li><li>A interpretação longitudinal das alterações na distância do TC6 deve considerar cuidadosamente fatores de confusão conhecidos, por exemplo, fluxos de O<sub>2</sub>, auxiliares de caminhada, variações no peso corporal, lócus de limitação dos sintomas</li><li>O monitoramento contínuo da SpO<sub>2</sub> pode fornecer uma métrica melhor da carga geral da hipoxemia por esforço do que a SpO<sub>2</sub> ao final do exercício</li><li>O TCPE pode ser útil na identificação de ventilação excessiva para a demanda metabólica e restrições mecânicas em pacientes com dispneia “desproporcional”</li><li>O TECP baseado em ciclismo, no entanto, geralmente subestima a gravidade da hipoxemia por esforço em comparação com a caminhada (esteira)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Declínio absoluto da CVF ≥ 5% pred dentro de 1 ano (por exemplo, de 50% para 45% pred)</li><li>Declínio absoluto na DLco corrigida para Hb ≥ 10% pred dentro de 1 ano</li><li>Qualquer forma de fibrose pulmonar com um dos seguintes critérios nos últimos 2 anos deve ser considerada para encaminhamento para transplante pulmonar: declínio relativo na CVF ≥ 10% (por exemplo, de 60% para 54% pred); declínio relativo na DLco ≥ 15%; declínio relativo na CVF ≥ 5% em combinação com piora dos sintomas respiratórios ou progressão radiográfica</li><li>Outros critérios para encaminhamento para transplante pulmonar incluem: CVF &lt; 80% pred, DLco &lt; 40% pred ou aumento das necessidades suplementares de O<sub>2</sub> em repouso/exercício</li></ul>
		<b>Identificando fatores prognósticos em repouso e no exercício</b> <ul style="list-style-type: none"><li>A avaliação das alterações ao longo do tempo (6-12 meses) geralmente fornece informações prognósticas mais precisas do que apenas os valores basais</li><li>CVF e DLco permanecem consistentemente em diferentes índices multidimensionais para prever a mortalidade na FPI, por exemplo, o índice GAP (variáveis de gênero, idade e fisiologia)</li><li>Declínio absoluto na CVF &gt; 10% pred, embora declínios menores (5-10% pred) também tenham sido associados a pior prognóstico na FPI</li><li>Baixa distância percorrida (&lt; 207-350 m) e dessaturação durante o TC6</li><li>Baixo pico de <math>\dot{V}O_2</math> (&lt; 61% pred ou ≤ 13,8 mL/kg/min) e alto <math>\dot{V}E/\dot{V}co_2</math> nadir (&gt; 34 L/L) durante o TECP</li></ul>
<b>Ressalvas e armadilhas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>A maior parte das evidências deriva de estudos com pacientes com FPI</li><li>O valor dos TFP no diagnóstico diferencial de DPIs é limitado, embora a FPI esteja tipicamente associada a hipoxemia mais grave do que outras DPIs prevalentes, como a sarcoidose e a maioria das doenças do tecido conjuntivo-DPI</li><li>A obstrução, isoladamente ou combinada com restrição, pode ser observada em algumas DPIs, por exemplo, linfangioleiomiomatose, pneumonia eosinofílica crônica, pneumonite de hipersensibilidade, sarcoidose e doença do tecido conjuntivo-DPI</li><li>↓ DLco (corrigida para hemoglobina) na presença de volumes pulmonares normais ou quase normais deve levantar a suspeita de doença vascular pulmonar ou fibrose pulmonar combinada e enfisema em indivíduos com histórico de tabagismo</li></ul>	

**Figura 1.** Principais anormalidades fisiológicas em pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) que explicam as queixas clínicas e representam fatores de risco para desfechos clínicos desfavoráveis. Algumas advertências e limitações dos testes de função pulmonar (TFP) neste contexto são descritas na parte inferior. CRF: capacidade residual funcional; CI: capacidade inspiratória; TC6: teste de caminhada de seis minutos; TCPE: teste de exercício cardiopulmonar; pred: previsto; Hb: hemoglobina;  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio;  $\dot{V}E$ : ventilação; e  $\dot{V}co_2$ : produção de dióxido de carbono.

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

como secundária à doença do refluxo gastroesofágico. Queixava-se também de dispneia progressiva (mMRC = 2) nos últimos meses. O exame físico revelou crepitações finas do tipo velcro nos campos pulmonares inferiores. A espirometria revelou VEF<sub>1</sub> e CVF normais com relação VEF<sub>1</sub>/CVF acima do normal (113% do valor previsto); por outro lado, a CPT, o VR e a DL<sub>co</sub> estavam todos reduzidos (67%, 57% e 43% do previsto, respectivamente). A TCAR de tórax indicou pneumonia intersticial usual "provável". Neste contexto, a fibrose pulmonar idiopática foi diagnosticada após exclusão cuidadosa de outras condições associadas à pneumonia intersticial usual.

Os testes de função pulmonar (TFP) podem fornecer informações auxiliares para o diagnóstico de DPI, sendo fundamentais para avaliar a gravidade e a progressão da doença e auxiliar nas escolhas de tratamento (Figura 1). Os achados espirométricos típicos de CVF reduzida com relação VEF<sub>1</sub>/CVF normal ou aumentada podem não estar presentes nos estágios iniciais da doença. Como esse padrão nem sempre está relacionado à restrição, geralmente é necessária a confirmação com medidas de volumes pulmonares (isto é, CPT < limite inferior do normal).<sup>(2)</sup> Um erro comum é a suposição de que uma CVF preservada exclui a restrição: uma fração considerável dos pacientes com DPI precoce/leve — como no presente caso — apresenta CPT baixa, mas CV(F) preservada, desde que o VR diminua em conjunto com a CPT.<sup>(3)</sup> Não raramente, na doença leve, a CVF ainda está preservada, mas os fluxos expiratórios médios são supranormais, indicando aumento da retração elástica pulmonar. Apesar dos valores espirométricos dentro da normalidade e da CPT normal a levemente reduzida, pacientes com fibrose leve geralmente apresentam transferência de gases comprometida em repouso (DL<sub>co</sub> baixa), levando a uma

ventilação excessiva à demanda metabólica durante o teste de exercício cardiopulmonar.<sup>(4)</sup> Menores CVF e DL<sub>co</sub> basais e dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos são preditores conhecidos de baixa sobrevida.<sup>(1)</sup> Dados recentes indicam que uma DL<sub>co</sub> gravemente reduzida (< 40% do previsto) sinaliza múltiplos mecanismos interconectados (hipoxemia, baixo fornecimento de O<sub>2</sub>, anormalidades hemodinâmicas, maiores restrições mecânicas) que conjuntamente conspiram para diminuir a tolerância ao exercício nesses pacientes.<sup>(5)</sup> Medições repetidas de CVF e DL<sub>co</sub> devem ser usadas em conjunto com a carga de sintomas respiratórios e exames de imagem do tórax para estabelecer se há ou não progressão da doença (Figura 1).

## MENSAGEM CLÍNICA

TFP "completos" (ou seja, não apenas espirometria) associados ao teste de caminhada de seis minutos e, em casos selecionados, ao teste de exercício cardiopulmonar, são importantes para o manejo da DPI em todo o espectro de gravidade da doença. A avaliação longitudinal com o paciente servindo como controle de si mesmo é fundamental, prestando especial atenção à CV(F) em associação com DL<sub>co</sub> e hipoxemia aos esforços.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

Todos os autores contribuíram para a conceituação, redação, revisão e edição.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
2. Neder JA, O'Donnell DE, Berton DC. Practical challenges of diagnosing obstruction in the presence of restriction. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5): e20190318. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190318>
3. Neder JA. Functional respiratory assessment: some key misconceptions and their clinical implications. *Thorax*. 2021;76(7):644-646. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215287>
4. Smyth RM, Neder JA, James MD, Vincent SG, Milne KM, Marillier M, et al. Physiological underpinnings of exertional dyspnoea in mild fibrosing interstitial lung disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023;312:104041. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2023.104041>
5. Smyth RM, James MD, Vincent SG, Milne KM, Marillier M, Domnik NJ, et al. Systemic Determinants of Exercise Intolerance in Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease and Severely Impaired DL<sub>co</sub>. [published online ahead of print, 2023 Aug 29]. *Respir Care*. 2023;respcare.11147. <https://doi.org/10.4187/respcare.11147>



# Manejo da bronquiolite e da sibilância recorrente em pré-escolares

Eduardo da Costa Herter<sup>1</sup>, Luiza Fernandes Xavier<sup>1</sup>,  
Paula Barros de Barros<sup>1</sup>, Sofia Prates da Cunha de Azevedo<sup>1</sup>,  
Magali Santos Lumertz<sup>1,2</sup>, Leonardo Araujo Pinto<sup>1,2</sup>

A sibilância é muito comum durante os anos pré-escolares, com quase 50% das crianças apresentando pelo menos um episódio de sibilância. A sibilância pré-escolar deve ser considerada um termo genérico para doenças ou fenótipos distintos. Apesar de muitos esforços, há uma grande lacuna no conhecimento sobre a sibilância pré-escolar. Este trabalho tem como objetivo revisar as principais definições clínicas e recomendações clínicas atualizadas para a sibilância em pré-escolares.

O diagnóstico de bronquiolite é clínico, e o médico deve reconhecer sinais e sintomas de infecção respiratória e sibilância em lactentes jovens. O pico de incidência ocorre entre os 3 e os 6 meses de idade. Em diretrizes recentes,<sup>(1)</sup> a definição inclui apenas lactentes jovens. Embora a mesma fisiologia possa ocorrer em crianças pequenas (> 12 meses), muitos ensaios clínicos excluem essas crianças.<sup>(1)</sup> O manejo da bronquiolite aguda é principalmente de suporte, com foco na manutenção da oxigenação. A suplementação deve ser recomendada caso a saturação de oxigênio seja persistentemente inferior a 92%.<sup>(2)</sup> A aspiração das vias aéreas superiores não é recomendada rotineiramente. As evidências sugerem que não há benefícios advindos do uso de broncodilatadores ou esteroides em lactentes jovens com um primeiro episódio de sibilância. As evidências sobre a solução salina hipertônica são limitadas e não claramente definidas. Para lactentes com doença grave, os dados disponíveis sugerem um papel importante para a oxigenoterapia nasal de alto fluxo e a ventilação não invasiva com pressão positiva nas vias aéreas na prevenção da insuficiência respiratória.<sup>(1)</sup>

O vírus sincicial respiratório (VSR) é uma das principais causas de doenças respiratórias em lactentes, especialmente nos prematuros. O uso da imunização passiva contra o VSR visando à proteção durante os primeiros 12 meses de vida pode reduzir substancialmente a carga do VSR. A OMS estimulou o uso de intervenções preventivas contra o VSR.<sup>(3)</sup> O palivizumabe é atualmente a profilaxia mais utilizada na prevenção da doença por VSR em lactentes. Novos anticorpos monoclonais, como o nirsevimabe, além da imunização materna, foram desenvolvidos, os quais podem proteger os lactentes durante toda uma temporada de VSR com uma única dose.<sup>(3)</sup>

## SIBILÂNCIA RECORRENTE E VIAS AÉREAS REATIVAS

As infecções respiratórias virais foram identificadas como o gatilho mais frequente de episódios recorrentes de

sibilância em lactentes e crianças pequenas, geralmente infecções por rinovírus e VSR. A sibilância recorrente associada a infecções pode posteriormente evoluir para asma. A expressão variável dos fenótipos de sibilância no início da vida pode dificultar a avaliação e a compreensão desses diagnósticos. O reconhecimento de diferentes características fenotípicas pode auxiliar no manejo da sibilância recorrente em pré-escolares (Figura 1). Tendo em conta a eficácia bem estabelecida dos corticosteroides inalatórios (CI) no tratamento da asma, múltiplos ensaios estudaram o papel dos CI em pré-escolares com sibilância viral recorrente. O uso de CI foi associado a mais dias sem episódios, menos exacerbações e uso menos frequente de outros medicamentos.<sup>(4)</sup>

Vários ensaios também examinaram o papel da azitromicina no tratamento de episódios de sibilância. O papel da azitromicina em crianças pequenas com sibilância recorrente permanece incerto, com as maiores evidências desse papel pendendo para a prevenção de futuros episódios.<sup>(5)</sup> Os resultados de ensaios clínicos<sup>(1)</sup> mostraram que a prevenção é reconhecida como uma intervenção importante para a redução da carga da doença, e o uso da imunomodulação para melhorar a proteção também está ganhando importância. Nesse aspecto, o OM-85 é reconhecido como o mais estudado imunomodulador atualmente disponível, cuja eficácia o torna uma ferramenta valiosa.<sup>(6)</sup> Em particular, o uso combinado de OM-85 e vacinação foi reconhecido como uma abordagem efetiva para melhorar as estratégias de prevenção, a fim de reduzir a carga das infecções respiratórias recorrentes associadas a episódios de sibilância.<sup>(6)</sup>

## ASMA INFANTIL E OUTRAS POSSÍVEIS ETIOLOGIAS

A asma é a doença respiratória crônica mais comum na infância em todo o mundo, e as crianças com a doença geralmente apresentam sibilância, falta de ar e tosse. A asma é desencadeada por diversos fatores, como infecções respiratórias.<sup>(7)</sup> O diagnóstico de asma em crianças pequenas pode ser baseado nos sintomas, na presença de fatores de risco ou na resposta terapêutica ao tratamento. Em crianças pequenas com histórico de sibilância, o diagnóstico de asma é mais provável se elas apresentarem sibilância ou tosse que ocorre durante o exercício ou na ausência de infecção respiratória; histórico de outras doenças alérgicas (eczema, alergia alimentar ou rinite alérgica); atopia ou asma em parentes de primeiro grau; e melhora clínica em 2 meses de tratamento com

1. Grupo de Pesquisa em Epidemiologia e Genética das Doenças Respiratórias da Infância, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Medicina – Pediatria, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

IDADE	0-12 MESES	6-36 MESES	2-5 ANOS
PRINCIPAIS FATORES ETIOLÓGICOS	VSR, TABAGISMO MATERNO, PREMATURIDADE	INFECÇÕES VIRAIS RESPIRATÓRIAS, JARDIM DE INFÂNCIA	ATOPIA, HIPER-REATIVIDADE



POSSÍVEIS INTERVENÇÕES PREVENTIVAS	ANTICORPOS MONOCLONAIS de VSR	IMUNOESTIMULANTES (OM-85), ESTEROIDES INALATÓRIOS	ESTEROIDES INALATÓRIOS, ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENO
OPÇÕES DE MANEJO	SUORTE RESPIRATÓRIO, OXIGÊNIO SUPLEMENTAR	SABA, MACROLÍDEOS SÃO CONTROVERSOS	SABA, ESTEROIDES ORAIS

**Figura 1.** Formas comuns de sibilância em pré-escolares segundo idade e agente etiológico, seguidas de recomendações de intervenção e tratamento. VSR: vírus sincicial respiratório; e SABA: *short-acting*  $\beta_2$  agonists ( $\beta_2$ -agonistas de curta duração).

CI.<sup>(4)</sup> Episódios de sibilância em crianças pequenas com fatores de risco para asma devem ser tratados com  $\beta_2$ -agonistas inalatórios de curta duração para o alívio dos sintomas. Para controlar a asma em crianças pequenas, sugere-se o uso regular diário de baixas doses de CI como tratamento inicial.<sup>(4)</sup> A sibilância em pré-escolares também pode estar associada a outras doenças complexas, como bronquiectasias pulmonares, anormalidades das vias aéreas e infecções crônicas. Pacientes com sintomas graves ou persistentes devem ser submetidos a exames complementares. Exames de imagem do tórax (TC de baixa dose) e o teste do suor podem ser etapas importantes no diagnóstico diferencial. Concluindo, a sibilância em pré-escolares requer atenção cuidadosa e monitoramento constante para garantir o bem-estar respiratório e o desenvolvimento saudável.

## APOIO FINANCEIRO

Leonardo A. Pinto é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 309074/2022-3).

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ECH, LFX, PBB e SPCA: pesquisa e redação do manuscrito. ML e LAP: redação, edição e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211-224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30951-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30951-5)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Homepage on the Internet]. London: NICE; c2023 [updated 2021 Aug 9; cited 2023 Sep 1]. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
- Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e230023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0023>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2023 [cited 2023 Jun 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):204] [published correction appears in *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):419]. *JAMA*. 2015;314(19):2034-2044. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13896>
- Esposito S, Cassano M, Cutrera R, Menzella F, Varricchio A, Uberti M. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: A Delphi study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2106720. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2106720>
- Martin J, Townshend J, Brodrie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>



# Acompanhamento de um ano de crianças hospitalizadas com COVID-19: estudo prospectivo de coorte

Caroline Jacoby Schmidt<sup>1</sup>, Giovana Morin Casassola<sup>2</sup>,  
Guilherme Hoff Affeldt<sup>1</sup>, Debora Sana Morais<sup>3</sup>,  
Letícia Krás Borges Alvarenga<sup>4</sup>, Cristina Miller<sup>5</sup>, Bruna Ziegler<sup>1</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Residente Multiprofissional em Saúde da Criança, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Departamento de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 26 abril 2023.

Aprovado: 12 setembro 2023.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

## INTRODUÇÃO

O novo coronavírus foi identificado pela primeira vez em novembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, após a ocorrência de uma série de casos de pneumonia não especificada na cidade. Desde então, a infecção pelo SARS-CoV-2, que pode levar à COVID-19, tem sido amplamente estudada em todo o mundo.<sup>(1)</sup>

Sabe-se que as taxas de contaminação são mais baixas e os sintomas da COVID-19 são mais leves na população pediátrica do que na população adulta.<sup>(2,3)</sup> Além disso, as taxas de hospitalização por COVID-19 são mais baixas na população pediátrica,<sup>(4)</sup> e a maioria das crianças hospitalizadas por COVID-19, em enfermarias ou UTIs, apresenta comorbidades preexistentes.<sup>(2,3)</sup>

Como a doença é mais leve e as taxas de hospitalização são mais baixas na população pediátrica, a mortalidade da COVID-19 também é significativamente menor nessa população.<sup>(5)</sup> Em um estudo multicêntrico, realizado em sua maior parte nos Estados Unidos, foram relatadas

## RESUMO

**Objetivo:** Atualmente, pouco se sabe sobre os desfechos em longo prazo da COVID-19 na população pediátrica. O objetivo deste estudo foi investigar os desfechos clínicos em longo prazo de pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo de coorte com crianças e adolescentes não vacinados internados em um hospital terciário do Sul do Brasil com diagnóstico de COVID-19. Os dados referentes ao período de um ano após o diagnóstico foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos. **Resultados:** Foram incluídas 66 crianças: a mediana da idade foi de 2,9 anos; 63,6% eram do sexo masculino; 48,5% tinham menos de 2 anos de idade. Mais de 70% tinham pelo menos uma comorbidade antes do diagnóstico de COVID-19. Durante o período de um ano de acompanhamento, 59,1% das crianças retornaram ao pronto-socorro, 50% necessitaram de readmissão e 15,2% morreram. O risco de readmissão foi maior em crianças mais novas que permaneceram internadas durante mais tempo. Câncer e funcionalidade prejudicada aumentaram o risco de morte até um ano depois. **Conclusões:** Nossos achados indicam que a maioria das crianças hospitalizadas com COVID-19 apresenta comorbidades. Ser mais jovem no momento da internação hospitalar e permanecer internado durante mais tempo parecem ser fatores de risco de readmissão. Além disso, câncer e funcionalidade prejudicada são fatores aparentemente relacionados com o mau desfecho de óbito no primeiro ano após o diagnóstico de COVID-19.

**Descritores:** COVID-19; Pediatria; Desempenho físico funcional.

taxas de mortalidade de aproximadamente 1,8%.<sup>(6)</sup> Um estudo realizado com um banco de dados nacionais a respeito da COVID-19 mostrou que 7,6% das crianças hospitalizadas por COVID-19 morreram durante a internação hospitalar.<sup>(7)</sup> Em pacientes pediátricos, as taxas de mortalidade são mais altas naqueles com idade < 2 anos e naqueles com idade entre 12 e 19 anos, bem como naqueles com comorbidades preexistentes.<sup>(6,7)</sup>

Após a alta hospitalar, pacientes adultos e pediátricos ainda podem apresentar sintomas de COVID-19, um fenômeno conhecido como COVID longa ou sequelas pós-agudas da COVID-19.<sup>(8)</sup> Estudos mostram que, em crianças e adolescentes com COVID-19, necessitar de internação na UTI e ter mais comorbidades são fatores relacionados com apresentar mais sintomas em longo prazo; os sintomas mais comuns são fadiga, intolerância ao exercício e dispneia.<sup>(9,10)</sup> No entanto, poucos estudos abordaram os desfechos clínicos em longo prazo em crianças hospitalizadas com COVID-19.

## Endereço para correspondência:

Bruna Ziegler. Rua Ramiro Barcelos 2350, Serviço de Fisioterapia, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8000. Email: brunaziegler@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Protocolo n. 2022-0122).

Um estudo multicêntrico recente realizado nos Estados Unidos mostrou que 11% dos pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19 foram readmitidos no hospital até quatro meses depois da alta.<sup>(10)</sup> No entanto, poucos estudos até aqui avaliaram readmissões e mortalidade tardia em pacientes pediátricos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar os desfechos clínicos em longo prazo de pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte com crianças não vacinadas com diagnóstico de COVID-19 e internadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre março de 2020 e julho de 2021. Os pacientes foram acompanhados ao longo de um ano após o diagnóstico, por meio do monitoramento de seus prontuários médicos eletrônicos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (Referência n. 5728682200005327), e o protocolo do estudo seguiu os preceitos éticos de pesquisa com seres humanos definidos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados sociodemográficos e os resultados dos exames laboratoriais foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos. Foram coletados dados a respeito da internação hospitalar, incluindo a data de internação, estado nutricional, prematuridade, sinais e sintomas da doença e presença de comorbidades, bem como os resultados de exames laboratoriais, tais como gasometria arterial e proteína C reativa. Durante a hospitalização, foi registrada a necessidade de suporte ventilatório — oxigenoterapia, uso de cânula nasal de alto fluxo e ventilação não invasiva/invasiva — e de internação na UTI pediátrica (UTIP). Após a alta hospitalar, o acompanhamento foi realizado por meio da avaliação dos prontuários médicos eletrônicos, e informações sobre atendimentos em pronto-socorro, internações hospitalares e óbitos foram registradas ao longo de um ano após o diagnóstico de COVID-19. Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados na Pediatria do HCPA com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR positiva para SARS-CoV-2.<sup>(11,12)</sup>

Em cada uma das crianças incluídas no estudo, o nível de funcionalidade foi avaliado nas primeiras 24 h depois da internação hospitalar por meio da aplicação da *Functional Status Scale* (FSS, Escala de Estado Funcional), previamente traduzida e validada para uso na população pediátrica do Brasil.<sup>(13)</sup> A FSS avalia seis domínios de funcionalidade, e a pontuação total varia de 6 a 30 pontos; quanto maior a pontuação, pior a funcionalidade.<sup>(13-15)</sup> Os indivíduos foram estratificados em dois grupos para análise: aqueles com pontuação  $\leq 9$  na FSS (função preservada ou disfunção leve) e aqueles com pontuação  $\geq 10$  na FSS (disfunção moderada, grave ou muito grave).

As variáveis estão expressas em forma de valores absolutos e porcentagens ou medianas e intervalos

interquartis. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. Foram realizadas análises de regressão de Cox univariada e multivariada; a variável dependente foi o óbito no primeiro ano após o diagnóstico. Também foram realizadas análises de regressão univariada e multivariada de Poisson com variância robusta; a variável dependente foi a readmissão hospitalar até um ano depois. Os dados foram armazenados no Microsoft Office Excel e analisados por meio do *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância estatística adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

O estudo incluiu 66 crianças não vacinadas com diagnóstico de COVID-19: 42 (63,6%) eram do sexo masculino; 32 (48,5%) tinham idade  $< 2$  anos; a mediana da idade foi de 2,9 anos (IIQ: 0,4-9,5 anos). Os sintomas mais comuns foram febre (em 75,8%), tosse (em 50,0%), hipoxemia (em 40,9%), rinorreia (em 37,9%) e diarreia (em 25,8%). Das 66 crianças avaliadas, 48 (72,7%) apresentavam pelo menos uma comorbidade antes do diagnóstico de COVID-19. As comorbidades mais comuns foram câncer (em 21,2%) e doenças respiratórias (em 19,7%). Mais de 18% das crianças que compuseram a amostra nasceram prematuramente. A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 10 dias (IIQ: 6,0-24,5 dias). O suporte ventilatório foi necessário em 27 pacientes (40,9%), e 23 pacientes (34,8%) foram internados na UTIP. A Tabela 1 mostra as características dos pacientes.

A prematuridade foi significativamente mais comum nos pacientes com idade  $< 2$  anos ( $p = 0,008$ ). Por outro lado, os níveis de proteína C reativa foram significativamente mais altos nos pacientes com idade  $> 2$  anos ( $p = 0,000$ ), os quais também apresentavam significativamente mais comorbidades ( $p = 0,004$ ), principalmente câncer.

Após um ano de acompanhamento, 39 (59,1%) das crianças retornaram ao Pronto-Socorro do HCPA e 33 (50,0%) foram readmitidas no hospital. Das 33 readmissões, 4 (12,1%) ocorreram em virtude de nova infecção por SARS-CoV-2 e 27 (81,8%) ocorreram em virtude de complicações de alguma doença de base (comorbidade preexistente): câncer, em 36%; distúrbios metabólicos, em 18%; doenças neurológicas, em 18%; doenças respiratórias, em 15%; doenças cardiovasculares, em 9%; e distúrbios gastrointestinais, em 6%. Das 33 crianças que necessitaram de readmissão, apenas 6 (18,2%) estavam previamente saudáveis. Dessas 6 crianças, 4 foram readmitidas em virtude de problemas respiratórios (bronquiolite viral aguda nos quatro casos). Uma criança foi readmitida oito vezes durante o período de um ano de acompanhamento em virtude de sequelas e complicações respiratórias; a criança necessitou de ventilação mecânica e não conseguiu o desmame ventilatório repetidas vezes, o que levou à necessidade de traqueostomia durante a

**Tabela 1.** Características das crianças hospitalizadas com COVID-19, em geral e por idade.<sup>a</sup>

Característica	Total (N = 66)	< 2 anos de idade (n = 32)	≥ 2 anos de idade (n = 34)	p
Sexo masculino	42 (63,6)	20 (62,5)	22 (64,7)	0,835
Branco	56 (84,8)	27 (84,4)	29 (85,3)	0,918
Idade (anos)	2,9 [0,4-9,5]	0,4 [0,2-1,2]	9,2 [6,0-11,2]	0,000
Tempo de internação (dias)	10,0 [6,0-24,7]	8,0 [5,0-31,0]	12,5 [7,0-25,2]	0,277
Comorbidades	48 (72,7)	18 (56,2)	30 (88,2)	0,004
Doença respiratória	13 (19,7)	4 (12,5)	9 (26,5)	0,157
Câncer	14 (21,2)	4 (12,5)	10 (29,4)	0,96
Prematuridade	12 (18,2)	10 (31,2)	2 (5,9)	0,008
Assintomático	6 (9,1)	3 (9,7)	3 (9,7)	0,968
Febre	50 (75,8)	23 (71,9)	27 (79,4)	0,479
Tosse	33 (50,0)	16 (50,0)	17 (50,0)	1,000
Hipoxemia	27 (40,9)	10 (33,3)	17 (56,7)	0,072
Rinorreia	25 (37,9)	13 (40,6)	12 (35,3)	0,658
Diarreia	17 (25,8)	10 (31,2)	7 (20,6)	0,326
Proteína C reativa (mg/L)	23,5 (3,5-77,8)	2 (1-17)	63 (28-139)	0,000
Necessidade de suporte ventilatório	27 (40,9)	14 (43,8)	13 (38,2)	0,651
Admissão na UTIP	23 (34,8)	8 (25)	15 (44,1)	0,106
Necessidade de VMI	12 (18,2)	5 (15,6)	7 (20,6)	0,604
Pontuação na FSS	8 (6-10)	7 (6-10)	8 (6,2-10)	0,922
Funcionalidade adequada	46 (69,7)	22 (68,8)	24 (70,6)	0,872
Óbito durante a primeira hospitalização	5 (7,5)	2 (3,0)	3 (4,5)	0,97
Readmissão	33 (50,0)	19 (59,4)	14 (41,2)	0,143
Óbito em até um ano	10 (15,2)	2 (6,2)	8 (23,5)	0,052

UTIP: UTI pediátrica; VMI: ventilação mecânica invasiva; e FSS: *Functional Status Scale* (Escala de Estado Funcional). <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [IIQ].

quarta internação hospitalar. A readmissão por motivos não respiratórios foi identificada em duas crianças: uma com infecção urinária e a outra com sintomas gastrointestinais.

Após um ano de acompanhamento, 10 (15,2%) das crianças haviam morrido. Todos os óbitos ocorreram em crianças que tinham pelo menos uma comorbidade preexistente na internação hospitalar inicial; a comorbidade mais comum foi o câncer, presente em 8 das 10 crianças. Dois óbitos (20%) ocorreram em virtude de síndrome do desconforto respiratório agudo decorrente da COVID-19, e sete (70%) ocorreram em virtude da progressão da doença de base: quatro por insuficiência ventilatória e três por choque séptico. Um óbito (10%) ocorreu em virtude de choque séptico após transplante de medula óssea. Cinco óbitos (50%) ocorreram durante a primeira hospitalização após o diagnóstico de COVID-19 (3 crianças tinham câncer, 1 tinha doença respiratória e 1 tinha distúrbio metabólico). Os outros cinco óbitos ocorreram durante as readmissões (4 crianças tinham câncer e 1 tinha distúrbio metabólico).

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises de regressão linear univariada e multivariada cuja variável dependente foi a readmissão até um ano depois. Na análise multivariada, a variável dependente apresentou relação significativa com a idade ( $\beta = 0,589$ ;  $p = 0,036$ ) e o tempo de internação na primeira hospitalização ( $\beta = 1,004$ ;  $p = 0,007$ ).

A Tabela 3 apresenta os resultados das análises de regressão linear univariada e multivariada cuja variável dependente foi o óbito no primeiro ano após o diagnóstico. Na análise multivariada, a variável dependente apresentou relação significativa com a pontuação obtida na FSS ( $\beta = 1,235$ ;  $p = 0,001$ ) e o diagnóstico de câncer ( $\beta = 33,516$ ;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19 e observamos que mais de 70% apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo o câncer a mais comum. Durante o período de um ano de acompanhamento após o diagnóstico de COVID-19, aproximadamente 59% das crianças retornaram ao pronto-socorro pediátrico e 50% necessitaram de readmissão. Além disso, aproximadamente 15% das crianças morreram nesse período, e todas essas crianças tinham pelo menos uma comorbidade antes de receberem o diagnóstico de COVID-19. Demonstramos que o risco de readmissão durante o primeiro ano após o diagnóstico de COVID-19 foi maior nas crianças mais novas e naquelas com maior tempo de internação hospitalar; demonstramos também que o risco de morte até um ano depois do diagnóstico foi maior em crianças com câncer e naquelas com funcionalidade prejudicada.

Um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos mostrou taxas de readmissão hospitalar

**Tabela 2.** Análises de regressão univariada e multivariada de Poisson com variância robusta com readmissão em até um ano como a variável dependente.

Característica	Análise univariada			Análise multivariada		
	RP	IC95%	p	RP	IC95%	p
Idade (anos)	0,664	0,498-0,885	0,30	0,589	0,892-0,996	0,036
Tempo de internação	1,005	1,002-1,008	0,001	1,004	1,001-1,007	0,007
Prematuridade	1,687	1,084-2,626	0,020	-	-	-

RP: razão de prevalência.

**Tabela 3.** Análises de regressão univariada e multivariada de Cox com óbito em até um ano como a variável dependente.

Característica	Análise univariada			Análise multivariada		
	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
Pontuação na FSS	1,133	1,022-1,257	0,017	1,235	1,095-1,391	0,001
Câncer	16,749	3,536-79,332	0,000	33,516	5,747-195,456	< 0,001
Idade (anos)	1,183	1,042-1,343	0,009	-	-	-
Proteína C reativa	1,007	1,002-1,013	0,005	-	-	-
Admissão na UTIP	4,847	1,252-18,770	0,022	-	-	-

RR: razão de risco; FSS: *Functional Status Scale* (Escala de Estado Funcional); e UTIP: UTI pediátrica.

inferiores às observadas no presente estudo. Maddux et al. observaram que 11% dos pacientes foram readmitidos 2-4 meses depois da alta inicial, e apenas um paciente estava saudável antes do diagnóstico de COVID-19. No estudo supracitado, as readmissões relacionaram-se com exacerbações das doenças de base.<sup>(10)</sup> Em nosso estudo, a maioria dos pacientes que necessitaram de readmissão apresentava pelo menos uma comorbidade preexistente. Portanto, podemos supor que as readmissões de nossos pacientes também estiveram relacionadas com exacerbações das doenças de base. Esses dados corroboram achados anteriores da literatura.

No presente estudo, o risco de readmissão até um ano depois do diagnóstico de COVID-19 foi maior nos pacientes mais jovens. Acreditamos que se trate de um achado novo. No entanto, sabe-se que a doença é mais grave em lactentes, e ter menos de um mês de idade é considerado um importante fator de risco de internação na UTIP.<sup>(5,16)</sup> Ter menos de 2 anos de idade também foi apontado como fator de risco de morte por COVID-19.<sup>(7,17,18)</sup>

Os resultados de nossas análises também indicam que um maior tempo de internação após a admissão por COVID-19 aumenta o risco de uma segunda hospitalização até um ano depois da primeira. A mediana do tempo de internação hospitalar em nosso estudo foi de 10 dias, consideravelmente maior que os 3-6 dias relatados em estudos anteriores.<sup>(10,17,19,20)</sup> Essa diferença pode estar relacionada à heterogeneidade dos estudos e aos diferentes níveis de complexidade das crianças incluídas nas amostras estudadas.

Até o momento, houve poucos estudos de acompanhamento e mortalidade na população pediátrica com COVID-19.<sup>(6)</sup> Em nossa amostra, a taxa de mortalidade em um ano foi de 15,2%, consideravelmente superior às taxas relatadas em outros estudos. Em um estudo multicêntrico no qual foram avaliadas crianças hospitalizadas com COVID-19, Bhalala et al. demonstraram uma taxa de mortalidade de 0,3% 28

dias depois da alta.<sup>(6)</sup> No entanto, a mediana da idade no estudo supracitado foi maior do que no nosso e as taxas de comorbidades preexistentes foram menores, o que pode ter influenciado as diferenças entre os resultados dos dois estudos. É importante observar que nenhum de nossos pacientes fora imunizado contra a COVID-19 e apenas dois morreram de síndrome do desconforto respiratório agudo decorrente da COVID-19; todos os demais óbitos decorreram-se com exacerbação da doença de base, possivelmente relacionada com sequelas da COVID-19.

Aproximadamente 7,5% das crianças que compuseram nossa amostra morreram durante a hospitalização, desfecho semelhante ao relatado por Oliveira et al.<sup>(7)</sup> No entanto, estudos realizados em países de alta renda relataram taxas de mortalidade mais baixas.<sup>(5,6,11,19)</sup> Em uma revisão sistemática de uma amostra coletiva composta por aproximadamente 3.800 crianças que morreram de COVID-19, Kitano et al. demonstraram que as taxas de mortalidade foram mais altas em países de baixa e média renda do que em países de alta renda; mais de 90% dos óbitos por COVID-19 na população pediátrica ocorreram nos países de baixa e média renda.<sup>(18)</sup> É importante observar que o hospital onde foi realizado o presente estudo é um centro de referência no tratamento de doenças crônicas de alta complexidade no Sul do Brasil e regularmente recebe pacientes em estado crítico de saúde, fato que poderia explicar a taxa de mortalidade mais alta em nossa amostra.

Em nossa amostra, o risco de morte até um ano depois do diagnóstico de COVID-19 foi maior nas crianças com câncer. Estudos anteriores mostraram que as taxas de mortalidade da COVID-19 são mais altas em crianças com câncer do que em crianças saudáveis ou mesmo em crianças com outras comorbidades.<sup>(21-24)</sup> No entanto, pelo que sabemos, ainda não houve estudos nos quais se avaliou a relação entre câncer e morte até um ano depois do diagnóstico de COVID-19 em pacientes pediátricos. Embora o risco de apresentar

formas mais graves de COVID-19 seja maior em pacientes com câncer,<sup>(22)</sup> Wećławek-Tompol et al. observaram que crianças com câncer têm 97,3% de probabilidade de sobreviver até 100 dias depois do diagnóstico de COVID-19.<sup>(25)</sup>

No presente estudo, a funcionalidade prejudicada no momento da internação hospitalar também foi identificada como fator de risco de morte até um ano depois do diagnóstico de COVID-19. Casassola et al. demonstraram que mais da metade das crianças hospitalizadas com COVID-19 apresentam funcionalidade prejudicada, relacionada a um maior tempo de internação hospitalar e uma maior probabilidade de necessitar de suporte ventilatório.<sup>(26)</sup> Esses achados sugerem que pacientes pediátricos com funcionalidade reduzida tendem a apresentar formas mais graves de COVID-19 e que as taxas de mortalidade em um ano seriam, portanto, mais altas nesses pacientes, corroborando assim nossos achados.

O estudo realizado por Maddux et al.<sup>(10)</sup> também ressaltou a importância da avaliação da funcionalidade de pacientes pediátricos com COVID-19 durante a hospitalização. Os autores observaram que 9% de seus pacientes apresentaram deterioração da funcionalidade até o fim da internação hospitalar e que 3% obtiveram pontuação ainda pior na FSS no fim do período de acompanhamento, o que demonstra que a funcionalidade dos pacientes pediátricos pode mudar até mesmo quatro meses depois da alta.<sup>(10)</sup> Com base nesses achados, podemos supor que os pacientes pediátricos continuarão a apresentar sequelas da COVID-19 em longo prazo, resultando em perda de funcionalidade, possivelmente relacionada com óbito até um ano depois do diagnóstico.

Finalmente, mais de 70% dos pacientes que compuseram nossa amostra tinham pelo menos uma comorbidade preexistente e todos os pacientes que morreram durante o período de um ano de acompanhamento estavam nesse grupo. Dados semelhantes podem ser encontrados na literatura.<sup>(17,26)</sup> A maioria das crianças hospitalizadas com COVID-19 tem comorbidades preexistentes.<sup>(7,10,11)</sup> A presença de comorbidades é considerada um fator de risco de COVID-19 mais grave e desfechos desfavoráveis, como o óbito.<sup>(2,5,7,10,17)</sup>

Nosso estudo tem algumas limitações. Os dados foram extraídos de prontuários médicos eletrônicos

locais, o que impossibilitou o monitoramento das readmissões em outros serviços de saúde. Além disso, nossa amostra foi heterogênea, incluindo pacientes com diversas comorbidades preexistentes, o que pode ter influenciado as taxas de mortalidade. Ainda, como foram incluídos apenas casos graves (aqueles que necessitaram de hospitalização), nossos achados não podem ser extrapolados para a população pediátrica em geral. Finalmente, trata-se de um estudo realizado em um único centro, com uma amostra pequena. Apesar dessas limitações, nosso estudo é, até o momento, o que apresenta o maior período de acompanhamento de pacientes pediátricos com COVID-19.

Reiteramos que a maioria das crianças com diagnóstico de COVID-19 apresentava comorbidades, uma característica observada em todos os casos cujo desfecho foi fatal. Ser mais jovem e permanecer hospitalizado durante mais tempo são fatores que aparentemente estão relacionados com um maior risco de readmissão. Câncer e funcionalidade prejudicada foram fatores que se relacionaram com um maior risco de morte no primeiro ano após o diagnóstico de COVID-19. Atualmente, pouco se sabe sobre as consequências em longo prazo da COVID-19 na população pediátrica, o que ressalta a importância de nossos resultados. Nosso estudo acrescenta à literatura alguns fatores de risco importantes para monitorar e enfatiza a importância do acompanhamento em longo prazo, especialmente em pacientes pediátricos que necessitem de hospitalização por COVID-19.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os colaboradores e participantes do estudo.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CJS, GMC, GHA, DSM, LKBA, CM e BZ: pesquisa bibliográfica. CJS, GMC, GHA e BZ: coleta de dados. CJS, GMC, DSM, LKBA, CM e BZ: desenho do estudo. CJS, GMC e BZ: análise dos dados. CJS, GMC, GHA, DSM, LKBA, CM e BZ: preparação do manuscrito. DSM, LKBA, CM e BZ: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):176-184. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5052>
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868-873. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre

- observational cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3249. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>
6. Bhalala US, Gist KM, Tripathi S, Boman K, Kumar VK, Retford L, et al. Characterization and Outcomes of Hospitalized Children With Coronavirus Disease 2019: A Report From a Multicenter, Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (Coronavirus Disease 2019) Registry. *Crit Care Med*. 2022;50(1):e40-e51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005232>
  7. Oliveira EA, Colosimo EA, Simões e Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(8):559-568. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00134-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00134-6)
  8. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):145-146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025>
  9. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, et al. Long COVID in children and adolescents [published correction appears in *World J Pediatr*. 2022 Jul 3;]. *World J Pediatr*. 2021;17(5):495-499. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00457-6>
  10. Maddux AB, Berbert L, Young CC, Feldstein LR, Zambrano LD, Kucukak S, et al. Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022057798. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057798>
  11. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135:104715. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104715>
  12. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [published correction appears in *Nature*. 2020 Dec;588(7839):E35]. *Nature*. 2020;581(7809):465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
  13. Bastos VCS, Carneiro AAL, Barbosa MDSR, Andrade LB. Brazilian version of the Pediatric Functional Status Scale: translation and cross-cultural adaptation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):301-307. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180043>
  14. Pereira GA, Schaan CV, Ferrari RS, Normann TC, Rosa NV, Ricachinevsky CP, et al. Functional Status Scale: Cross-Cultural Adaptation and Validation in Brazil. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(10):e457-e463. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002051>
  15. Pollack MM, Holubkov R, Glass P, Dean JM, Meert KL, Zimmerman J, et al. Functional Status Scale: new pediatric outcome measure. *Pediatrics*. 2009;124(1):e18-e28. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1987>
  16. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr*. 2020;27(5):235-238. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.010>
  17. Sharma AG, Kumar V, Sodani R, Sapre A, Singh P, Saha A, et al. Predictors of mortality in children admitted with SARS-CoV-2 infection to a tertiary care hospital in North India. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(3):432-439. <https://doi.org/10.1111/jpc.15737>
  18. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One*. 2021;16(1):e0246326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246326>
  19. Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):271-278. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e4>
  20. Shi DS, Whitaker M, Marks KJ, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalizations of Children Aged 5-11 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(16):574-581. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7116e1>
  21. Corso MCM, Soares VJ, Amorim AMP, Cipolotti R, Magalhães IMQ, Lins MM, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: Results of a multicenter national registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(12):e29223. <https://doi.org/10.1002/pbc.29223>
  22. Schlage S, Lehnbecher T, Berner R, Simon A, Toepfner N. SARS-CoV-2 in pediatric cancer: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022 Apr;181(4):1413-1427. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04338-y>
  23. Madhusoodhan PP, Pierro J, Musante J, Kothari P, Gampel B, Appel B, et al. Characterization of COVID-19 disease in pediatric oncology patients: The New York-New Jersey regional experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28843. <https://doi.org/10.1002/pbc.28843>
  24. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L, et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1416-1426. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00454-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00454-X)
  25. Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Pierlejewski F, Bień E, Zaucha-Prażmo A, et al. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study [published correction appears in *J Hematol Oncol*. 2022 May 31;15(1):71]. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):163. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01181-4>
  26. Casassola GM, Schmidt CJ, Affeldt GH, Morais DS, Alvarenga LKB, Miller C, et al. Functional status of hospitalized pediatric patients with COVID-19 in southern Brazil: a prospective cohort study. *J Bras Pneumol*. 2023;48(6):e20220153. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220153>



# Parâmetros do sono em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica: estudo de caso-controle

Rafaela Boaventura Martins<sup>1</sup>, Lia Rita Azeredo Bittencourt<sup>2</sup>,  
André Bezerra Botelho<sup>1</sup>, Ana Carolina Lima Resende<sup>1</sup>, Paula Silva Gomes<sup>1</sup>,  
Sergio Tufik<sup>2</sup>, Simone Lobo Krupok Matias<sup>1</sup>, Maria Raquel Soares<sup>1</sup>,  
Carlos Alberto de Castro Pereira<sup>1</sup>

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 3 fevereiro 2023.  
Aprovado: 11 julho 2023.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHc) e controles com espirometria normal quanto às características do sono, bem como estabelecer a prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS) e hipoxemia noturna. Os objetivos secundários foram identificar fatores associados à AOS e hipoxemia noturna; correlacionar a hipoxemia noturna com o índice de apneias e hipopneias (IAH), função pulmonar, SpO<sub>2</sub> em repouso, SpO<sub>2</sub> em vigília e SpO<sub>2</sub> durante o exercício; e avaliar o poder discriminatório de questionários do sono para prever AOS. **Métodos:** Um total de 40 pacientes com PHc (casos) foram emparelhados por sexo, idade e IMC com 80 controles (2:1). O questionário STOP-Bang, a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, o questionário de Berlim e o escore *Neck circumference, obesity, Snoring, Age, and Sex* (NoSAS, circunferência do pescoço, obesidade, ronco, idade e sexo) foram aplicados a todos os casos, e ambos os grupos foram submetidos a polissonografia de noite inteira. **Resultados:** Os pacientes com PHc apresentaram maior latência do sono, menor eficiência do sono, menor IAH, menor índice de distúrbio respiratório, menos apneias centrais, menos apneias mistas e menos hipopneias do que os controles. Os pacientes com PHc apresentaram SpO<sub>2</sub> noturna significativamente menor; a porcentagem do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90% foi maior que nos controles (mediana = 4,2; IIQ: 0,4-32,1 vs. mediana = 1,0; IIQ: 0,1-5,8; p = 0,01). Não houve diferenças significativas entre os casos com e sem AOS quanto à pontuação no questionário STOP-Bang, no NoSAS e na ESE. **Conclusões:** A prevalência de AOS em pacientes com PHc (casos) foi alta, embora não tenha sido maior que a observada em controles com espirometria normal. Além disso, os casos apresentaram mais hipoxemia durante o sono do que os controles. Nossos resultados sugerem que os questionários do sono não têm poder discriminatório suficiente para identificar AOS em pacientes com PHc.

**Descritores:** Alveolite alérgica extrínseca; Doenças pulmonares intersticiais; Apneia obstrutiva do sono; Hipóxia.

## INTRODUÇÃO

A pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHc) é uma doença pulmonar intersticial (DPI) causada por uma reação imunológica exagerada a antígenos inalados encontrados no ambiente.<sup>(1,2)</sup> A PHc ocorre em indivíduos suscetíveis, e sua prevalência varia em todo o mundo. A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma DPI muito comum no Brasil.<sup>(3)</sup> A apneia obstrutiva do sono (AOS) e a DPI apresentam algumas comorbidades e sintomas em comum, tais como sonolência diurna, fadiga, redução da qualidade de vida e hipertensão pulmonar.<sup>(4-10)</sup> Apenas alguns estudos sobre DPI crônica examinaram o sono, embora os transtornos do sono aparentemente sejam comuns em pacientes com DPI.<sup>(4-8,11-13)</sup> Em um estudo no qual foram incluídos 21 pacientes com PH fibrótica, a prevalência de AOS nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) e naqueles com PHc foi semelhante (83,3% vs. 76,2%).<sup>(11)</sup>

O objetivo do presente estudo foi comparar pacientes com PHc e controles com espirometria normal quanto às características do sono, bem como estabelecer a prevalência de AOS e hipoxemia noturna. Os objetivos secundários foram identificar fatores associados à AOS e hipoxemia noturna; correlacionar a hipoxemia noturna com o índice de apneias e hipopneias (IAH), função pulmonar, SpO<sub>2</sub> em repouso, SpO<sub>2</sub> em vigília e SpO<sub>2</sub> durante o exercício; e avaliar o poder discriminatório de questionários do sono para prever AOS.

## MÉTODOS

### Participantes do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo de caso-controle realizado entre março de 2016 e dezembro de 2019 na Universidade Federal de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP). Os pacientes que receberam diagnóstico de

### Endereço para correspondência:

Rafaela Boaventura Martins. Alameda Pádua, 25, CEP 41830-480, Salvador, BA, Brasil.  
Tel.: 55 71 99984-4719. E-mail: rafaelaobm@hotmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

PHc e que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos consecutivamente no estudo. Um total de 154 pacientes com PHc revelaram-se elegíveis durante o período. Destes, 40 (casos) foram selecionados para inclusão no estudo. Foram emparelhados por sexo, idade ( $\pm 5$  anos) e IMC ( $\pm 5$  kg/m<sup>2</sup>) com 80 controles com espirometria normal.<sup>(14)</sup> A proporção entre controles e casos foi de 2:1. Quando havia mais de dois controles disponíveis para um caso, a seleção foi feita por meio da geração de números aleatórios.

O diagnóstico de PHc baseou-se nos critérios sugeridos por Salisbury et al.<sup>(15)</sup> Os casos não foram selecionados especificamente porque apresentavam problemas ou queixas de sono, e os controles não apresentavam histórico de doença pulmonar. Os critérios de exclusão foram os seguintes: idade > 80 anos; incapacidade de realizar espirometria; uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada ou SpO<sub>2</sub>  $\leq$  89% em repouso; relação VEF<sub>1</sub>/CVF reduzida (< 0,7); exacerbação da DPI ou DPI progressiva; fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq$  50% na ecocardiografia; alcoolismo; hipotireoidismo descontrolado; doenças sistêmicas que independentemente poderiam resultar em hipertensão pulmonar; uso de hipnóticos; e transtorno psiquiátrico instável. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Protocolo n. 1.162.941), e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Protocolo do estudo

Os pacientes com PHc (casos) foram submetidos a avaliação bioquímica e hematológica, gasometria arterial, TCAR e ecocardiografia. O escore modificado de Mallampati e a circunferência do pescoço foram avaliados em todos os casos. O questionário STOP-Bang, a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), o questionário de Berlim e o escore *Neck circumference, obesity, Snoring, Age, and Sex* (NoSAS, circunferência do pescoço, obesidade, ronco, idade e sexo) foram aplicados a todos os casos.<sup>(16-20)</sup> A definição de alto risco de AOS foi a seguinte: cinco ou mais respostas positivas no questionário STOP-Bang; duas respostas positivas no questionário STOP-Bang + sexo masculino; duas respostas positivas no questionário STOP-Bang + IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>; ou duas respostas positivas no questionário STOP-Bang + circunferência do pescoço  $\geq$  43 cm (para homens) ou  $\geq$  41 cm (para mulheres).

A polissonografia de noite inteira foi realizada em conformidade com as normas vigentes.<sup>(21)</sup> A definição de apneia obstrutiva foi redução do fluxo aéreo  $\geq$  90% com duração de pelo menos 10 s com evidências de esforço respiratório persistente. A definição de hipopneia obstrutiva foi redução do fluxo aéreo  $\geq$  30% durante mais de 10 s, acompanhada de dessaturação de oxigênio  $\geq$  4% e evidências de esforço respiratório. Os despertares relacionados ao esforço respiratório também foram registrados, sendo definidos como sequências de respirações com duração  $\geq$  10 s, com

aumento do esforço respiratório ou achatamento da curva inspiratória, levando ao despertar, mas não preenchendo os critérios definidos para apneia ou hipopneia. A definição de hipoxemia noturna foi a porcentagem do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90% (T90). A definição de hipoxemia noturna significativa foi 10% ou mais do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90%.<sup>(8)</sup> A espirometria e a medição da DL<sub>CO</sub> foram realizadas em conformidade com as normas vigentes. A saturação de oxigênio foi avaliada por oximetria realizada em repouso e no fim do teste do degrau de quatro minutos. A dessaturação foi caracterizada por redução  $\geq$  4% no fim do teste.

### Análise estatística

Os dados foram expressos em forma de média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). O teste do qui-quadrado foi usado para comparar casos e controles quanto à prevalência de AOS. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a distribuição normal dos dados. O teste de Mann-Whitney foi usado para as comparações entre os grupos, já que a maioria das variáveis apresentava distribuição não paramétrica. O teste de Spearman foi usado para determinar as correlações entre o IAH e outras variáveis. Nos pacientes com PHc (casos), T90 e o grau de hipoxemia noturna foram calculados e correlacionados por meio de análise univariada dos seguintes: resultados dos testes de função pulmonar, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, dados obtidos por meio dos questionários do sono, dessaturação de oxigênio no fim do exercício e parâmetros polissonográficos. Um valor de p < 0,05 foi considerado significativo.

## RESULTADOS

As características gerais da amostra são apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi de 59 anos, com predomínio do sexo feminino (75%). Não houve diferença entre casos e controles quanto à idade, sexo ou IMC, resultado esperado em virtude dos critérios de emparelhamento. O escore modificado de Mallampati mostrou que 30 (75%) dos pacientes com PHc apresentavam alto risco de AOS (classes III e IV de Mallampati). Os resultados dos testes de função pulmonar e da gasometria arterial nos pacientes com PHc são apresentados na Tabela 2. Houve ligeira redução da CVF e redução moderada da DL<sub>CO</sub>. A média da PaCO<sub>2</sub> ficou dentro da faixa inferior de referência. Vinte e oito (70%) dos pacientes com PHc apresentaram dessaturação de oxigênio no fim do exercício. Foram incluídos 17 (42,5%) dos pacientes com PHc que usavam doses de corticosteroides  $\geq$  20 mg/dia. Quando comparados àqueles que usavam doses menores de corticosteroides ou que não estavam recebendo corticoterapia, não houve diferença no IAH, IMC, circunferência do pescoço ou qualidade do sono avaliada pelo IQSP (dados não apresentados).

Os resultados da polissonografia em ambos os grupos são apresentados na Tabela 3. Os pacientes com PHc apresentaram maior latência do sono e menor eficiência do sono do que os indivíduos do grupo

**Tabela 1.** Características gerais dos casos e controles do presente estudo.<sup>a</sup>

Variável	Grupo	
	Controle (n = 80)	PHc (n = 40)
Idade, anos	59,1 ± 11,5	59,3 ± 12,7
Sexo feminino	60 (75)	30 (75)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,6 [25,5-33,6]	29,9 [25,9-35,1]
IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>	16 (20)	8 (20)
IMC ≥ 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	26 (32,5)	13 (32,5)
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	38 (47,5)	19 (47,5)

PHc: pneumonite de hipersensibilidade crônica. <sup>a</sup>Dados apresentados em forma de média ± dp, mediana [IIQ] ou n (%).

**Tabela 2.** Resultados dos testes de função pulmonar e da gasometria arterial em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade crônica (n = 40).<sup>a</sup>

Teste de função pulmonar	
CVF, % do previsto	70,4 ± 17,9
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	75,0 ± 20,4
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,84 ± 0,07
DL <sub>CO</sub> , % do previsto (n = 28)	56,9 ± 17,4
Gasometria arterial (n = 37)	
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	36,1 ± 3,7
PaO <sub>2</sub> , mmHg	80,1 ± 11,0
SaO <sub>2</sub> , %	95,7 ± 1,6

<sup>a</sup>Dados apresentados em forma de média ± dp.

controle. O índice de despertares foi maior no grupo controle. Inesperadamente, os pacientes com PHc apresentaram menor IAH, menor índice de distúrbio respiratório, menos apneias centrais, menos apneias mistas e menos hipopneias. Um IAH ≥ 5 eventos/hora foi comum nos casos e controles (67,5% vs. 82,5%;  $X^2 = 3,44$ ;  $p = 0,06$ ). AOS moderada a grave foi observada em 47,5% dos controles e em 25% dos casos ( $X^2 = 5,65$ ;  $p = 0,02$ ). No entanto, os pacientes com PHc apresentaram SpO<sub>2</sub> noturna significativamente menor; a porcentagem do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90% foi maior que nos controles.

O questionário STOP-Bang, o escore NoSAS e o questionário de Berlim mostraram que 12 (30%), 23 (57,5%) e 24 (60%) dos pacientes com PHc, respectivamente, apresentavam alto risco de AOS. Não houve diferenças significativas entre os casos com e sem AOS quanto à pontuação obtida no questionário STOP-Bang, no NoSAS e na ESE. A sensibilidade do escore NoSAS para PHc foi de 55%, com especificidade de 46%. O IQSP foi maior nos casos que nos controles (9; IIQ: 7-13 vs. 6; IIQ: 4-9,8;  $p < 0,01$ ).

No grupo PHc, o IAH correlacionou-se diretamente com o IMC ( $r_s = 0,38$ ,  $p = 0,02$ ) e T90 ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ), e inversamente com a SpO<sub>2</sub> basal, média e mínima durante a polissonografia; a maior correlação foi a observada com esta última ( $r_s = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ). O IAH não se correlacionou com a idade, circunferência do pescoço, CVF, DL<sub>CO</sub>, SpO<sub>2</sub> em repouso ou SpO<sub>2</sub> no fim do exercício. Além disso, T90 correlacionou-se inversamente com a DL<sub>CO</sub> em % do previsto ( $p = 0,06$ )

e, mais fortemente, com a SpO<sub>2</sub> basal em vigília na polissonografia ( $r_s = -0,87$ ,  $p < 0,001$ ; Figura 1). Dos 20 pacientes com PHc e SpO<sub>2</sub> basal ≥ 93% na polissonografia, apenas 1 (5%) passou mais de 10% do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90%.

## DISCUSSÃO

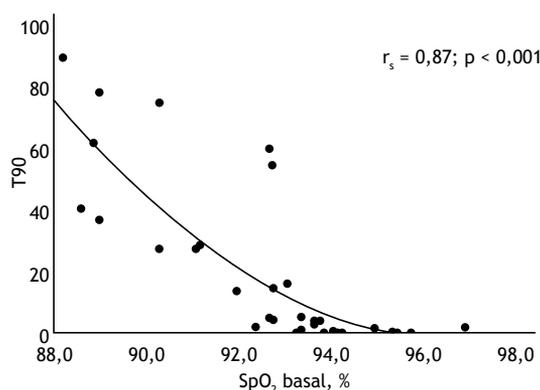
No presente estudo, a prevalência de AOS em pacientes com PHc foi alta; entretanto, ao contrário das expectativas, foi menor que em controles com espirometria normal, emparelhados com os casos e selecionados aleatoriamente na população geral. Os motivos são obscuros. Muitos problemas podem ocorrer durante a seleção de casos e controles nesse tipo de estudo.<sup>(22)</sup> Nos pacientes com PHc no presente estudo, o IAH correlacionou-se diretamente com o IMC, mas não com a CVF, a DL<sub>CO</sub>, a SpO<sub>2</sub> em repouso ou a SpO<sub>2</sub> no fim do exercício. Como se esperava, os pacientes com PHc apresentaram mais hipoxemia durante o sono. O presente estudo não incluiu indivíduos com função pulmonar consideravelmente comprometida ou SaO<sub>2</sub> baixa em repouso. Já se demonstrou que pacientes com DPI mais grave apresentam maior índice de dessaturação de oxigênio e maior IAH.<sup>(4)</sup>

A AOS é um importante problema de saúde pública, com prevalência crescente e alta taxa de subdiagnóstico em pacientes com DPI. Usamos questionários do sono na tentativa de identificar pacientes com PHc que apresentassem risco aumentado de AOS e que pudessem se beneficiar da polissonografia. No entanto, não observamos nenhuma correlação entre o risco de AOS avaliado pelos questionários e o diagnóstico polissonográfico de AOS. Portanto, o valor dos questionários para prever AOS em pacientes com PHc foi limitado. No presente estudo, avaliamos a sonolência subjetivamente por meio da ESE. A mediana de 5,5 pontos na ESE mostra que, em geral, os pacientes com PHc são menos sonolentos, independentemente da presença de AOS. Embora haja relatos de maior pontuação na ESE em pacientes com FPI do que em controles normais,<sup>(9,23)</sup> a pontuação obtida na ESE no presente estudo ficou dentro da faixa de normalidade, mostrando que a sonolência diurna excessiva não foi significativa. Mermigkis et al.<sup>(6)</sup> mostraram que apenas 20% dos pacientes com FPI relataram sonolência diurna excessiva. Assim, fica claro que a pontuação

**Tabela 3.** Dados da polissonografia e resultados da oximetria noturna nos casos e controles do presente estudo.<sup>a</sup>

Polissonografia	Grupo		p
	Controle (n = 80)	PHc (n = 40)	
Eficiência do sono, %	80,6 [73,4-85,3]	76,5 [63,8-82,3]	0,01
Latência do sono, min	8,2 [3,7-16,4]	35 [10,3-57,8]	< 0,01
Latência do sono REM, min	89,5 [62,8-140,1]	101,8 [71-162,8]	0,39
Sono estágio 1, %	11,8 [7,7-20,8]	9,8 [6,3-14,4]	0,04
Sono estágio 2, %	39,1 [32,8-46,1]	43,5 [34,8-48,2]	0,10
Sono estágio 3, %	25,4 [19,9-30,7]	28 [21,1-33,7]	0,55
Sono REM (%)	19,5 [14,1-23,4]	18,7 [13,7-24,7]	0,90
Índice de despertares, eventos/h	21,9 [15,2-31,0]	14 [8,3-19,3]	< 0,01
Apneia obstrutiva, n	10 [1,0-30,8]	5,5 [0,3-15,8]	0,26
Apneia central, n	1,0 [0,0-3,0]	0,0 [0,0-1,0]	< 0,01
Apneia mista, n	0,0 [0,0-3,0]	0,0 [0,0-1,0]	0,01
Hipopneia, n	61,0 [32,0-108,0]	34,5 [23,3-67,5]	0,02
RERA, n	4,0 [1,0-8,8]	2,5 [0,0-8,8]	0,23
Índice de distúrbio respiratório	16,2 [8,3-33,1]	9,1 [6,0-6,0]	0,01
IAH, eventos/h	14,0 [7,0-31,6]	8,2 [4,0-14,9]	< 0,01
SpO <sub>2</sub> basal, %	94,7 [93,3-94,9]	93,2 [90,9-94,3]	< 0,01
SpO <sub>2</sub> média, %	93,9 [92,0-94,9]	92,0 [90,0-93,6]	< 0,01
SpO <sub>2</sub> mínima, %	85,0 [80,0-88,0]	83 [78,3-87,0]	0,16
T90	1,0 [0,1-5,8]	4,2 [0,4-32,1]	< 0,01

PHc: pneumonite de hipersensibilidade crônica; REM: *rapid eye movement*; RERA: *respiratory effort-related arousal* (despertar relacionado ao esforço respiratório); IAH: índice de apneias e hipopneias; e T90: porcentagem do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90%. <sup>a</sup>Dados apresentados em forma de mediana [IIQ].



**Figura 1.** Correlação entre a SpO<sub>2</sub> basal e a porcentagem do tempo total de sono com SpO<sub>2</sub> < 90% (T90) na polissonografia.

na ESE não é boa preditora de AOS em pacientes com DPI. Nossos resultados confirmam que a precisão dos questionários do sono usados no presente estudo para identificar indivíduos em risco de AOS é baixa, independentemente do ponto de corte usado para o IAH.<sup>(24)</sup> A polissonografia continua sendo a única ferramenta com sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar ou excluir o diagnóstico de AOS em pacientes com DPI.

No presente estudo, os pacientes com PHc relataram qualidade de sono pior que a dos controles. A má qualidade do sono e seu impacto no funcionamento diurno e na qualidade de vida podem ser subestimados em pacientes com DPI, nos quais sintomas como fadiga,

cansaço e sonolência podem ser atribuídos à doença pulmonar. Nossos resultados para os pacientes com PHc são semelhantes aos relatados por Mermigkis<sup>(9)</sup> e Krishnan et al.,<sup>(23)</sup> que observaram que a qualidade do sono medida pelo IQSP foi pior em pacientes com FPI que em controles normais, e a redução da qualidade do sono correlacionou-se com a redução da qualidade de vida relacionada à saúde. Pacientes com PHc apresentam padrão de sono comprometido, e observamos alterações na arquitetura do sono, incluindo aumento da latência do sono, redução da eficiência do sono e menor porcentagem de sono *rapid eye movement* (REM), este último achado sem significância estatística. Estudos anteriores com pacientes com DPI fibrótica mostraram um aumento do sono não REM (estágio N1 e N2), redução do sono de ondas lentas e redução do sono REM.<sup>(4,9,25)</sup> Diversos mecanismos podem contribuir para a fragmentação do sono em pacientes com DPI, incluindo a hipoxemia. No entanto, observamos que a gravidade da DPI (avaliada por meio de parâmetros de função pulmonar como CVF, DL<sub>CO</sub> e SpO<sub>2</sub> durante o exercício ou por meio de gasometria arterial) não se correlacionou com o IAH.

Os estudos nos quais se examinou o sono em pacientes com PHc foram poucos e incluíram pacientes com DPI de diversas etiologias e amostras compostas predominantemente por pacientes com FPI, mostrando uma alta prevalência de AOS nessa população; entretanto, esses estudos não compararam casos e controles saudáveis quanto à prevalência de AOS.<sup>(4-6,8,12,13)</sup> O estudo com o maior número de pacientes com PH mostrou uma prevalência de AOS de 69,4%

em pacientes com DPI, de 83,3% em pacientes com FPI e de 76,2% em pacientes com PHc.<sup>(11)</sup>

Em nosso estudo, a hipoxemia noturna correlacionou-se significativamente e conforme se esperava com a PaO<sub>2</sub>, a SpO<sub>2</sub> em vigília durante a polissonografia e a DL<sub>CO</sub>. A SpO<sub>2</sub> em vigília e durante o exercício apresentaram correlação significativa, porém fraca, com a hipoxemia noturna em alguns estudos,<sup>(8,10,26,27)</sup> mas não em outros.<sup>(28-30)</sup> Não observamos nenhuma correlação entre a hipoxemia noturna e a SpO<sub>2</sub> durante o exercício. Troy et al.<sup>(8)</sup> observaram uma correlação significativa entre T90 e marcadores de gravidade da DPI como SpO<sub>2</sub> diurna, SpO<sub>2</sub> durante o exercício e DL<sub>CO</sub>. Corte et al.<sup>(28)</sup> observaram que 78% dos pacientes com hipoxemia noturna não apresentaram redução da saturação de oxigênio após o exercício. Portanto, a hipoxemia noturna não pode ser excluída quando a PaO<sub>2</sub> for normal em repouso ou durante o exercício.

O presente estudo tem limitações que precisam ser apontadas. Em primeiro lugar, a amostra foi relativamente pequena, com predomínio de mulheres. No Brasil, porém, a PHc é mais comum em mulheres que em homens, porque as exposições em ambientes fechados são mais comuns nas mulheres que nos homens. Assim, as características demográficas da população de nosso estudo são semelhantes às relatadas na literatura.<sup>(1)</sup> Além disso, embora seja mais comum em homens, a AOS torna-se mais comum em mulheres na pós-menopausa.<sup>(31,32)</sup> Os casos e controles do presente estudo foram emparelhados por sexo, o que significa que os resultados não podem ser atribuídos a diferenças entre os sexos. Em segundo lugar, embora seja comum no Brasil, a PHc muitas vezes é diagnosticada em estágio avançado ou progressivo, o que limita a inclusão de pacientes com PHc. O fato de que não foram incluídos no presente estudo pacientes com PHc e hipoxemia

em vigília ou que estivessem recebendo oxigenoterapia é, portanto, outra limitação, porque a prevalência de AOS poderia ser maior nessa população. Em terceiro lugar, o fato de que o mesmo investigador coletou os dados antropométricos e aplicou os questionários pode ter resultado em viés de aferição. Finalmente, o efeito da primeira noite (quando os pacientes estão em um ambiente desconhecido) da polissonografia também pode ter influenciado os resultados. No entanto, como esse efeito foi comum a casos e controles, essa limitação torna-se menos crítica.

Em suma, a prevalência de AOS em pacientes com PHc (casos) foi alta, embora não tenha sido maior que a observada em controles com espirometria normal. Além disso, os casos apresentaram mais hipoxemia durante o sono do que os controles. A hipoxemia noturna foi comum e relacionou-se com a saturação basal de oxigênio durante a vigília. Nossos resultados sugerem que os questionários do sono não têm poder discriminatório suficiente para identificar AOS em pacientes com PHc.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RBM e CACP: conceituação; curadoria dos dados; análise formal; investigação; administração do projeto; e redação, revisão e edição do manuscrito. LRAB: conceituação; análise formal; e revisão do manuscrito. MRS: revisão e edição do manuscrito. ABB, ACLR, PSG e SLKM: coleta de dados. ST: aquisição de financiamento. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Pereira CA, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy*. 2016;9:171-181. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81540>
- Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):151-163. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.12.004>
- Pereira CA, Soares M, Botelho AB, Gimenez A, Beraldo B, Fukuda CY, et al. Multicenter registry of interstitial lung diseases in adults in Brazil. *Am J Resp Crit Care Med*. 2020;201:A4452. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\\_MeetingAbstracts.A3352](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3352)
- Pihtiilä A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1281-1288. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0834-3>
- Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-778. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2776>
- Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis?. *Sleep Breath*. 2010;14(4):387-390. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0336-5>
- Aydoğdu M, Ciftçi B, Firat Güven S, Ulukavak Ciftçi T, Erdoğan Y. Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease [Article in Turkish]. *Tuberk Toraks*. 2006;54(3):213-221.
- Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996-1004. <https://doi.org/10.1111/resp.13549>
- Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, Korkonikitas P, Mermigkis D, et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Princ Pract*. 2009;18(1):10-15. <https://doi.org/10.1159/000163039>
- Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(6):593-601. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.2758>
- Pereira N, Cardoso AV, Mota PC, Santos AC, Melo N, Morais A, et al. Predictive factors of obstructive sleep apnoea in patients with fibrotic lung diseases. *Sleep Med*. 2019;56:123-127. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.020>
- Bosi M, Milioni G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung*. 2017;195(5):643-651. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0031-4>
- Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al.

- Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601934. <https://doi.org/10.1183/13993003.01934-2016>
14. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
  15. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-699. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675PP>
  16. Fonseca LB, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):266-272. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000243>
  17. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
  18. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
  19. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002>
  20. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waerber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):742-748. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30075-3)
  21. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, version 2.2. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2015.
  22. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J*. 2003;20(1):54-60. <https://doi.org/10.1136/emj.20.1.54>
  23. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, Agarwal S, Richardson B, Horton MR, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;134(4):693-698. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0173>
  24. 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>
  25. Perez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):224-229.
  26. Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 2001;56(6):482-486. <https://doi.org/10.1136/thx.56.6.482>
  27. Midgren B. Oxygen desaturation during sleep as a function of the underlying respiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):43-46. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.1.43>
  28. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, Macdonald PM, Hansel DM, Polkey M, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012;29(1):41-50.
  29. Bye PT, Issa F, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(1):27-32.
  30. Pitsiou G, Bagalas V, Boutou A, Stanopoulos I, Argyropoulou-Pataka P. Should we routinely screen patients with idiopathic pulmonary fibrosis for nocturnal hypoxemia?. *Sleep Breath*. 2013;17(2):447-448. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0716-0>
  31. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1816152>
  32. Haddad F, Bittencourt L. Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono no Adulto. São Paulo: Estação Brasil; 2013.



# Desempenho de escores de risco em pacientes com exacerbações agudas da DPOC

Lídia Gomes<sup>1</sup>, Samuel Pereira<sup>1</sup>, Bernardo Sousa-Pinto<sup>2</sup>, Cidália Rodrigues<sup>1</sup>

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.
2. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde – CINTESIS – Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Recebido: 31 janeiro 2023.  
Aprovado: 5 agosto 2023.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

## RESUMO

**Objetivo:** As exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) são causas comuns de hospitalização. Vários escores foram propostos para classificar o risco de deterioração clínica ou mortalidade em pacientes hospitalizados com EADPOC. Buscamos investigar se escores de deterioração clínica e mortalidade no momento da admissão podem prever eventos adversos durante a hospitalização e após a alta de pacientes com EADPOC.

**Métodos:** Realizamos um estudo retrospectivo a respeito de pacientes admitidos com EADPOC. O *National Early Warning Score 2* (NEWS2), o NEWS2<sub>88-92%</sub>, o escore *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation* (DECAF, **D**ispneia, **E**osinopenia, **C**onsolidação, **A**cidemia e **F**ibrilação atrial) e o escore DECAF modificado (DECAFm) foram calculados no momento da admissão. Avaliamos a sensibilidade, a especificidade e o desempenho geral dos escores quanto aos seguintes desfechos: mortalidade hospitalar; necessidade de ventilação mecânica invasiva ou ventilação não invasiva (VNI); longas internações hospitalares; readmissões hospitalares e futuras AECOPD. **Resultados:** Incluímos 119 pacientes admitidos com EADPOC. A mediana da idade foi de 75 anos, e 87,9% eram do sexo masculino. O NEWS2<sub>88-92%</sub> associou-se a uma redução de 8,9% no número de indivíduos classificados em pacientes com necessidade de observação atenta e contínua, sem aumento do risco de morte no grupo de indivíduos classificados em pacientes de baixo risco. O NEWS2<sub>88-92%</sub> e o NEWS2 foram considerados adequados para prever a necessidade de VNI aguda e internações hospitalares mais longas. O DECAF e o DECAFm foram considerados melhores em prever a mortalidade hospitalar do que o NEWS2 e o NEWS2<sub>88-92%</sub>. **Conclusões:** Em comparação com o NEWS2, o NEWS2<sub>88-92%</sub> reduz com segurança a necessidade de monitoramento clínico em pacientes com EADPOC. O NEWS2 e o NEWS2<sub>88-92%</sub> aparentemente são bons preditores do tempo de internação hospitalar e da necessidade de VNI, mas não substituem o DECAF e o DECAFm como preditores de mortalidade.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade; Exacerbação dos sintomas; Escore de alerta precoce; Tempo de internação; Readmissão do paciente.

## INTRODUÇÃO

A DPOC é uma das três principais causas de morte em todo o mundo. Espera-se que a prevalência e a carga da DPOC aumentem, provocando um aumento do número de hospitalizações em decorrência de exacerbações agudas da DPOC (EADPOC).<sup>(1)</sup> As EADPOC resultam em progressão da doença e hospitalização, e estão associadas a um prognóstico ruim e a um aumento da mortalidade.<sup>(2)</sup> Portanto, diversos escores têm sido propostos para classificar o risco de deterioração clínica ou mortalidade em pacientes com EADPOC.<sup>(3,4)</sup>

O *National Early Warning Score* (NEWS) é amplamente usado no Reino Unido para identificar deterioração clínica em pacientes hospitalizados com doença aguda e é baseado na avaliação repetida da FR, SpO<sub>2</sub>, pressão arterial sistólica, frequência de pulso, nível de consciência e temperatura. O NEWS classifica os pacientes hospitalizados em pacientes com risco baixo, moderado ou alto de deterioração.<sup>(5)</sup> O *National Early Warning Score 2* (NEWS2) adicionou o parâmetro "confusão" à avaliação da consciência, além

de uma nova classificação da SpO<sub>2</sub>. O NEWS original tinha apenas uma escala para a SpO<sub>2</sub>, pela qual pacientes com SpO<sub>2</sub> < 96% recebiam pontuação pior, o que levava à titulação da oxigenoterapia para que se alcançasse uma SpO<sub>2</sub> ≥ 96%.<sup>(5)</sup> No entanto, fornecer oxigênio em excesso a pacientes com EADPOC aumenta a necessidade de ventilação e a mortalidade.<sup>(6,7)</sup> Outro problema é que pacientes com DPOC comumente apresentam hipoxemia crônica, o que leva a alertas falsos. Portanto, o NEWS2 inclui duas escalas de SpO<sub>2</sub>: a escala original para pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e uma nova escala para pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica (Tabela S1).<sup>(5)</sup> No entanto, como as sociedades de especialistas recomendam uma SpO<sub>2</sub>-alvo de 88-92% para todos os pacientes com DPOC,<sup>(1,8,9)</sup> o NEWS2 com apenas uma escala (NEWS2<sub>88-92%</sub>) foi concebido para simplificar a aplicação do escore e reduzir o risco de fornecer oxigênio em excesso.

No tocante a escores de mortalidade, o *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation*

### Endereço para correspondência:

Lídia Sousa Gomes. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561, Coimbra, Portugal.  
E-mail: lidiamsgomes@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

(DECAF, **D**ispneia, **E**osinopenia, **C**onsolidação, **A**cidemia e **F**ibrilação atrial) é um escore validado para prever a mortalidade hospitalar em pacientes com EADPOC, classificando-os em pacientes com risco baixo, moderado ou alto no momento da admissão.<sup>(10,11)</sup> Como a ocorrência de uma EADPOC no ano anterior é o melhor preditor de novas EADPOC e associa-se a um aumento da mortalidade, elaborou-se o escore DECAF modificado (DECAFm), que avalia as exacerbações no ano anterior em vez da fibrilação atrial.<sup>(1,12)</sup>

Embora os escores NEWS e de mortalidade já tenham sido usados no contexto de EADPOC, seu papel na previsão de diferentes tipos de eventos (ventilação, internações prolongadas, readmissões e futuras EADPOC, por exemplo) durante a hospitalização e após a alta de pacientes com EADPOC ainda não foi estudado a fundo. Portanto, os objetivos do presente estudo foram investigar se a pontuação obtida nos escores NEWS2 e DECAF no momento da admissão poderia prever a ocorrência de eventos durante a hospitalização e após a alta de pacientes com EADPOC e compreender até que ponto as versões modificadas do NEWS2 e do DECAF (NEWS2<sub>88-92%</sub> e DECAFm, respectivamente) são comparáveis às versões originais.

## MÉTODOS

Neste estudo retrospectivo, analisamos dados extraídos dos prontuários médicos de pacientes consecutivos com EADPOC admitidos no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal, entre janeiro de 2017 e novembro de 2018. Incluímos pacientes hospitalizados com diagnóstico de DPOC conforme os critérios da GOLD<sup>(1)</sup> e excluímos todos os pacientes com outras doenças respiratórias (asma e doença pulmonar intersticial, por exemplo). O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Protocolo n. OBS.SF.180-2022).

A pontuação obtida no NEWS2 e no DECAF foi calculada com base nos dados do paciente no momento da admissão hospitalar. A pontuação no NEWS2 foi calculada por meio da avaliação da FR, SpO<sub>2</sub>, pressão arterial sistólica, frequência de pulso, nível de consciência e temperatura. Os pacientes cuja pontuação no NEWS2 foi = 0-4 foram considerados pacientes de baixo risco; aqueles cuja pontuação foi = 5 ou 6 foram considerados pacientes de risco moderado; aqueles cuja pontuação foi ≥ 7 foram considerados pacientes de alto risco. Uma pontuação ≥ 5 no NEWS2 indica a necessidade de observação de hora em hora, ao passo que uma pontuação ≥ 7 indica a necessidade de observação atenta e contínua.<sup>(6)</sup> É importante observar que, como a pontuação no NEWS2 foi calculada retrospectivamente para este estudo, a classificação não teve impacto no manejo dos pacientes durante a hospitalização. A pontuação no NEWS2 foi calculada com a escala 1 em pacientes hipoxêmicos e com a escala 2 em pacientes hipercápnicos. A pontuação no

NEWS2<sub>88-92%</sub> foi calculada com a escala 2 em todos os pacientes.

A pontuação no DECAF foi calculada retrospectivamente com base na pontuação obtida na escala estendida de dispneia do *Medical Research Council* (5a ou 5b), eosinopenia ( $< 0,05 \times 10^9/L$ ), consolidação, acidemia (pH  $< 7,3$ ) e fibrilação atrial; a pontuação no DECAFm foi calculada por meio da avaliação dos mesmos parâmetros, à exceção da fibrilação atrial, que foi substituída pela ocorrência de EADPOC no ano anterior. Os pacientes cuja pontuação no DECAF foi = 0 ou 1 foram considerados pacientes de baixo risco; aqueles cuja pontuação foi = 2 foram considerados pacientes de risco moderado; aqueles cuja pontuação foi = 3-6 foram considerados pacientes de alto risco.<sup>(10,11)</sup>

Avaliamos e comparamos os escores supracitados quanto aos seguintes desfechos: mortalidade hospitalar; uso de ventilação mecânica invasiva (VMI); uso de ventilação não invasiva (VNI); tempo de internação > 14 dias (isto é, acima do percentil 75); readmissões hospitalares; futuras EADPOC. Além disso, avaliamos a sensibilidade e a especificidade dos escores, bem como seu desempenho geral.

## Análise estatística

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressas em forma de médias e desvios padrão, e as variáveis com distribuição não normal foram expressas em forma de medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram expressas em forma de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas por meio de testes t, e aquelas com distribuição não normal foram comparadas por meio do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado.

O desempenho dos escores NEWS2, NEWS2<sub>88-92%</sub>, DECAF e DECAFm quanto aos desfechos supracitados foi avaliado e comparado por meio de curvas ROC. Calculamos o desempenho do NEWS2 e do NEWS2<sub>88-92%</sub> usando limiares de baixo e alto risco (5 e 7, respectivamente).

Não realizamos nenhum cálculo de tamanho amostral. Incluímos todos os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade durante o período de estudo.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 26.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo 119 pacientes admitidos com EADPOC (Figura S1). Suas características estão descritas na Tabela 1. A mediana da idade dos participantes foi de 75 anos (IIQ: 10), e 87,9% eram do sexo masculino. Dos 119 participantes do estudo, 5% tinham DPOC em estágio I da GOLD, 35% tinham DPOC em estágio II da GOLD, 42% tinham DPOC em

**Tabela 1.** Características dos participantes do estudo.<sup>a</sup>

Variável	Amostra total (N = 119)
Idade, anos	75 [10]
Sexo	
Masculino	101 (84,9%)
Feminino	18 (15,1%)
Carga tabágica, anos-maço	48 [67]
Tabagismo	
Nunca fumou	26 (21,8%)
Ex-fumante	69 (58,0%)
Fumante	24 (20,2%)
DPOC, estágio da GOLD	
I	6 (5,0%)
II	42 (35,3%)
III	50 (42,0%)
IV	21 (17,6%)
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	44,8 [25,8]
EADPOC no ano anterior	34 (28,6%)
Consolidação	55 (46,2%)
Acidemia, pH < 7,3	20 (16,8%)
Hipercapnia	49 (53,8%)
VNI	42 (35,3%)
VMI	3 (2,5%)
Antibioticoterapia	106 (89,1%)
Classificação de risco do paciente	
Pontuação no NEWS2	
Risco baixo, 0-4	41 (36,9%)
Risco moderado, 5 ou 6	24 (21,6%)
Risco alto, ≥ 7	46 (38,7%)
Pontuação no NEWS2 <sub>88-92%</sub>	
Risco baixo, 0-4	51 (45,9%)
Risco moderado, 5 ou 6	24 (21,6%)
Risco alto, ≥ 7	36 (32,4%)
Score DECAF	
Risco baixo	3 (2,5%)
Risco moderado	31 (26,1%)
Risco alto	85 (71,4%)
Score DECAFm	
Risco baixo	1 (0,8%)
Risco moderado	24 (20,2%)
Risco alto	94 (79,0%)
Tempo de internação, dias	8 [6]
Internação prolongada	31 (26,1%)
Óbito	8 (6,7%)
Readmissão em 30 dias	15 (13,8%)
Readmissão em 60 dias	19 (17,4%)
Readmissão em 90 dias	25 (22,9%)
Readmissão em 180 dias	38 (34,9%)
EADPOC no ano seguinte	
Total	75 (63,0%)
Grave	51 (42,9%)

EADPOC: exacerbação ou exacerbações aguda(s) da DPOC; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; NEWS2: *National Early Warning Score 2*; DECAF: *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation* (Dispneia, Eosinopenia, Consolidação, Acidemia e Fibrilação atrial); e DECAFm: DECAF modificado. <sup>a</sup>Dados apresentados em forma de n (%) ou mediana [IIQ].

estágio III da GOLD e 18% tinham DPOC em estágio IV da GOLD. A mediana do VEF<sub>1</sub> em % do previsto foi de 44,8% (IIQ: 25,8%), correspondendo a obstrução grave. A taxa global de mortalidade hospitalar foi de 6,7%. Um total de 42 pacientes (35,3%) necessitaram de VNI, e 3 (2,5%) necessitaram de VMI. A mediana do tempo de internação foi de 8 dias (IIQ: 6), e 26,1% dos pacientes tiveram uma internação prolongada. As taxas de readmissão variaram desde 13,8% 30 dias depois da alta até 34,9% 180 dias depois da alta. Sessenta e três por cento dos pacientes tiveram uma nova EADPOC, e 42,9% tiveram uma EADPOC grave no ano seguinte.

A classificação de risco com base na pontuação obtida no NEWS2 e no NEWS2<sub>88-92%</sub> é apresentada na Figura 1. Do total de pacientes, 63,0% e 54,1%, respectivamente, foram considerados pacientes de risco moderado ou alto (isto é, pacientes que necessitavam de observação atenta e contínua) com base na pontuação obtida no NEWS2 e no NEWS2<sub>88-92%</sub>. Isso corresponde a uma redução de 8,9% no número de pacientes com necessidade de observação atenta e contínua com base na pontuação obtida no NEWS2<sub>88-92%</sub>. O NEWS2<sub>88-92%</sub> tendeu a associar-se a pontuações menores, com tendência a classificar os pacientes em pacientes de menor risco em comparação com o NEWS2 (Figura S2).

A distribuição das variáveis de desfecho por grupo de risco conforme os diferentes escores é apresentada na Tabela 2. Embora o NEWS2<sub>88-92%</sub> tenha classificado um número maior de pacientes em pacientes de baixo risco, não houve diferença significativa quanto à mortalidade entre os pacientes de baixo risco segundo o NEWS2 e os de baixo risco segundo o NEWS2<sub>88-92%</sub> (2,4% vs. 4,0%; p = 0,331). Com efeito, nenhum dos pacientes considerados de baixo risco morreu no dia da admissão.

No tocante ao tempo de internação, os pacientes que não foram considerados de baixo risco pelo NEWS2 e que foram reclassificados em pacientes de baixo risco pelo NEWS2<sub>88-92%</sub> não apresentaram diferença quanto à mediana do tempo de internação quando comparados com pacientes já pertencentes ao grupo de baixo risco segundo ambos os escores. Os pacientes considerados de alto risco pelo NEWS2 ou NEWS2<sub>88-92%</sub> tiveram um tempo de internação significativamente maior do que aqueles considerados de risco baixo ou moderado. O mesmo ocorreu com o uso de VNI durante a hospitalização: foi significativamente maior em pacientes de risco moderado e alto do que naqueles de baixo risco segundo ambos os escores (Tabela 2). Não houve diferenças significativas quanto aos demais desfechos.

A classificação de risco com base na pontuação obtida no DECAF e no DECAFm é apresentada na Figura 1. Não houve diferenças significativas entre o DECAF e o DECAFm quanto aos desfechos estudados (Tabela 2).

O NEWS2<sub>88-92%</sub> e o NEWS2 apresentaram, respectivamente, poder discriminativo bom e adequado para prever o uso de VNI (ASC = 0,70; IC95%:

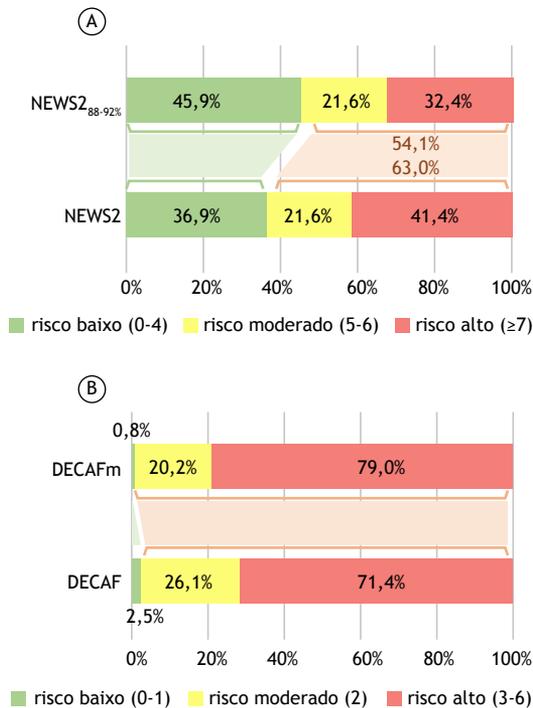
**Tabela 2.** Distribuição dos desfechos nos grupos de risco, avaliado pela pontuação obtida nos escores *National Early Warning Score 2* e *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation*.<sup>a</sup>

Variável	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	p
<b>Óbito</b>				
NEWS2	1/41 (2,4%)	2/24 (8,3%)	4/46 (8,7%)	0,438
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	2/50 (4,0%)	1/25 (0,0%)	4/35 (11,4%)	0,331
Escore DECAF	*	1/31 (3,2%)	7/85 (8,2%)	0,560
Escore DECAFm	**	1/24 (4,2%)	7/94 (7,4%)	0,818
<b>Tempo de internação, dias</b>				
NEWS2	7 [6]	7 [10]	10 [7]	0,001
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	7 [6]	8 [7]	13 [9]	0,002
Escore DECAF	17 [17]	7 [9]	10 [8]	0,160
Escore DECAFm	**	7 [9]	9 [8]	0,392
<b>VNI</b>				
NEWS2	10/41 (24,4%)	7/24 (29,2%)	25/46 (54,3%)	0,01
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	12/50 (24,0%)	8/25 (32,0%)	22/35 (62,9%)	0,001
Escore DECAF	*	10/31 (32,3%)	32/85 (37,6%)	0,374
Escore DECAFm	**	12/24 (50,0%)	29/94 (30,9%)	0,875
<b>VMI</b>				
NEWS2	0/41 (0,0%)	0/24 (0,0%)	2/46 (4,3%)	0,237
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	0/50 (0,0%)	0/25 (0,0%)	2/35 (5,7%)	0,113
Escore DECAF	*	1/31 (3,2%)	2/85 (2,4%)	0,928
Escore DECAFm	**	0/24 (0,0%)	3/94 (3,2%)	0,664
<b>EADPOC no ano seguinte</b>				
NEWS2	25/40 (62,5%)	16/22 (72,7%)	30/41 (73,2%)	0,531
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	30/48 (62,5%)	17/23 (73,9%)	23/31 (74,2%)	0,453
Escore DECAF	*	23/30 (76,7%)	51/77 (66,2%)	0,245
Escore DECAFm	**	17/22 (77,3%)	57/87 (65,5%)	0,452
<b>EADPOC grave(s) no ano seguintes</b>				
NEWS2	18/40 (38,8%)	10/22 (45,5%)	22/41 (53,7%)	0,700
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	21/48 (43,8%)	12/23 (52,2%)	16/31 (51,6%)	0,715
Escore DECAF	*	17/30 (56,7%)	34/77 (44,2%)	0,134
Escore DECAFm	**	11/22 (50,0%)	39/87 (44,8%)	0,508
<b>Readmissão em 30 dias</b>				
NEWS2	4/40 (10,0%)	4/22 (18,2%)	7/40 (17,5%)	0,568
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	4/48 (8,3%)	4/23 (17,4%)	6/30 (20,0%)	0,290
Escore DECAF	*	5/30 (16,7%)	10/76 (13,2%)	0,699
Escore DECAFm	**	4/22 (18,2%)	10/86 (11,6%)	0,031
<b>Readmissão em 60 dias</b>				
NEWS2	6/40 (15,0%)	4/22 (18,2%)	9/40 (22,5%)	0,689
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	6/48 (12,5%)	4/23 (17,4%)	8/30 (26,7%)	0,280
Escore DECAF	*	6/30 (20,0%)	13/76 (17,1%)	0,678
Escore DECAFm	**	5/22 (22,7%)	13/86 (15,1%)	0,064
<b>Readmissão em 90 dias</b>				
NEWS2	8/40 (20,0%)	6/22 (27,3%)	11/40 (27,5%)	0,696
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	8/48 (16,7%)	6/23 (26,1%)	10/30 (33,3%)	0,232
Escore DECAF	*	8/30 (26,7%)	17/76 (22,4%)	0,565
Escore DECAFm	**	5/22 (22,7%)	19/86 (22,1%)	0,183
<b>Readmissão em 180 dias</b>				
NEWS2	14/40 (35,0%)	7/22 (31,8%)	17/40 (42,5%)	0,658
NEWS2 <sup>88-92%</sup>	14/48 (29,2%)	8/23 (34,8%)	15/30 (50,0%)	0,174
Escore DECAF	*	11/30 (36,7%)	27/76 (35,5%)	0,435
Escore DECAFm	**	7/22 (31,8%)	30/86 (34,9%)	0,376

EADPOC: exacerbação ou exacerbações aguda(s) da DPOC; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; NEWS2: *National Early Warning Score 2*; DECAF: **D**yspnea, **E**osinopenia, **C**onsolidation, **A**cidemia, and **A**trial **F**ibrillation (**D**ispneia, **E**osinopenia, **C**onsolidação, **A**cidemia e **F**ibrilação atrial); e DECAFm: DECAF modificado. <sup>a</sup>Dados apresentados em forma de n/total (%) ou mediana [IIQ]. \*A análise não foi realizada, pois apenas 3 pacientes foram considerados de baixo risco pela pontuação obtida no DECAF. \*\*A análise não foi realizada, pois apenas 1 paciente foi considerado de baixo risco pela pontuação obtida no DECAFm.

0,60-0,80 vs. ASC = 0,66; IC95%: 0,56-0,77) e o uso de VMI (ASC = 0,81; IC95%: 0,62-0,99 vs. ASC = 0,77; IC95%: 0,54-0,99). Ambos os escores apresentaram bom poder discriminativo para prever um maior tempo de internação (ASC = 0,74; IC95%: 0,63-0,85 vs. ASC

= 0,72; IC95%: 0,61-0,83). Por outro lado, nenhum dos escores apresentou poder discriminativo para prever futuras EADPOC ou readmissões hospitalares, e sua precisão na previsão de mortalidade foi baixa (Tabela S2).



**Figura 1.** Pacientes classificados em pacientes de risco baixo, moderado ou alto com base na pontuação obtida nos escores *National Early Warning Score 2* (NEWS2) e NEWS2<sub>88-92%</sub> (em A) e nos escores *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation* (DECAF, *Dispneia, Eosinopenia, Consolidação, Acidemia e Fibrilação atrial*) e DECAF modificado (DECAFm, em B). Observação: As categorias de risco foram comparadas entre os escores (baixo risco segundo o NEWS2 vs. baixo risco segundo o NEWS2<sub>88-92%</sub>, por exemplo). Os valores de p foram calculados por meio do teste exato de Fisher (p < 0,001).

O DECAFm apresentou bom poder discriminativo para prever mortalidade (ASC = 0,77; IC95%: 0,62-0,92), ao passo que o DECAF não apresentou nenhum resultado significativo. O DECAF e DECAFm apresentaram alto poder discriminativo para prever o uso de VMI (ASC = 0,89; IC95%: 0,72-1,00 vs. ASC = 0,88; IC95%: 0,69-1,00), mas não o uso de VNI, futuras EADPOC ou readmissões hospitalares (Tabela S2).

A Tabela 3A mostra o desempenho do NEWS2 e do NEWS2<sub>88-92%</sub> nos limiares de baixo e alto risco (5 e 7, respectivamente). O desempenho do DECAFm num limiar de alto risco (= 3) é apresentado na Tabela 3B. A sensibilidade e a especificidade dos escores DECAF para grupos de baixo risco (limiar = 2) não foram calculadas, porque apenas 1 e 3 pacientes foram considerados de baixo risco pelo DECAF e pelo DECAFm, respectivamente.

O NEWS2 apresentou alta sensibilidade para mortalidade, e tanto o NEWS2 como o NEWS2<sub>88-92%</sub> apresentaram alta sensibilidade para um maior tempo de internação e necessidade de VNI. O NEWS2 e o NEWS2<sub>88-92%</sub> apresentaram alta especificidade para mortalidade, maior tempo de internação e uso de VNI, sendo que o NEWS2<sub>88-92%</sub> apresentou resultados melhores que os do NEWS2.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, os escores NEWS2 e NEWS2<sub>88-92%</sub> foram moderadamente precisos em prever um maior tempo de internação e a necessidade de VNI ou VMI, mas não mortalidade. Em contrapartida, o escore DECAFm foi capaz de prever mortalidade, embora não necessariamente com precisão, e a necessidade de VMI. No entanto, nenhum dos escores foi bom em prever desfechos após a alta.

A taxa de mortalidade hospitalar em pacientes hospitalizados em decorrência de EADPOC não é negligenciável. Em nossa amostra, a taxa de mortalidade hospitalar foi de 7%, o que está de acordo com a literatura (4-8%).<sup>(10,11)</sup>

Em nosso estudo, os escores DECAF e DECAFm foram melhores que o NEWS2 e o NEWS2<sub>88-92%</sub> em prever mortalidade hospitalar em pacientes admitidos com EADPOC. Embora a pontuação obtida no NEWS2 no momento da admissão já tenha sido usada como preditor de mortalidade no Reino Unido, nossos resultados sugerem que escores desse tipo não devem ser usados para esse fim, e são consistentes com os achados de outros estudos.<sup>(13)</sup> Diferentemente dos escores NEWS, o DECAF já foi validado como preditor de mortalidade hospitalar no momento da admissão por EADPOC.<sup>(10,11)</sup> Além disso, nossos resultados mostram que o desempenho do DECAFm foi melhor que o do DECAF original. Esse achado é consistente com estudos recentes nos quais se demonstrou o impacto prognóstico de uma EADPOC no ano anterior.<sup>(12,14)</sup>

Embora seja calculado com base em parâmetros clínicos comuns, o NEWS2 pressupõe que se tenha realizado uma gasometria arterial no momento da avaliação ou que se conheça o tipo de insuficiência respiratória apresentada pelo paciente. O uso do NEWS2<sub>88-92%</sub> em todos os pacientes do presente estudo, independentemente do tipo de insuficiência respiratória, associou-se a uma redução de 8,9% no número de indivíduos com necessidade de observação atenta e contínua em comparação com o NEWS2, sem aumento significativo da mortalidade em indivíduos reclassificados em pacientes de baixo risco. Com efeito, nenhum dos pacientes considerados de baixo risco morreu no mesmo dia em que o escore foi aplicado. Echevarria et al. compararam o NEWS2 e o NEWS2<sub>88-92%</sub> e não observaram diferenças na mortalidade.<sup>(13)</sup> De fato, diversas diretrizes recomendam a titulação da saturação de oxigênio para que se alcance a meta de 88-82% em pacientes com EADPOC, um valor associado à redução da mortalidade, hipercapnia e acidose respiratória.<sup>(1,8,9,15)</sup>

Além de apoiar resultados anteriores a respeito da mortalidade hospitalar, nosso estudo é, pelo que sabemos, o primeiro a comparar os escores NEWS2, NEWS2<sub>88-92%</sub> e DECAF quanto a sua capacidade de prever a necessidade de VNI, o uso de VMI e o tempo de internação hospitalar. Os escores NEWS2 e NEWS2<sub>88-92%</sub> foram melhores que os escores DECAF em prever a necessidade de VNI, a necessidade de VMI e um maior

**Tabela 3.** Sensibilidade e especificidade das categorias definidas por limiares de baixo e alto risco com base na pontuação obtida nos escores *National Early Warning Score 2* (parte A) e *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation* (parte B).

	Parte A							
	Pontuação ≥ 5 (risco moderado)				Pontuação ≥ 7 (risco alto)			
	NEWS2		NEWS2 <sup>88-92%</sup>		NEWS2		NEWS2 <sup>88-92%</sup>	
	S	E	S	E	S	E	S	E
	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)
Óbito	0,86	0,39	0,71	0,47	0,57	0,60	0,57	0,69
	(0,79-0,92)	(0,29-0,48)	(0,63-0,80)	(0,38-0,56)	(0,48-0,67)	(0,51-0,69)	(0,48-0,66)	(0,61-0,78)
Tempo de internação > 14 dias	0,86	0,45	0,82	0,55	0,64	0,66	0,61	0,77
	(0,79-0,92)	(0,35-0,54)	(0,75-0,90)	(0,46-0,65)	(0,55-0,73)	(0,58-0,75)	(0,52-0,70)	(0,69-0,85)
VNI	0,76	0,45	0,71	0,57	0,60	0,70	0,53	0,80
	(0,68-0,84)	(0,36-0,54)	(0,63-0,80)	(0,47-0,66)	(0,50-0,69)	(0,61-0,78)	(0,43-0,62)	(0,72-0,87)
VMI	1,00	0,38	1,00	0,47	0,04	1,00	0,06	1,00
	(1,00-1,00)	(0,29-0,47)	(1,00-1,00)	(0,38-0,56)	(0,01-0,08)	(1,00-1,00)	(0,01-0,10)	(1,00-1,00)
EADPOC no ano seguinte	0,65	0,47	0,56	0,56	0,42	0,66	0,34	0,75
	(0,56-0,74)	(0,37-0,57)	(0,47-0,66)	(0,47-0,66)	(0,33-0,52)	(0,57-0,75)	(0,25-0,43)	(0,67-0,83)
EADPOC grave(s) no ano seguinte	0,64	0,42	0,58	0,53	0,44	0,64	0,34	0,72
	(0,55-0,73)	(0,32-0,51)	(0,49-0,68)	(0,43-0,63)	(0,34-0,54)	(0,55-0,73)	(0,25-0,43)	(0,63-0,80)
Readmissão em 30 dias	0,73	0,41	0,73	0,52	0,47	0,62	0,47	0,72
	(0,65-0,82)	(0,32-0,51)	(0,65-0,82)	(0,42-0,61)	(0,37-0,56)	(0,53-0,72)	(0,37-0,56)	(0,64-0,81)
Readmissão em 60 dias	0,68	0,41	0,68	0,52	0,47	0,63	0,47	0,74
	(0,59-0,77)	(0,31-0,51)	(0,59-0,77)	(0,42-0,62)	(0,38-0,57)	(0,53-0,72)	(0,38-0,57)	(0,65-0,82)
Readmissão em 90 dias	0,68	0,42	0,68	0,53	0,44	0,62	0,44	0,74
	(0,59-0,77)	(0,32-0,51)	(0,59-0,77)	(0,44-0,63)	(0,34-0,54)	(0,53-0,72)	(0,34-0,54)	(0,66-0,83)
Readmissão em 180 dias	0,63	0,41	0,63	0,55	0,45	0,64	0,42	0,77
	(0,54-0,73)	(0,31-0,50)	(0,54-0,73)	(0,45-0,64)	(0,35-0,54)	(0,55-0,73)	(0,33-0,52)	(0,68-0,85)

	Parte B							
	Pontuação ≥ 2 (risco moderado)				Pontuação ≥ 3 (risco alto)			
	DECAF		DECAFm		DECAF		DECAFm	
	S	E	S	E	S	E	S	E
	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)
Óbito	-	-	-	-	0,86	0,29	0,88	0,22
					(0,65-1,10)	(0,20-0,37)	(0,65-1,10)	(0,14-0,29)
Tempo de internação > 14 dias	-	-	-	-	0,71	0,27	0,81	0,22
					(0,55-0,87)	(0,18-0,37)	(0,67-0,95)	(0,13-0,30)
VNI	-	-	-	-	0,24	0,30	0,69	0,16
					(0,11-0,37)	(0,20-0,40)	(0,55-0,83)	(0,07-0,24)
VMI	-	-	-	-	0,67	0,28	1,00	0,22
					(0,13-1,20)	(0,19-0,36)	(1,00-1,00)	(0,14-0,29)
EADPOC no ano seguinte	-	-	-	-	0,69	0,26	0,76	0,14
					(0,59-0,80)	(0,11-0,40)	(0,66-0,86)	(0,03-0,26)
EADPOC grave(s) no ano seguinte	-	-	-	-	0,69	0,27	0,76	0,19
					(0,56-0,81)	(0,16-0,38)	(0,65-0,88)	(0,09-0,29)
Readmissão em 30 dias	-	-	-	-	0,67	0,29	0,67	0,19
					(0,43-0,91)	(0,20-0,38)	(0,43-0,91)	(0,11-0,27)
Readmissão em 60 dias	-	-	-	-	0,68	0,29	0,68	0,19
					(0,48-0,89)	(0,20-0,38)	(0,48-0,89)	(0,11-0,27)
Readmissão em 90 dias	-	-	-	-	0,72	0,30	0,76	0,20
					(0,54-0,90)	(0,20-0,40)	(0,59-0,93)	(0,11-0,29)
Readmissão em 180 dias	-	-	-	-	0,74	0,31	0,79	0,21
					(0,60-0,88)	(0,20-0,42)	(0,66-0,92)	(0,12-0,31)

NEWS2: *National Early Warning Score 2*; S: sensibilidade; E: especificidade; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; EADPOC: exacerbação ou exacerbações aguda(s) da DPOC; DECAF: *Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, and atrial Fibrillation* (Dispneia, Eosinopenia, Consolidação, Acidemia e Fibrilação atrial); e DECAFm: DECAF modificado.

tempo de internação. Esse achado deve ser explorado em estudos futuros com amostras maiores. Se confirmado, pode ter implicações no manejo dos pacientes, inclusive na previsão dos recursos necessários e na admissão dos pacientes com base no nível necessário de assistência à saúde. O NEWS2/NEWS<sub>88-92%</sub> e o DECAF não foram bons em prever desfechos em longo prazo como futuras EADPOC e readmissões hospitalares, refletindo o fato de que foram originalmente elaborados para outros fins.

Nosso estudo tem algumas limitações. Como se trata de um estudo retrospectivo, nem todos os dados estão completos. Além disso, a pontuação no NEWS2 e no NEWS2<sub>88-92%</sub> foi calculada com base nos dados coletados no momento da admissão do paciente, porque os dados referentes a outros momentos não estavam disponíveis. Finalmente, o fato de que o estudo foi realizado em um só centro e a amostra foi pequena pode ter resultado em redução da precisão das estimativas e em erros do tipo II. Não obstante as limitações supracitadas, os principais pontos fortes de nosso estudo incluem o fato de que todos os pacientes com EADPOC foram incluídos consecutivamente e o fato de que este foi o primeiro estudo a comparar os escores NEWS e DECAF quanto a sua capacidade de prever a necessidade de VNI aguda, a necessidade de VMI e o tempo de internação hospitalar.

São necessários estudos prospectivos multicêntricos com amostras maiores, bem como estudos que avaliem o uso do NEWS2 e do NEWS2<sub>88-92%</sub> durante todo o período de internação, a fim de investigar se a titulação

da saturação de oxigênio para 88-92% em todos os pacientes tem implicações no curso clínico, reduzindo ou aumentando a frequência das observações com base na classificação de risco do paciente e, em última análise, os custos financeiros associados.

Em suma, a pontuação no NEWS2 e no NEWS2<sub>88-92%</sub> no momento da admissão de pacientes com EADPOC parece ser adequada para prever a necessidade de VNI aguda e um maior tempo de internação. Além disso, é improvável que o uso do NEWS2<sub>88-92%</sub> tivesse resultado em aumento do risco de morte no grupo de baixo risco. Na verdade, o uso do NEWS<sub>88-92%</sub> pode reduzir o número de pacientes com necessidade de vigilância clínica rigorosa, reduzindo os custos com recursos humanos e as despesas hospitalares sem comprometer a segurança do paciente. A pontuação no DECAF e no DECAFm no momento da admissão de pacientes com EADPOC parece ser melhor preditora de mortalidade hospitalar do que a pontuação obtida no NEWS2 e no NEWS2<sub>88-92%</sub>.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LG, BS-P e CR: desenho do estudo. LG e BS-P: análise dos dados e redação do manuscrito. LG, SP, BS-P e CR: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2023 Jan 1]. 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-931. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
- Stone PW, Minelli C, Feary J, Roberts CM, Quint JK, Hurst JR. "NEWS2" as an Objective Assessment of Hospitalised COPD Exacerbation Severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:763-772. <https://doi.org/10.2147/COPD.S359123>
- Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-1258. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
- The Royal College of Physicians [homepage on the Internet]. London: the College; c2022; [updated 2017 Dec 19; cited 2023 Jan 1]. National Early Warning Score (NEWS) 2. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
- Rocker G. Harms of overoxygenation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [published correction appears in *CMAJ*. 2017 Jun 26;189(25):E872]. *CMAJ*. 2017;189(22):E762-E763. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170196>
- Echevarria C, Steer J, Wason J, Bourke S. Oxygen therapy and inpatient mortality in COPD exacerbation. *Emerg Med J*. 2021;38(3):170-177. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2019-209257>
- República Portuguesa. Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Saúde. Direção-Geral da Saúde [homepage on the Internet]; c2023 [updated 2019 Aug 26; cited 2023 Jan 1] NORMA CLÍNICA: 005/2019. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Adulto. Adobe Acrobat document; 18p.]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/diagnostico-tratamento-doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica-adulto-2019.pdf>
- O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1-ii90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209729>
- Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016;71(2):133-140. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207775>
- Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970-976. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202103>
- Zidan MH, Rabie AK, Megahed MM, Abdel-Khaleq MY. The usefulness of the DECAF score in predicting hospital mortality in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(1):75-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.11.006>
- Echevarria C, Steer J, Bourke SC. Comparison of early warning scores in patients with COPD exacerbation: DECAF and NEWS score. *Thorax*. 2019;74(10):941-946. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213470>
- Sharma S, Khan K, Yadav G, Koolwal S. A study of modified DECAF score in predicting hospital outcomes in patients of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease at SMS Medical College, Jaipur. *Adv Human Biol*. 2020;10(3):171. [https://doi.org/10.4103/AIHB.AIHB\\_35\\_20](https://doi.org/10.4103/AIHB.AIHB_35_20)
- Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5462>



# Efeitos da temperatura do ar no risco de morte por DPOC nas principais microrregiões do Brasil: um estudo de séries temporais

Igor Magaton Ribas<sup>1</sup>, João Pedro Medeiros Gomes<sup>1</sup>,  
Pedro Augusto Rosa Valadares<sup>1</sup>, Lucas Santos Jardim<sup>1</sup>,  
Mário Círio Nogueira<sup>1</sup>, Cássia de Castro Martins Ferreira<sup>2</sup>,  
William Cossich Marcial de Farias<sup>3</sup>, Letícia de Castro Martins Ferreira<sup>1</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
2. Curso de Geografia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.
3. Operador Nacional do Sistema Elétrico – ONS – Brasília (DF) Brasil.

Recebido: 25 novembro 2022.  
Aprovado: 28 agosto 2023.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre o risco de morte por DPOC e eventos de temperatura do ar em dez grandes microrregiões brasileiras. **Métodos:** Esta foi uma análise de série temporal de mortes diárias por DPOC e temperaturas médias diárias do ar entre 1996 e 2017. Utilizando modelos de defasagem não linear distribuídos, estimamos os riscos relativos cumulativos de mortalidade por DPOC para quatro percentis de temperatura (representando eventos moderados e extremos de frio e calor) em relação a uma temperatura mínima de mortalidade, com defasagem de 21 dias, em cada microrregião. **Resultados:** Foram encontradas associações significativas entre eventos extremos de temperatura do ar e o risco de morte por DPOC nas microrregiões Sul e Sudeste do Brasil. Houve associação de frio extremo e aumento do risco de mortalidade nas seguintes microrregiões: 36% (IC 95%, 1,12-1,65), em Porto Alegre; 27% (IC 95%, 1,03-1,58), em Curitiba; e 34% (IC 95%, 1,19-1,52), em São Paulo; enquanto o frio moderado foi associado a um risco aumentado de 20% (IC 95%, 1,01-1,41), 33% (IC 95%, 1,09-1,62) e 24% (IC 95%, 1,12-1,38) nas mesmas microrregiões, respectivamente. Houve aumento do risco de mortalidade por DPOC nas microrregiões de São Paulo e Rio de Janeiro: 17% (IC 95%, 1,05-1,31) e 12% (IC 95%, 1,02-1,23), respectivamente, devido ao calor moderado e 23% (IC 95%, 1,09-1,38) e 32% (IC 95%, 1,15-1,50) devido ao calor extremo. **Conclusões:** Eventos de temperatura do ar não ideal foram associados a um risco aumentado de morte por DPOC em áreas tropicais e subtropicais do Brasil.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/mortalidade; Temperatura; Clima.

## INTRODUÇÃO

Em 2019, a DPOC foi a quarta principal causa de morte no Brasil segundo o *Global Burden of Disease*.<sup>(1)</sup> Além disso, a prevalência de DPOC nas Américas é a maior entre as regiões da OMS.<sup>(2)</sup> Ao mesmo tempo, as mudanças climáticas já são uma realidade, inclusive no Brasil,<sup>(3)</sup> e o novo desafio é estudar a relação entre as doenças crônicas e as variáveis ambientais. Além disso, as temperaturas extremas do ar são um fator de risco para a ocorrência, mortalidade e exacerbação de doenças pulmonares e, de acordo com o Painel Intergovernamental sobre Alterações Climáticas, esta exposição será cada vez mais frequente e intensa com a progressão da transição climática.<sup>(4,5)</sup>

No entanto, ainda não é claro se o efeito da temperatura do ar na DPOC está mais associado a temperaturas frias ou quentes. Um estudo chinês a nível nacional, com uma metodologia semelhante à do estudo aqui apresentado, concluiu que as temperaturas do ar mais frias estavam mais associadas à ocorrência de morte por DPOC,<sup>(6)</sup> enquanto que, com uma metodologia diferente, um estudo com 12

idades dos EUA estimou que o efeito do calor durante o verão era responsável por um aumento de até 25% dos óbitos por DPOC.<sup>(7)</sup> Além desses estudos,<sup>(6,7)</sup> existem outros estudos em todo o mundo que estimam a relação entre a temperatura e diferentes resultados da DPOC.<sup>(8)</sup>

Considerando a relativa falta de pesquisas sobre esse tema no Brasil, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a temperatura do ar e a mortalidade por DPOC em diversas microrregiões geográficas do Brasil, representativas de todas as regiões.

## MÉTODOS

Neste estudo de séries temporais foi avaliada a relação entre a temperatura média diária do ar e o número de óbitos diários por DPOC em dez microrregiões brasileiras. Foram selecionadas as duas maiores microrregiões de cada uma das cinco grandes regiões do país, com exceção da região Centro-Oeste, na qual foram escolhidas a primeira e a terceira maiores devido à proximidade geográfica da segunda maior (Goiânia) com a primeira (Brasília). Assim,

### Endereço para correspondência:

Igor Ribas. Rua José Lourenço, 393, CEP 36036-230, Juiz de Fora, MG, Brasil.  
Tel.: 55 32 98464-2727. E-mail: igormribas@icloud.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

as microrregiões escolhidas foram as seguintes: Belém e Manaus (Norte), Salvador e Fortaleza (Nordeste), Campo Grande e Brasília (Centro-Oeste), São Paulo e Rio de Janeiro (Sudeste) e Porto Alegre e Curitiba (Sul). O estudo compreendeu um total de 105 municípios brasileiros, representando diferentes regiões climáticas do país, em um período de 22 anos, de 1º de janeiro de 1996 a 31 de dezembro de 2017.

Os dados de mortalidade por DPOC foram coletados por meio do Departamento de Informática do Ministério da Saúde, especificamente a partir da causa básica de morte no Sistema de Informação sobre Mortalidade.<sup>(9)</sup> A DPOC foi definida de acordo com a Décima Edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): J41-J44.<sup>(6)</sup>

Os dados de temperatura média diária foram estimados a partir da reanálise ERA-Interim, desenvolvida pelo *European Center for Medium-Term Weather Forecasting*, que fornece quatro valores diários de temperatura do ar em pontos de uma grade horizontal uniforme com aproximadamente 13 km de espaço entre eles.<sup>(10,11)</sup> Esse modelo de reanálise é concebido a partir de um sistema de previsão combinado com a assimilação de informações meteorológicas de navios, satélites, aviões, radares, radiossondas e estações meteorológicas de superfície.<sup>(12)</sup> Ao calcular a média dos quatro valores de temperatura do ar, obtivemos a temperatura média diária para esses pontos e, em seguida, para obter a temperatura média diária para as microrregiões, calculamos a média de todos os pontos identificados no território de cada microrregião.

Apesar dos dados das estações meteorológicas serem mais confiáveis, a distribuição irregular com séries temporais incompletas e grandes lacunas territoriais dessas estações inviabilizam qualquer análise como essa.<sup>(13)</sup> Assim, os dados do ERA-Interim resolvem essas dificuldades, devido a uma correlação igual ou superior a 96% quando comparados aos dados das estações meteorológicas de superfície existentes. Ademais, as médias de temperatura do ar são os dados mais usados como parâmetros para análise em estudos sobre clima e saúde. Embora haja variação na temperatura do ar dentro de cada microrregião, a temperatura média diária do ar é representativa do comportamento da temperatura em cada microrregião.<sup>(13)</sup>

A fim de estudar a associação entre óbitos diários por DPOC e a temperatura média diária do ar, os modelos aditivos generalizados foram ajustados com uma distribuição binomial negativa juntamente com uma spline cúbica natural do tempo com oito graus de liberdade por ano para ajustar a tendência de longo prazo e a sazonalidade, e os dias da semana para ajustar a sazonalidade de curto prazo.

Quanto à análise inferencial e à modelagem, foram usados modelos de defasagem distribuída não linear para a análise inferencial e a modelagem, que caracterizam o foco do presente estudo.<sup>(14)</sup> Depois de selecionar uma spline natural com cinco graus de liberdade para a função de exposição-resposta, uma função polinomial

com um intercepto e quatro graus de liberdade para a função de defasagem-resposta e 21 dias de defasagem, estimamos para cada microrregião os riscos relativos cumulativos (RR) de morte por DPOC em percentis da distribuição da temperatura do ar com a temperatura de mortalidade mínima (TMM), ou seja, a temperatura de referência na qual há risco mínimo de mortalidade na defasagem acumulada,<sup>(15)</sup> correspondente ao risco total acumulado. Os percentis 2,5 e 10 foram escolhidos para representar, respectivamente, o frio extremo e o frio moderado, e os percentis 90 e 97,5 para avaliar o calor moderado e o calor extremo.

Estimamos as frações e os números de eventos atribuíveis a temperaturas não-ótimas, acumulados até o 21º dia, com o método *forward*<sup>(16)</sup> de exposição atual a riscos futuros. Calculamos os seguintes componentes:

- Risco atribuível (RA) ao frio extremo (entre a temperatura mais baixa e o percentil 2,5);
- RA para frio moderado (entre os percentis 2,5 e 10);
- RA para frio leve (entre o percentil 10 e a TMM);
- RA para calor leve (entre a TMM e o percentil 90);
- RA ao calor moderado (entre o percentil 90 e o percentil 97,5);
- RA para calor extremo (entre o percentil 97,5 e a temperatura mais alta).

Analizamos os resíduos dos modelos para detectar possível autocorrelação serial e realizamos uma análise de sensibilidade para avaliar a robustez do modelo principal em relação aos modelos gerados com diferentes alterações de parâmetros (Tabela S1, Figura S1, material suplementar). Foi usado o software R, versão 3.4.0 (*The R Project for Statistical Computing*, Viena, Áustria), principalmente o pacote *dlnm*.<sup>(17)</sup> Os scripts relacionados estão disponíveis no Github (<https://github.com/joao-med/COPD-Temperature>).

Devido à natureza pública dos dados, a pesquisa foi isenta de aprovação pelo comitê de ética em pesquisa, de acordo com a resolução nº 510 do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

Analizamos um total de 208.169 óbitos por DPOC em 10 microrregiões brasileiras, variando de 3812 óbitos na microrregião de Campo Grande, com 0 a 5 casos diários e 67806 na microrregião de São Paulo, com 0 a 26 casos diários (Tabela 1 e Figura 1).

Em todas as microrregiões analisadas, as temperaturas médias do ar mais baixas são identificadas no meio do ano (meses de junho e julho), exceto nas microrregiões de Manaus, Belém e Fortaleza. Enquanto isso, as temperaturas médias do ar mais altas ocorrem no final e no início do ano (entre outubro e março). Essas variações correspondem às estações de inverno, com temperaturas mais baixas, e ao final do verão, com temperaturas mais altas no hemisfério sul. A microrregião com a menor temperatura média do ar no período foi Curitiba com 18,7°C e a maior foi Fortaleza com 27,3°C. Quanto às maiores e menores

**Tabela 1.** Distribuição da mortalidade diária por DPOC nas microrregiões brasileiras estudadas, 1996-2017.

Variável	Microrregião									
	Brasília	Campo Grande	Porto Alegre	Curitiba	São Paulo	Rio de Janeiro	Salvador	Fortaleza	Belém	Manaus
População <sup>a</sup>	2.411.628	820.088	3.598.717	2.977.488	13.468.309	11.210.768	336.7109	318.1579	2.047.843	1.874.407
<b>Mortes por DPOC</b>										
Total	6.906	3.812	30.232	17.616	67.806	54.916	7.070	7.224	8.130	4.457
Média anual	314	173	1374	801	3.082	2.496	321	328	370	203
Taxa média anual <sup>b</sup>	13,02	21,13	38,19	26,89	22,88	22,27	9,54	10,32	18,05	10,81
<b>Distribuição diária</b>										
Valor mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Percentil 25	0	0	2	1	6	5	0	0	0	0
Mediana	1	0	3	2	8	7	1	1	1	0
Média	1	0	4	2	8	7	1	1	1	1
Percentil 75	1	1	5	3	10	8	1	1	2	1
Valor máximo	6	5	17	12	26	20	6	7	8	6
Taxa média diária <sup>b</sup>	0,04	0,06	0,10	0,07	0,06	0,06	0,03	0,03	0,05	0,03

<sup>a</sup>População média para o período. <sup>b</sup>Taxas por 100.000 habitantes.

temperaturas médias do ar, Campo Grande (32,7°C) e Curitiba (4,5°C) apresentaram, respectivamente, a maior e a menor. Simultaneamente, a TMM varia de 17,9°C em Curitiba a 28,5°C em Belém (Tabela 2 e Figura 1).

Houve uma associação entre os óbitos por DPOC e a temperatura do ar, especialmente nas microrregiões mais populosas, como São Paulo, Rio de Janeiro e Porto Alegre - regiões sul e sudeste. Essas três microrregiões tiveram as maiores taxas médias diárias de mortalidade (Tabela 1), o que contribuiu para uma estimativa mais confiável do RR (Tabela 3 e Figura 2).

O percentil atribuível ao frio extremo mostrou um aumento no risco de morte por DPOC de 36% em Porto Alegre, 27% em Curitiba e 34% em São Paulo, enquanto o frio moderado mostrou um aumento significativo de 20%, 33% e 24% nas mesmas microrregiões. Além disso, o aumento do risco de calor moderado foi estimado em 17% em São Paulo e 12% no Rio de Janeiro. Com relação ao calor extremo, as microrregiões que apresentaram resultados significativos foram Campo Grande, São Paulo e Rio de Janeiro, com um aumento no risco de 55%, 23% e 32%, respectivamente (Tabela 3).

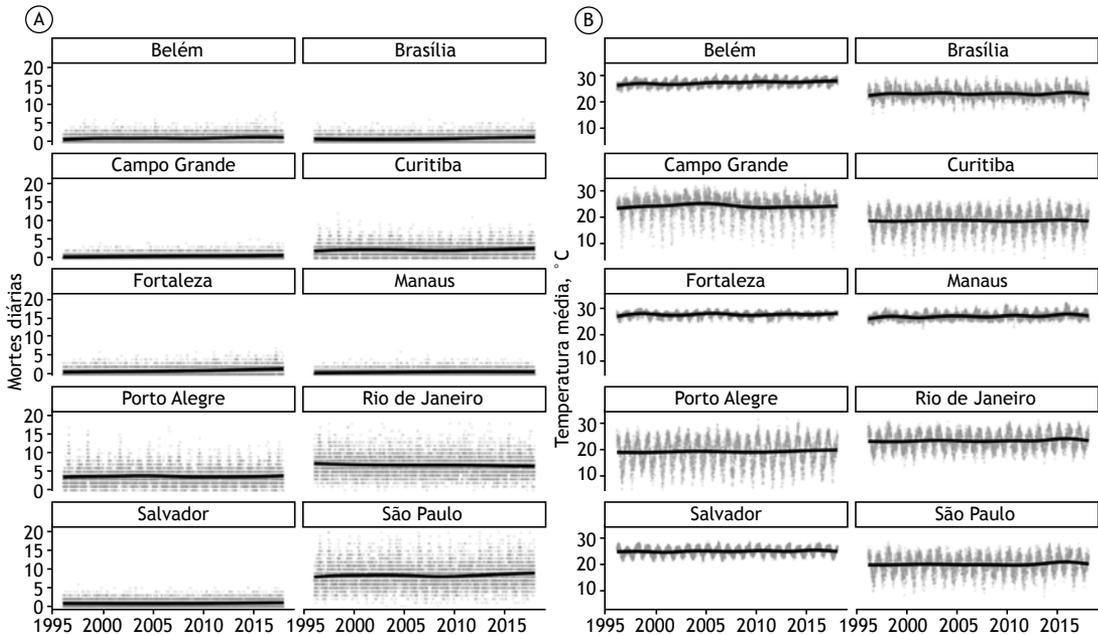
A fração atribuível de óbitos por DPOC à temperatura do ar durante todo o período de 1996 a 2017 em São Paulo no frio foi de 8,83%. Em Porto Alegre, somando o frio extremo ao moderado, o valor foi de 3,35%. Para o calor, a fração atribuível foi de 3,21% em São Paulo. Em Campo Grande, para o calor extremo, o valor encontrado foi de 1,40%, enquanto no Rio de Janeiro, ao adicionar o calor moderado, foi de 1,86% (Tabela 4).

Com relação aos óbitos atribuíveis durante o período analisado para diferentes temperaturas do ar, São Paulo foi a microrregião mais significativa: a faixa correspondente ao frio moderado e ao frio leve pode ter sido responsável, respectivamente, por 1.267 (IC95%: 770-1.727) e 4.108 óbitos (IC95%: 1.631-6.525). Enquanto isso, o número de óbitos atribuíveis às faixas de calor leve e moderado foi, nessa ordem, 1.097 (IC95%: 50-2.032) e 771 (IC95%: 361-1.169). Por outro lado, a faixa de calor extremo pode ter sido responsável por 412 óbitos (IC95%: 226-562) no Rio de Janeiro, a microrregião com o resultado mais significativo para esse intervalo entre 1996 e 2017.

Em Fortaleza e Salvador, não houve associação em nenhuma defasagem. Por outro lado, nas demais microrregiões, a associação com frio extremo ou calor extremo esteve presente em quase todas as defasagens (Figuras S2 e S3, material suplementar).

## DISCUSSÃO

O presente estudo realizou uma análise abrangente do território e da população brasileira, avaliando o impacto da temperatura do ar na mortalidade por DPOC em áreas tropicais e subtropicais. Além disso, devido à escassez de material disponível com análises



**Figura 1.** Distribuição diária dos óbitos por DPOC (J41-44) e temperaturas médias (°C) entre 1996 e 2017 nas microrregiões estudadas. Cada dia é representado por um ponto cinza, e a linha em cada gráfico representa a tendência temporal.

semelhantes, ampliamos o conhecimento sobre saúde e clima, trazendo informações importantes para uma melhor tomada de decisão e consequente melhoria da saúde pública. Investigamos dez microrregiões brasileiras, localizadas em todas as regiões e com os principais tipos de clima do país, com uma estimativa de 27.090.704 pessoas e 208.169 óbitos por DPOC no período de 1996 a 2017). Além disso, identificamos uma associação significativa entre eventos extremos de temperatura do ar e o risco de morte por DPOC nas microrregiões do sul e do sudeste do país, com destaque para a microrregião de São Paulo, onde houve o maior número de óbitos registrados. Nessa microrregião, foram detectados 1.836 óbitos atribuíveis à exposição a condições não-ótimas de temperatura do ar no período analisado e o risco de morte por DPOC aumentou significativamente tanto em eventos de temperatura fria ou quente, moderada e extrema, seja abaixo ou acima da TMM.

Outra característica importante que fortalece nossa análise é o uso de modelos DLNM que capturam relações complexas entre a relação da temperatura do ar e os óbitos por DPOC,<sup>(14,18)</sup> por meio do cálculo de relações não lineares e implicações de exposição a partir de uma perspectiva defasada. Essa metodologia também fornece estimativa de risco relativo e atribuível para diferentes temperaturas e defasagens.<sup>(14,19)</sup>

A fim de comparar nossa pesquisa com os vários resultados apresentados em todo o mundo, vale a pena observar que um estudo chinês semelhante, realizado por Chen et al., encontrou uma fração atribuível de 12,6% (IC95%: 10,31-12,57) de óbitos por DPOC à temperatura do ar, apresentando uma curva em que a maioria dos óbitos foi causada por temperaturas mais

frias.<sup>(6)</sup> Da mesma forma, para as mesmas condições de temperatura do ar, encontramos uma fração atribuível de 12,04% (IC95%: 4,8-18,98) em São Paulo e uma curva análoga modelada.

Em relação ao risco de óbito por DPOC, um estudo americano encontrou, por meio de modelos de regressão logística, uma chance 19% maior entre idosos com DPOC de morrer no mesmo dia em que a temperatura máxima do ar fosse menor ou igual ao percentil 1, em comparação com pacientes sem DPOC.<sup>(20)</sup> Esse achado é compatível com nossos resultados de risco aumentado de morte por DPOC no percentil de temperatura extremamente fria em Porto Alegre, Curitiba e São Paulo. Por sua vez, um estudo da Nova Zelândia com dados de 1980 a 2000 relatou que a taxa de mortalidade é 18% maior no inverno do que o esperado em comparação com outros meses, com 31% de excesso de óbitos atribuíveis a doenças respiratórias.<sup>(21)</sup> Por fim, um grande estudo realizado em Taiwan constatou que uma redução de 5°C na temperatura média diária está correlacionada a um aumento significativo nas admissões hospitalares por DPOC no mesmo dia e em 28 dias consecutivos.<sup>(22)</sup>

Considerando que os prováveis mecanismos que influenciam a mortalidade por DPOC teriam que levar primeiro a uma exacerbação da doença, a exposição a baixas temperaturas do ar poderia facilitar esse evento de várias maneiras. Como já é esperado um aumento da morbidade e da mortalidade no inverno,<sup>(18,23)</sup> algumas explicações costumam ser apontadas, como as que indicam a relação entre o frio e a diminuição da função pulmonar,<sup>(18)</sup> a infecção por agentes virais,<sup>(21)</sup> o efeito direto do frio na broncoconstrição e a diminuição da

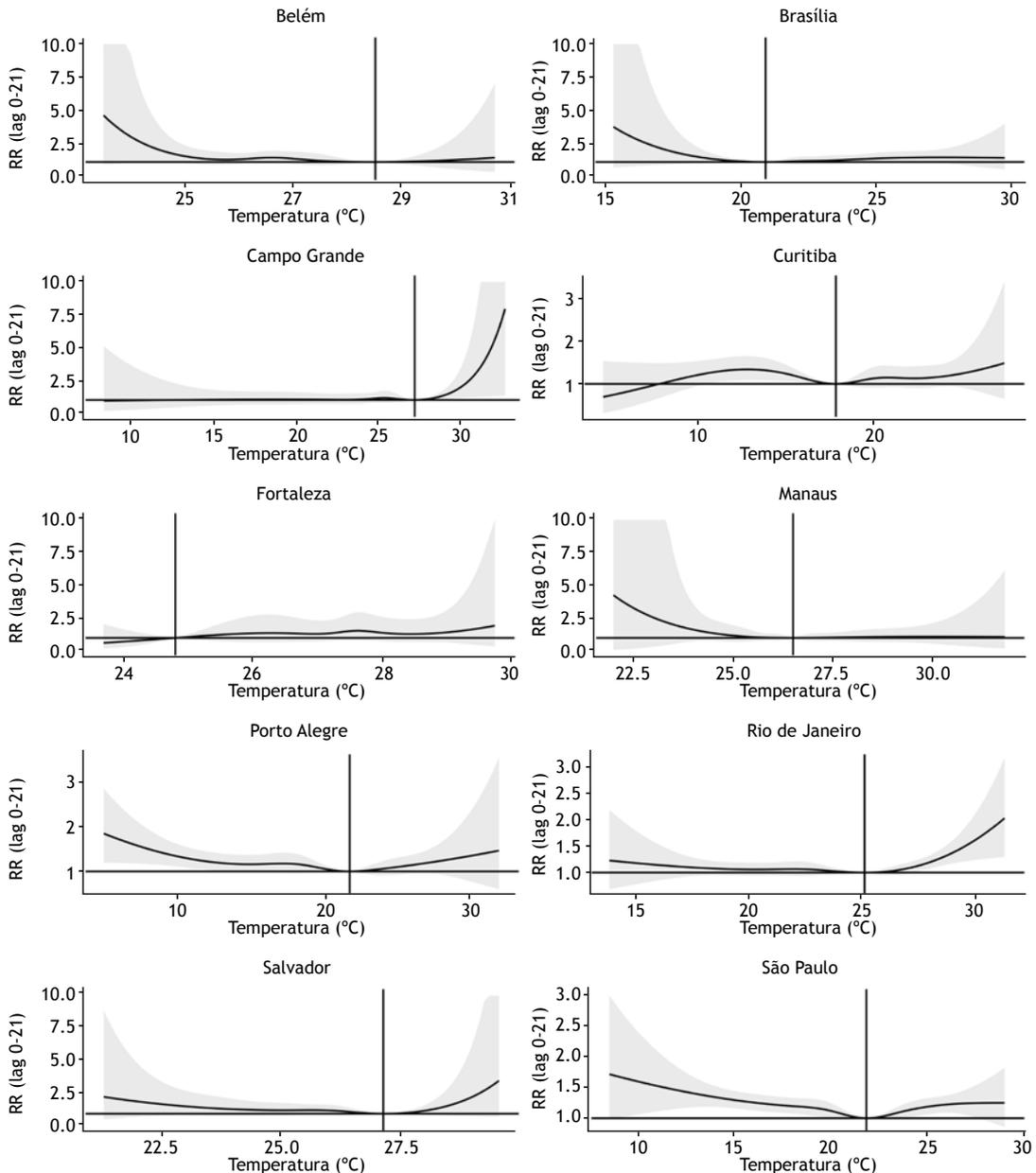
**Tabela 2.** Distribuição da temperatura média diária (em °C) e das temperaturas relacionadas aos riscos mínimos acumulados até 21 dias nas microrregiões brasileiras estudadas, 1996-2017.

	Microrregião										
	Brasília	Campo Grande	Porto Alegre	Curitiba	São Paulo	Rio de Janeiro	Salvador	Fortaleza	Belém	Manaus	
Valor mínimo	15,3	8,3	4,9	4,5	8,4	13,8	21,3	23,7	23,5	22,0	
Percentil 1	18,5	13,4	8,0	9,3	12,7	16,9	22,5	24,8	24,5	24,2	
Percentil 2,5	19,2	15,6	9,6	10,8	13,9	17,9	22,9	25,2	24,8	24,5	
Percentil 10	20,4	19,9	12,7	13,6	16,3	19,6	23,6	26,0	25,4	25,1	
Percentil 25	21,5	22,8	16,0	16,1	18,4	21,2	24,4	26,7	26,1	25,7	
Mediana	22,7	24,8	19,8	19,0	20,8	23,4	25,7	27,4	26,9	26,5	
Média	22,8	24,3	19,3	18,7	20,6	23,4	25,6	27,3	27,0	26,6	
Percentil 75	24,1	26,5	23,0	21,7	23,1	25,7	26,8	27,9	27,9	27,3	
Percentil 90	25,5	27,9	24,9	23,4	24,6	27,4	27,4	28,3	28,7	28,2	
Percentil 97,5	27,1	29,4	26,6	24,8	26,1	28,7	28,0	28,7	29,3	29,4	
Percentil 99	27,9	30,2	27,5	25,5	26,8	29,4	28,3	29,0	29,6	30,0	
Valor máximo	29,7	32,7	31,9	27,6	29,0	31,3	29,5	29,7	30,7	31,8	
Temperatura de mortalidade mínima	20,9	27,2	21,7	17,9	21,8	25,1	27,1	24,8	28,5	26,5	

**Tabela 3.** Riscos relativos e respectivos IC95% (acumulados em até 21 dias) de morte por DPOC por exposição às temperaturas médias nas microrregiões estudadas, tomando como referência a temperatura de risco mínimo, 1996-2017.

	Microrregião										
	Brasília	Campo Grande	Porto Alegre	Curitiba	São Paulo	Rio de Janeiro	Salvador	Fortaleza	Belém	Manaus	
Frio extremo	1,18 (0,94; 1,48)	1,03 (0,62; 1,71)	1,36 (1,12; 1,65)	1,27 (1,03; 1,58)	1,34 (1,19; 1,52)	1,09 (0,95; 1,25)	1,59 (0,89; 2,85)	1,15 (0,82; 1,59)	1,61 (0,97; 2,68)	1,36 (0,78; 2,37)	
Frio moderado	1,02 (0,94; 1,10)	1,04 (0,67; 1,60)	1,20 (1,01; 1,41)	1,33 (1,09; 1,62)	1,24 (1,12; 1,38)	1,06 (0,94; 1,19)	1,41 (0,85; 2,34)	1,35 (0,68; 2,70)	1,24 (0,82; 1,87)	1,15 (0,70; 1,88)	
Calor moderado	1,31 (0,96; 1,78)	1,05 (0,94; 1,18)	1,10 (0,92; 1,30)	1,15 (0,92; 1,43)	1,17 (1,05; 1,31)	1,12 (1,02; 1,23)	1,03 (0,95; 1,10)	1,30 (0,69; 2,43)	1,00 (0,94; 1,07)	1,07 (0,71; 1,60)	
Calor extremo	1,36 (0,97; 1,91)	1,55 (1,07; 2,25)	1,17 (0,96; 1,43)	1,22 (0,93; 1,59)	1,23 (1,09; 1,38)	1,32 (1,15; 1,50)	1,25 (0,92; 1,71)	1,33 (0,69; 2,56)	1,05 (0,73; 1,53)	1,09 (0,66; 1,82)	

Frio extremo: percentil 2,5 da temperatura média. Frio moderado: percentil 10 da temperatura média. Calor moderado: percentil 90 da temperatura média. Calor extremo: percentil 97,5 da temperatura média.



**Figura 2.** Curvas de risco relativo (RR) acumulado por temperatura. As margens cinzas indicam o intervalo de confiança da medição, a linha vertical indica a temperatura de mortalidade mínima e as linhas abaixo do eixo x indicam medições únicas de temperatura.

depurção mucociliar que pode resultar na exacerbação progressiva da DPOC.<sup>(20)</sup>

Com relação às temperaturas mais quentes do ar, o percentil de calor moderado em São Paulo foi considerado um fator de risco para o óbito por DPOC, assim como no Rio de Janeiro. Pelo possível efeito do calor, o estudo americano mencionado anteriormente estimou que o efeito do aumento da temperatura do ar durante o verão foi responsável por um aumento de até 25% nas causas de morte por DPOC.<sup>(7)</sup> Da mesma forma, especificamente em Nova York, outra pesquisa constatou, por meio de um modelo aditivo

generalizado (GAM), que cada 1°C acima da temperatura de 29°C (percentil 75) significa um aumento de 7,6% no risco de internação hospitalar por DPOC com uma defasagem de 3 dias.<sup>(24)</sup> Finalmente, outro estudo americano estimou um aumento de 4,7% no risco de hospitalização por DPOC no mesmo dia entre os idosos para cada aumento de 5,6°C na temperatura ambiente média durante o verão.<sup>(25)</sup>

Com relação a essa questão, a exposição ao calor está relacionada a eventos que podem levar à broncoconstrição mediada por fatores colinérgicos,<sup>(8)</sup> hiperventilação em eventos de temperatura extrema<sup>(26)</sup>

**Tabela 4.** Frações e números (IC95%) de mortes por DPOC atribuíveis à exposição às temperaturas médias nas microrregiões estudadas, 1996-2017.

Variável	Temperatura média	Microrregião										
		Brasília	Campo Grande	Porto Alegre	Curitiba	São Paulo	Rio de Janeiro	Salvador	Fortaleza	Belém	Manaus	
Fração atribuível, %	Frio extremo	-	-	1,22 (0,55; 1,74)	-	0,90 (0,44; 1,24)	-	-	-	-	1,13 (0,02; 1,69)	-
	Frio moderado	-	-	2,13 (0,58; 3,36)	2,43 (0,78; 3,93)	1,87 (1,16; 2,52)	-	-	-	-	-	-
	Frio leve	-	-	-	4,12 (1,32; 6,80)	6,06 (2,34; 9,75)	-	-	-	-	-	-
	Calor leve	-	-	-	-	1,62 (0,20; 3,03)	-	-	-	-	-	-
	Calor moderado	-	-	-	-	1,14 (0,50; 1,73)	1,11 (0,44; 1,69)	-	-	-	-	-
Calor extremo		-	1,40 (0,30; 1,94)	-	-	0,45 (0,16; 0,71)	-	-	-	-	-	-
	Total	-	1,4 (0,30; 1,94)	3,35 (1,13; 5,10)	6,55 (2,10; 0,73)	12,04 (4,80; 18,98)	1,86 (0,83; 2,71)	-	-	-	1,13 (0,02; 1,69)	-
Mortes atribuíveis, n	Frio extremo	-	-	368 (144; 524)	-	607 (312; 848)	-	-	-	-	92 (6; 137)	-
	Frio moderado	-	-	644 (144; 1.015)	428 (125; 663)	1.267 (770; 1.727)	-	-	-	-	-	-
	Frio leve	-	-	-	726 (199; 1.155)	4.108 (1.631; 6.525)	-	-	-	-	-	-
	Calor leve	-	-	-	-	1.097 (50; 2.032)	-	-	-	-	-	-
	Calor moderado	-	-	-	-	771 (361; 1.169)	612 (254; 940)	-	-	-	-	-
Calor extremo		-	53 (13; 73)	-	-	305 (86; 478)	-	-	-	-	-	-
	Total	-	53 (13; 73)	1.012 (288; 1.539)	1.154 (324; 1.818)	8.155 (3.210; 2.779)	1.024 (480; 1.502)	-	-	-	92 (6; 137)	-

Frio extremo: temperatura entre o percentil 0 e o percentil 2,5. Frio moderado: temperatura entre o percentil 2,5 e o percentil 10. Frio leve: temperatura entre o percentil 10 e TMM. Calor leve: temperatura entre TMM e o percentil 90. Calor moderado: temperatura entre o percentil 90 e o percentil 97,5. Calor extremo: temperatura entre o percentil 97,5 e o percentil 100. Fração atribuível: proporção de mortes atribuíveis ao frio e ao calor de 1996 a 2017. Mortes atribuíveis: número de mortes atribuíveis ao frio e ao calor.

e liberação de citocinas como IL-1 e IL-6.<sup>(3)</sup> Além das relações diretas, as altas temperaturas do ar podem aumentar o risco de exacerbações ao interagir com variáveis como poluição do ar, nível de ozônio na atmosfera e histórico clínico de doença cardiovascular.<sup>(23,26)</sup>

Ademais, estudos epidemiológicos desde a década de 1940 mostraram uma associação entre temperaturas frias e efeitos cardiovasculares adversos.<sup>(27)</sup> Um estudo chinês publicado em 2023 demonstrou que os extremos de temperatura, frio e calor, aumentam o risco de mortalidade por doença cardíaca isquêmica em diferentes regiões do país.<sup>(28)</sup> Quanto ao Brasil, um estudo investigou a relação entre a temperatura do ar e a mortalidade por doenças cerebrovasculares, em que temperaturas não ideais (frias ou quentes) foram associadas a um aumento do risco de morte em todas as regiões brasileiras.<sup>(29)</sup> Entretanto, deve-se observar que um efeito claro da exposição nem sempre é encontrado em todas as localidades.<sup>(8)</sup> Isso pode ser explicado principalmente por fatores como aclimação da população local, variações intrínsecas do clima, como temperatura média do ar, amplitude térmica e umidade relativa, e acesso a serviços de saúde, infraestrutura de qualidade, ar condicionado e outros fatores socioeconômicos.<sup>(3,30)</sup> Nesse contexto, o acesso a um serviço de saúde de qualidade e o estabelecimento de terapia broncodilatadora e mudanças de hábitos, como tabagismo e início de atividade física, alteram a qualidade e a expectativa de vida e podem estar associados à resposta da doença a diferentes temperaturas.<sup>(22)</sup> Por fim, apesar do nosso estudo não pormenorizar os grupos populacionais das microrregiões, há evidência na literatura que idosos, mulheres e pessoas com baixa escolaridade são mais vulneráveis a eventos de saúde, como nos casos de morte por acidente vascular cerebral, em temperaturas não ótimas.<sup>(29)</sup> Outras variáveis como estágios da DPOC e número de exacerbações foram importantes limitações do estudo por representarem dados significativos do prognóstico da doença.

Da mesma forma, um estudo recente sobre hospitalizações por DPOC sugeriu que a falta de associação entre calor e hospitalizações poderia estar relacionada a um maior desenvolvimento socioeconômico e consequente melhor acesso ao sistema de saúde na região sul do Brasil.<sup>(3)</sup> Por sua vez, o presente estudo não encontrou relação significativa entre calor e mortalidade por DPOC nas duas microrregiões do sul

analizadas (Porto Alegre e Curitiba); entretanto, o frio foi associado como fator de risco para mortalidade. O achado acima não exclui a possibilidade de que o desenvolvimento socioeconômico de uma região esteja relacionado ao desfecho, mas aponta que novos estudos devem introduzir as variáveis juntamente com a temperatura do ar.

Ao considerar as limitações do estudo, embora muitos fatores de confusão e tendências tenham sido controlados pela escala de tempo e pelos modelos usados, a adição de dados referentes à poluição do ar com materiais particulados e gases como dióxido de nitrogênio, ozônio e dióxido de enxofre poderia ter aumentado o poder preditivo dos modelos.<sup>(8,18,23,24,30)</sup> Entretanto, esses dados são extremamente limitados em todas as regiões e períodos estudados. A baixa frequência diária de óbitos em algumas das regiões estudadas também não permitiu estimar os efeitos da temperatura em grupos demográficos específicos por sexo e idade; considerando a importância desse conhecimento para a saúde pública, essa análise mais detalhada poderia ser realizada em estudos futuros, utilizando dados apenas das regiões mais populosas, como São Paulo.

Em conclusão, este estudo amplia o conhecimento entre a temperatura do ar e a mortalidade por DPOC e contribui para estudos que mostram efeitos significativos do aquecimento global tanto no risco à saúde quanto na carga sobre os sistemas de saúde após eventos extremos. Dessa forma, é necessário instituir medidas preventivas desde o reconhecimento desse fenômeno até a criação de diretrizes locais de enfrentamento. Dessa forma, é importante orientar a população mais vulnerável sobre medidas para mitigar possíveis efeitos deletérios à saúde, além de preparar e adaptar os serviços públicos e os profissionais para o aumento da demanda por atendimento médico nesses períodos.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram na concepção e desenho do estudo. JPMG, MCN e WCMF: preparação de material; e coleta e análise de dados. IMR: preparação de material; Coleta e análise de dados; e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito e aprovaram o manuscrito final.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [published correction appears in *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562]. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019;25(1):47-57. <https://doi.org/10.26719/emhj.18.014>
3. Zhao Q, Li S, Coelho MSZS, Saldiva PHN, Xu R, Huxley RR, et al. Ambient heat and hospitalisation for COPD in Brazil: a nationwide case-crossover study. *Thorax*. 2019;74(11):1031-1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213486>
4. Han J, Liu S, Zhang J, Zhou L, Fang Q, Zhang J, et al. The impact of temperature extremes on mortality: a time-series study in Jinan,

- China. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014741. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014741>
5. Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis: Working Group I Contribution to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2014. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324>
  6. Chen R, Yin P, Wang L, Liu C, Niu Y, Wang W, et al. Association between ambient temperature and mortality risk and burden: time series study in 272 main Chinese cities. *BMJ*. 2018;363:k4306. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4306>
  7. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect*. 2002;110(9):859-863. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110859>
  8. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD*. 2016;13(3):372-379. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1089846>
  9. Brasil. Ministério da Saúde. *Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS)* [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>
  10. Berrisford P, Dee DP, Poli R, Fielding BM, Fuentes M, Kallberg PW, et al. The ERA-Interim archive Version 2.0, ERA Report Series. Reading, UK: Shinfield Park; 2011.
  11. Dee DP, Uppala SM, Simmons AJ, Berrisford P, Poli P, Kobayashi S, et al. The ERA-Interim reanalysis: configuration and performance of the data assimilation system. *Q J Roy Meteorol Soc*. 2011;137(656):553-97. <https://doi.org/10.1002/qj.828>
  12. Moreira A, Fontana DC, Kuplich TM, Cardoso MA. Dados meteorológicos estimados em condições de clima subtropical e a relação com Índices de Vegetação. *Rev Bras Cartogr*. 2018;70(4):1409-1436. [0.14393/rbcv70n4-46510 https://doi.org/10.14393/rbcv70n4-46510](https://doi.org/10.14393/rbcv70n4-46510)
  13. Yang J, Yin P, Zhou M, Ou CO, Li M, Li J, et al. The burden of stroke mortality attributable to cold and hot ambient temperatures: Epidemiological evidence from China. *Environ Int*. 2016;92-93:232-238. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.001>
  14. Gasparrini A, Armstrong B, Kenward MG. Distributed lag non-linear models. *Stat Med*. 2010;29(21):2224-2234. <https://doi.org/10.1002/sim.3940>
  15. Tobias A, Armstrong B, Gasparrini A. Brief Report: Investigating Uncertainty in the Minimum Mortality Temperature: Methods and Application to 52 Spanish Cities. *Epidemiology*. 2017;28(1):72-76. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000567>
  16. Gasparrini A, Leone M. Attributable risk from distributed lag models. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:55. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-55>
  17. Gasparrini A. Distributed Lag Linear and Non-Linear Models in R: The Package dlnm. *J Stat Softw*. 2011;43(8):1-20. <https://doi.org/10.18637/jss.v043.i08>
  18. Zhang Y, Liu X, Kong D, Fu J, Liu Y, Zhao Y, et al. Effects of Ambient Temperature on Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a Time-Series Analysis of 143318 Hospitalizations [published correction appears in *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Jul 19;16:2129-2131]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:213-223. <https://doi.org/10.2147/COPD.S224198>
  19. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, Lavigne E, Zanobetti A, Schwartz J, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015;386(9991):369-375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62114-0)
  20. Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature?: A case-only analysis. *Epidemiology*. 2005;16(1):67-72. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000147114.25957.71>
  21. Davie GS, Baker MG, Hales S, Carlin JB. Trends and determinants of excess winter mortality in New Zealand: 1980 to 2000. *BMC Public Health*. 2007;7:263. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-263>
  22. Tseng CM, Chen YT, Ou SM, Hsiao YH, Li SY, Wang SJ, et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS One*. 2013;8(3):e57066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057066>
  23. Gayle AV, Quint JK, Fierstein EL. Understanding the relationships between environmental factors and exacerbations of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(1):39-50. <https://doi.org/10.1080/1747634.8.2020.1801426>
  24. Lin S, Luo M, Walker RJ, Liu X, Hwang SA, Chinery R. Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. *Epidemiology*. 2009;20(5):738-746. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181ad5522>
  25. Anderson GB, Dominici F, Wang Y, McCormack MC, Bell ML, Peng RD. Heat-related emergency hospitalizations for respiratory diseases in the Medicare population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1098-1103. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1969OC>
  26. Michelozzi P, Accetta G, De Sario M, D'Ippoliti D, Marino C, Baccini M, et al. High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(5):383-389. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-217OC>
  27. Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(11):H1793-H1812. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00199.2015>
  28. Guo Y, Li S, Zhang Y, Armstrong B, Jaakkola JJ, Tong S, et al. Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China. *Heart*. 2013;99(3):195-203. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302518>
  29. Mascarenhas MS, Silva DDD, Nogueira MC, Farias WCM, Ferreira CCM, Ferreira LCM. The effect of air temperature on mortality from cerebrovascular diseases in Brazil between 1996 and 2017. *Cien Saude Colet*. 2022;27(8):3295-3306. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.05092022en>
  30. Li M, Chen S, Zhao H, Tang C, Lai Y, Ung COL, et al. The short-term associations of chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations with meteorological factors and air pollutants in Southwest China: a time-series study. *Sci Rep*. 2021;11(1):12914. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92380-z>



# Alterações da função pulmonar em adolescentes com transtornos relacionados ao uso de substâncias: estudo exploratório

Daniela Benvenutti Kaiber<sup>1</sup>, João Henrique Chrusciel<sup>1</sup>, Maiara Martins<sup>1</sup>, Bernardo Mattos<sup>1</sup>, Miguel Gomes<sup>1</sup>, Luis Eduardo Wearick-Silva<sup>2</sup>, Márcio Vinícius Fagundes Donadio<sup>3,4</sup>, Frederico Friedrich<sup>1,5</sup>, Marcus Herbert Jones<sup>1,5</sup>, Thiago Wendt Viola<sup>1</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Grupo de Pesquisa em Exercício Físico, Comportamento e Cognição – GPECC – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Laboratório de Atividade Física em Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya – UIC – Barcelona, España.
5. Laboratório de Fisiologia Respiratória, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 29 agosto 2023.  
Aprovado: 16 outubro 2023.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A experimentação de substâncias psicoativas, lícitas ou ilícitas, é frequente durante a adolescência. Dados epidemiológicos globais indicam que aproximadamente 20% dos indivíduos de 16-24 anos relatam o uso de pelo menos uma droga ilegal no último ano.<sup>(1)</sup> Estima-se também que 19,33% dos adolescentes de 13-15 anos já sejam fumantes de cigarros, o que é alarmante.<sup>(2)</sup> Além disso, dados provenientes dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (EUA) indicam uma prevalência igualmente alta (17,6%) de uso de tabaco durante a transição da adolescência para a idade adulta (dos 18 aos 24 anos de idade).<sup>(3)</sup> Nos últimos anos, também houve um aumento das taxas estimadas de uso de maconha entre adolescentes.<sup>(4,5)</sup>

Existe uma relação entre os padrões iniciais de uso de substâncias e uma maior probabilidade de apresentar transtornos relacionados ao uso de substâncias (TUS).<sup>(6)</sup> Indivíduos com TUS apresentam um padrão compulsivo persistente de uso de substâncias, que leva a prejuízos

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar a função pulmonar de adolescentes com e sem transtornos relacionados ao uso de substâncias (TUS). **Métodos:** Trata-se de um estudo exploratório transversal observacional. A amostra foi composta por 16 adolescentes com TUS e 24 controles saudáveis emparelhados pela idade. Os adolescentes do grupo clínico foram recrutados em uma unidade de internação psiquiátrica para desintoxicação e reabilitação; seu diagnóstico primário era o de TUS (maconha, cocaína ou polissubstâncias). Foram aplicados questionários e testes de função pulmonar para a avaliação clínica. **Resultados:** A CVF, o VEF<sub>1</sub> e seus valores em porcentagem do previsto foram significativamente mais baixos nos adolescentes com TUS do que naqueles sem TUS. Essas diferenças permaneceram significativas após os ajustes para levar em conta o IMC e os efeitos de altos níveis de atividade física. O maior tamanho de efeito (d de Cohen = 1,82) foi o observado em relação à CVF em porcentagem do previsto (CVF%), que foi, em média, 17,95% menor no grupo TUS. Além disso, os anos de uso regular de substâncias fumadas (tabaco, maconha e crack) correlacionaram-se negativamente com a CVF%. **Conclusões:** Este estudo exploratório é inovador na medida em que demonstra as consequências precoces do uso de substâncias fumadas para a saúde pulmonar de adolescentes com TUS.

**Descritores:** Adolescente; Transtornos relacionados ao uso de substâncias; Pulmão/ fisiopatologia; Doenças respiratórias/etiologia; Cocaína; Cannabis.

significativos em vários aspectos de sua vida, incluindo a saúde física e mental, relacionamentos e funcionamento diário. Embora os TUS sejam uma questão de saúde pública importante em todo o mundo, particularmente no que diz respeito às consequências para a saúde mental, pouco se sabe sobre seus efeitos na função respiratória e pulmonar da população adolescente.<sup>(7)</sup>

Há relatos de que o uso prolongado de substâncias psicoativas inalatórias tem efeitos pulmonares adversos como inflamação brônquica,<sup>(8)</sup> lesão pulmonar aguda e DPOC.<sup>(7,9)</sup> Estudos sugerem que fumar crack resulta em múltiplas alterações pulmonares,<sup>(10)</sup> incluindo lesões pulmonares que podem ser agravadas pela toxicidade causada por um padrão de uso de polissubstâncias que frequentemente ocorre em pessoas com problemas relacionados ao uso de cocaína.<sup>(11)</sup> Há também evidências que sugerem que a maioria dos usuários de heroína apresenta algum grau de obstrução das vias aéreas e que a inalação frequente da substância é um dos fatores de risco de DPOC.<sup>(12,13)</sup> Há estudos nos quais o enfisema pulmonar e a asma apresentaram relação com o uso

## Endereço para correspondência:

Thiago Wendt Viola. Avenida Ipiranga, 6681 Partenon, Prédio 12, Sala 804.1, CEP 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil.  
Tel.: 55 51 3320-3854. Email: thiago.wendt@pucrs.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; bolsa de mestrado para DBK).

crônico de heroína<sup>(14,15)</sup> e crack.<sup>(16)</sup> No entanto, o comprometimento da função pulmonar, avaliado por exames como a espirometria, também é evidente após um período prolongado de uso de maconha, com VEF<sub>1</sub> significativamente mais baixo.<sup>(9,17)</sup> Os testes de função pulmonar também mostram que as medidas associadas ao distúrbio ventilatório restritivo são 50% mais baixas em fumantes de heroína do que em fumantes de tabaco e não fumantes, e que a prevalência de DPOC em fumantes de heroína é alta.<sup>(14)</sup>

O impacto que fumar tabaco, maconha, crack e heroína tem na função pulmonar foi estudado principalmente em adultos, particularmente em usuários crônicos com histórico de consumo extenso. No entanto, ainda há uma lacuna significativa no conhecimento a respeito de como os TUS afetam os adolescentes e sua saúde pulmonar. Além disso, investigar essa faixa etária é relevante para identificar quais parâmetros espirométricos podem ser mais afetados pelo uso indevido precoce de substâncias. Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar medidas de função pulmonar em adolescentes com e sem TUS. Nossos achados exploratórios podem caracterizar melhor as alterações pulmonares decorrentes do uso de substâncias ainda na adolescência.

## MÉTODOS

### Ética

O estudo foi realizado em conformidade com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinque. Antes de enviarmos o protocolo de pesquisa, incluindo os procedimentos do estudo e questionários, para a avaliação do comitê de ética e apreciação do projeto, solicitamos a aprovação da escola e do hospital. Obtivemos então do conselho de revisão institucional e dos comitês de ética apropriados o consentimento ético para todos os protocolos, de modo a confirmar que o estudo cumpriu as diretrizes nacionais e internacionais de pesquisa em seres humanos (números e datas de aprovação ética: 4.128.393 / 1º de julho de 2020; 5.223.468 / 3 de fevereiro de 2022). Os pais ou responsáveis e os próprios participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Desenho do estudo e procedimentos de amostragem

Trata-se de um estudo exploratório transversal observacional. A amostra, recrutada entre setembro de 2021 e dezembro de 2022, foi composta por 16 adolescentes com TUS e 24 controles saudáveis emparelhados pela idade. Os critérios de inclusão foram sexo masculino e idade entre 15 e 18 anos. Foram excluídos os indivíduos com transtornos psicóticos crônicos e os analfabetos, principalmente porque o analfabetismo e a psicose poderiam introduzir vieses no preenchimento dos questionários e na coleta de dados clínicos.

Os participantes do grupo TUS foram recrutados em uma unidade de internação psiquiátrica para

desintoxicação de álcool e drogas em um hospital em Porto Alegre (RS). Ao longo de 21 dias de hospitalização, os participantes do grupo TUS foram atendidos por uma equipe multidisciplinar composta por clínicos, psiquiatras, psicólogos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, terapeutas ocupacionais e educadores físicos. Os pacientes também seguiram um plano alimentar, juntamente com um protocolo de medicação para a desintoxicação e o manejo dos sintomas de abstinência. O protocolo consistiu principalmente em clorpromazina (50-125 mg/dia). Em todos os participantes do grupo clínico, o diagnóstico principal era o de TUS (maconha, cocaína, crack ou uso de polissubstâncias). O diagnóstico foi confirmado por meio de uma avaliação psiquiátrica realizada em conformidade com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição. É importante observar que nossos dados foram coletados durante a pandemia de COVID-19 e, portanto, todos os pacientes internados na unidade foram submetidos ao teste obrigatório de infecção por SARS-CoV-2. Nenhum dos pacientes incluídos em nosso estudo apresentava diagnóstico de COVID-19. Os participantes do grupo controle foram recrutados em escolas particulares em Porto Alegre (RS). Para determinar sua elegibilidade, aplicamos um questionário sobre o comportamento de uso de drogas. Nenhum dos participantes do grupo controle tinha histórico de uso regular de substâncias como álcool, tabaco, maconha e cocaína.

Dois questionários foram utilizados no estudo: um questionário sociodemográfico básico e a sexta versão da *Addiction Severity Index* (ASI-6, Escala de Gravidade de Dependência). O questionário sociodemográfico compreendeu os seguintes itens: escolaridade, idade, nível socioeconômico e frequência de atividade física; a definição de altos níveis de atividade física foi a prática de exercícios de intensidade moderada a alta mais de três vezes por semana durante pelo menos uma hora. A ASI-6 consiste em uma entrevista semiestruturada que avalia o histórico de uso de álcool e outras drogas, incluindo informações como idade de início, duração, frequência e quantidade de consumo.<sup>(18)</sup> É considerado um ano de uso regular aquele durante o qual uma substância é usada pelo menos três vezes por semana. Analisamos dados referentes aos anos de uso regular de álcool, tabaco, maconha, cocaína e crack. Geramos uma variável adicional, isto é, anos de uso regular de substâncias fumadas, cujo cálculo foi feito com base na substância inalatória usada mais regularmente pelo participante (tabaco, maconha ou crack). Por exemplo, se o participante relatou cinco anos de uso regular de maconha e três anos de uso regular de tabaco, sua pontuação nessa variável foi de cinco anos. Além disso, todas as variáveis referentes aos anos de consumo regular foram ajustadas pela idade dos participantes por meio do cálculo da relação entre os anos de consumo regular e a idade atual. Os prontuários médicos foram avaliados em busca de dados referentes ao uso de medicamentos e a doenças prévias. Verificamos os sinais vitais, o peso

e a estatura, e calculamos o IMC, cujos dados foram padronizados em escores Z.

A espirometria foi realizada de acordo com os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.<sup>(19)</sup> Todas as medições foram corrigidas de modo a levar em conta a pressão barométrica local e a temperatura no dia dos testes. O peso e a estatura iniciais foram mensurados por meio de uma balança e uma fita métrica. Os testes foram realizados individualmente, com os participantes em pé, sem clipe nasal e com um espirômetro KOKO (Longmont, CO, EUA). Os parâmetros avaliados foram CVF, VEF<sub>1</sub>, relação VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75%</sub>. Para que os resultados possam ser visualizados melhor, os parâmetros espirométricos estão expressos em valores absolutos e em porcentagens dos valores previstos por equações internacionais de referência.<sup>(20)</sup> No grupo TUS, a espirometria foi realizada na segunda semana de desintoxicação, para evitar os efeitos da abstinência aguda.

### Análise estatística

As variáveis quantitativas foram testadas quanto à distribuição dos dados, e não foram encontradas evidências de não normalidade. Portanto, as variáveis quantitativas estão expressas em forma de médias e desvios padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi escolhido para a análise da normalidade da distribuição dos dados porque é mais adequado para amostras pequenas. As variáveis qualitativas estão expressas em forma de valores absolutos e porcentagens. Os grupos foram comparados por meio do teste t para amostras independentes. O tamanho do efeito para os testes t foi estimado por meio do cálculo do d de Cohen, que classifica o tamanho do efeito em pequeno (0,2-0,4), médio (0,5-0,7) e grande ( $\geq 0,8$ ), particularmente para medidas espirométricas. As variáveis qualitativas

foram comparadas entre os grupos por meio do teste do qui-quadrado. No caso de variáveis espirométricas com diferenças significativas entre os grupos, realizamos a análise de covariância (ANCOVA), ajustada de modo a levar em conta possíveis fatores de confusão. Para avaliar possíveis associações entre dados espirométricos e dados clínicos, realizamos uma análise de correlação de Spearman restrita ao grupo TUS. Todas as análises foram realizadas por meio do programa *SPSS Statistics*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas da amostra. Observamos que os grupos não diferiram quanto à idade, IMC, estatura ou peso, embora a proporção de indivíduos com alto nível de atividade física tenha sido maior no grupo controle, assim como o foi a proporção de indivíduos com renda familiar mensal alta (> R\$ 5.000). A proporção de indivíduos com renda familiar mensal baixa (< R\$ 1.000) foi maior no grupo TUS. Além disso, observamos diferenças quanto à escolaridade; a média de anos de escolaridade foi maior no grupo controle do que no grupo TUS.

Quanto aos anos de uso de substâncias no grupo TUS, o tabaco e a maconha foram as substâncias usadas por mais tempo (aproximadamente três anos de uso regular). Quanto aos anos de uso regular de substâncias fumadas calculados por nós, a média foi de aproximadamente quatro anos. Para cada participante do grupo TUS, calculamos também a relação entre os anos de consumo regular de cada substância e a idade atual. As médias foram as seguintes: 2,75  $\pm$  7,5 para uso regular de álcool ao longo da vida; 22,8  $\pm$  18,8

**Tabela 1.** Características antropométricas, demográficas e clínicas da amostra.

Variável	Grupo		Teste	p
	TUS (n = 16)	Controle (n = 24)		
Idade (anos), média $\pm$ dp	15,37 $\pm$ 1,02	15,33 $\pm$ 0,96	t = 0,13	0,632
IMC (escore Z), média $\pm$ dp	23,3 $\pm$ 3,63	20,7 $\pm$ 2,36	t = 1,59	0,119
Estatura (cm), média $\pm$ dp	170,3 $\pm$ 4,86	171,8 $\pm$ 7,42	t = 0,71	0,480
Peso (kg), média $\pm$ dp	67,6 $\pm$ 11,44	62,2 $\pm$ 8,10	t = 1,66	0,105
Alto nível de atividade física, n (%)	0 (0,0)	13 (54,2)	$\chi^2 = 12,84$	< 0,001
Renda familiar (< R\$ 1.000/mês), n (%)	13 (81,2)	0 (0,0)	$\chi^2 = 28,88$	< 0,001
Renda familiar (R\$ 1.000-5.000/mês), n (%)	3 (18,8)	1 (4,2)	$\chi^2 = 2,26$	0,132
Renda familiar (> R\$ 5.000/mês), n (%)	0 (0,0)	23 (95,8)	$\chi^2 = 36,07$	< 0,001
Escolaridade, média $\pm$ dp	7,68 $\pm$ 1,57	10,33 $\pm$ 1,57	t = 6,59	< 0,001
Anos de uso de álcool, média $\pm$ dp	0,37 $\pm$ 1,08	-	-	-
Anos de uso de tabaco, média $\pm$ dp	3,37 $\pm$ 2,62	-	-	-
Anos de uso de maconha, média $\pm$ dp	3,37 $\pm$ 2,30	-	-	-
Anos de uso de cocaína, média $\pm$ dp	2,12 $\pm$ 2,27	-	-	-
Anos de uso de crack, média $\pm$ dp	0,50 $\pm$ 1,09	-	-	-
Anos de uso de substâncias fumadas, média $\pm$ dp	4,00 $\pm$ 2,52	-	-	-

TUS: transtornos relacionados ao uso de substâncias;  $\chi^2$ : teste do qui-quadrado; e R\$: reais (1 real atualmente equivale a 0,20 dólares estadunidenses).

**Tabela 2.** Comparação de variáveis espirométricas.<sup>a</sup>

Variável	Grupo		Teste	p	d de Cohen
	TUS (n = 16)	Controle (n = 24)			
CVF (absoluta)	4,31 (0,56)	4,92 (0,84)	t = 2,54	0,015	0,85 (grande)
CVF (% previsto)	92,00 (11,16)	109,95 (16,26)	t = 3,84	< 0,001	1,28 (grande)
VEF <sub>1</sub> (absoluto)	3,88 (0,46)	4,25 (0,65)	t = 1,94	0,059	0,65 (médio)
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	96,25 (9,86)	110,33 (15,36)	t = 3,24	0,002	1,09 (grande)
Relação VEF <sub>1</sub> /CVF (absoluta)	0,92 (0,12)	0,86 (0,44)	t = 2,18	0,036	0,18 (pequeno)
Relação VEF <sub>1</sub> /CVF (% previsto)	104,37 (8,11)	100,20 (5,04)	t = 2,00	0,052	0,61 (médio)
FEF <sub>25-75%</sub> (absoluto)	4,56 (0,69)	4,72 (0,85)	t = 0,61	0,544	0,20 (pequeno)
FEF <sub>25-75%</sub> (% do previsto)	100,43 (14,63)	114,70 (34,07)	t = 1,57	0,123	0,54 (médio)

TUS: transtornos relacionados ao uso de substâncias. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp.

para uso regular de tabaco ao longo da vida; 23,1 ± 15,4 para uso regular de maconha ao longo da vida; 16,1 ± 15,4 para uso regular de cocaína ao longo da vida; 3,75 ± 7,6 para uso regular de crack ao longo da vida; e 27,1 ± 17,4 para uso regular de qualquer substância fumada ao longo da vida.

### Espirometria

Ao comparar os dados referentes à função pulmonar (Tabela 2), observamos que a CVF absoluta, a CVF em porcentagem do valor previsto (CVF%) e o VEF<sub>1</sub> em porcentagem do valor previsto (VEF<sub>1</sub>%) foram significativamente mais baixos no grupo TUS do que no grupo controle. A relação VEF<sub>1</sub>/CVF absoluta foi significativamente maior no grupo TUS do que no grupo controle. O tamanho do efeito variou de pequeno a grande. O maior tamanho de efeito foi o observado em relação à CVF%, correspondendo à diferença mais significativa entre os dois grupos: 17,95% menor no grupo TUS. Não observamos diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao VEF<sub>1</sub> absoluto, relação VEF<sub>1</sub>/CVF em porcentagem do valor previsto, FEF<sub>25-75%</sub> absoluto ou FEF<sub>25-75%</sub> em porcentagem do valor previsto.

Utilizamos a ANCOVA para determinar se o efeito de grupo em parâmetros específicos da função pulmonar persistiu mesmo após os ajustes para levar em conta as influências do IMC e de um alto nível de atividade física. Os efeitos significativos de grupo persistiram em todas as variáveis: CVF absoluta (F = 6,67, p = 0,014); CVF% (F = 10,80, p = 0,002); VEF<sub>1</sub>% (F = 5,60, p = 0,023); e relação VEF<sub>1</sub>/CVF absoluta (F = 5,74, p = 0,022). O IMC também teve efeito significativo (p < 0,05) nas ANCOVA referentes às duas variáveis de CVF (CVF e CVF%). Não foram observados efeitos significativos na variável alto nível de atividade física.

Por fim, realizamos análises de correlação restritas aos dados provenientes do grupo TUS, para determinar se a idade, IMC, estatura, peso, dose de clorpromazina e anos de uso de substâncias correlacionavam-se com as medidas de função pulmonar (Tabela 3). Observamos que o IMC correlacionou-se positivamente com a CVF absoluta, a CVF% e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF absoluta. A relação anos de uso regular de substâncias fumadas/idade correlacionou-se negativamente com a CVF%. Nenhum dos parâmetros espirométricos se correlacionou

significativamente com a idade, estatura, peso, dose de clorpromazina ou relação anos de consumo regular/idade de tabaco, maconha, cocaína, crack ou álcool.

Levando em consideração a correlação positiva entre o IMC e as variáveis espirométricas, repetimos essa análise em toda a nossa amostra, inclusive no grupo controle. Essa segunda análise não mostrou nenhuma associação significativa entre o IMC e as variáveis espirométricas (p > 0,05 para todas).

### DISCUSSÃO

Este estudo comparou a função pulmonar de adolescentes com e sem TUS. Observamos diferenças em medidas específicas de CVF e VEF<sub>1</sub>, em seus valores em porcentagem do previsto e na relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Essas alterações permaneceram significativas após os ajustes para levar em conta os efeitos de covariáveis como IMC e nível de atividade física. O maior tamanho de efeito foi o observado em relação à CVF%, sugerindo que adolescentes com TUS têm menos ar que possa ser expirado com força. Além disso, os anos de uso regular de substâncias fumadas correlacionaram-se negativamente com a CVF%. Este estudo exploratório é inovador na medida em que demonstra as consequências pulmonares precoces de TUS em uma população adolescente, cuja trajetória de uso crônico de substâncias ainda está em progresso. Embora tenhamos observado menor função pulmonar no grupo TUS, vale ressaltar que as porcentagens dos valores previstos para os parâmetros espirométricos CVF e VEF<sub>1</sub> estiveram dentro da faixa de normalidade (acima de 80%) em ambos os grupos, o que sugere que não há comprometimento funcional pulmonar associado a TUS durante a adolescência. Não obstante, nosso estudo corrobora parcialmente o crescente conjunto de evidências que mostram uma perda clinicamente relevante da função pulmonar relacionada ao fumo crônico de tabaco, maconha, crack e heroína.

Há evidências crescentes de que o uso de maconha pode promover alterações pulmonares associadas à DPOC, mais comumente caracterizadas por reduções do VEF<sub>1</sub> e da CVF.<sup>(21,22)</sup> O uso recorrente de maconha com tabaco aumenta as alterações e o comprometimento pulmonar, avaliados pelos testes

**Tabela 3.** Análises de correlação no grupo de indivíduos com transtornos relacionados ao uso de substâncias (n = 16).

Variável	CVF (absoluta)		CVF (% previsto)		VEF <sub>1</sub> (% do previsto)		Relação VEF <sub>1</sub> /CVF (absoluta)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	0,286	0,283	0,200	0,458	0,271	0,310	-0,091	0,736
IMC (escore Z)	0,580	0,018	0,733	0,001	0,322	0,223	-0,668	0,005
Estatura	0,422	0,104	-0,073	0,788	-0,089	0,742	-0,302	0,256
Peso	0,016	0,953	0,120	0,659	0,025	0,926	-0,053	0,846
Uso de clorpromazina	-0,317	0,231	-0,401	0,124	-0,157	0,560	0,408	0,116
Uso de tabaco*	-0,138	0,610	-0,331	0,210	-0,143	0,598	0,335	0,205
Uso de maconha*	0,211	0,433	-0,153	0,572	-0,156	0,564	-0,163	0,547
Uso de crack*	-0,358	0,174	-0,494	0,052	-0,231	0,389	0,458	0,075
Uso de substâncias fumadas*	-0,519	0,039	-0,370	0,158	-0,261	0,328	0,450	0,080
Uso de cocaína*	-0,134	0,621	-0,119	0,661	-0,043	0,874	0,177	0,513
Uso de álcool*	0,031	0,910	-0,161	0,551	-0,173	0,522	-0,225	0,403

\*Relação anos de uso regular/idade.

de função pulmonar. Isso ocorre porque o cigarro é fumado com mais frequência do que a maconha, especialmente por adultos.<sup>(22)</sup> No caso da associação entre maconha e DPOC, dados indicam que indivíduos que fumam maconha e tabaco têm duas vezes mais chances de apresentar sintomas respiratórios graves da doença.<sup>(23,24)</sup> Esses achados são relevantes em virtude do perfil de nossa amostra clínica, na qual o tabaco e a maconha foram as substâncias consumidas mais comumente e por mais tempo.<sup>(24)</sup> Além disso, em virtude dos mecanismos de lesão potencializados pela toxicidade das substâncias, seu uso regular pode piorar a apresentação clínica de doenças pulmonares como a asma e a DPOC.<sup>(25,26)</sup> Por exemplo, evidências sugerem que o uso de cocaína exacerba a asma, além de aumentar a gravidade dos sintomas e o tempo de internação hospitalar por doença pulmonar.<sup>(27)</sup>

Não observamos associações entre parâmetros espirométricos e os anos de fumo regular de tabaco, maconha ou crack, tampouco entre parâmetros espirométricos e o uso regular de substâncias não fumadas, tais como o álcool e a cocaína. Esses achados devem ser interpretados com cautela, levando-se em conta o pequeno tamanho de nossa amostra. No entanto, ao estimar uma variável que considerava o uso prolongado de maconha, crack ou tabaco, observamos uma correlação inversa entre anos de uso regular e CVF%. Esse achado corrobora parcialmente os resultados de um estudo de coorte realizado por Sherrill et al., que mostraram reduções progressivas do VEF<sub>1</sub> e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF em fumantes de maconha durante um período de acompanhamento de seis anos, o que sugere que a substância está associada a um declínio contínuo da função pulmonar ao longo dos anos, que pode se acelerar no caso de tabagismo concomitante.<sup>(28)</sup>

Nosso estudo tem limitações significativas. Primeiro, a amostra foi pequena e o estudo foi exploratório. No entanto, se levarmos em conta que poucos estudos investigaram a função pulmonar de adolescentes com TUS, contribuimos para expandir um campo

pouco explorado. Segundo, os participantes do grupo TUS haviam sido admitidos em um programa de tratamento de desintoxicação, que incluía a prescrição de psicotrópicos, especialmente a clorpromazina. Não obstante, nossas análises de correlação entre a dose de clorpromazina e as variáveis espirométricas não revelaram associações significativas. Terceiro, observamos diferenças significativas quanto a indicadores socioeconômicos como escolaridade e renda familiar, o que sugere que há grandes diferenças entre adolescentes com e sem TUS quanto à trajetória de vida, história familiar e fatores psicossociais. No entanto, muitos estudos indicam que pobreza, baixa escolaridade e outros marcadores de vulnerabilidade social são fatores de risco de TUS,<sup>(29,30)</sup> o que tornou mais difícil emparelhar o grupo TUS com um grupo de referência saudável composto por pares socioeconômicos. Quarto, como os TUS eram o principal problema de saúde dos pacientes, não se realizou nenhuma avaliação clínica pulmonar durante o programa de tratamento. Por último, os adolescentes com TUS incluídos no estudo foram recrutados em um grupo de pacientes internados e, portanto, foram representativos de adolescentes com doença relativamente grave.

Apesar das limitações, nosso estudo sugere que a função pulmonar está comprometida em adolescentes com TUS. Portanto, os clínicos precisam estar atentos ao histórico de uso de substâncias em pacientes com alterações nas vias aéreas, e nossos dados sugerem que alterações na função pulmonar podem começar na adolescência. Estudos futuros com menos limitações poderão gerar evidências mais robustas sobre alterações pulmonares nessa população e sugerir caminhos para a aplicabilidade clínica desses achados.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DBK: redação do manuscrito. DBK, MM, MG e LEWS: coleta de dados. JHC: curadoria dos dados. JHC, MM, MG, LEWS, MVFD, FF, MHJ e TWV: revisão do manuscrito. MVFD, MHJ e TWV: desenho do estudo. FF: análise

dos dados. TWV: supervisão. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- NHS Digital [homepage on the Internet]. London: National Health Service [updated 2018 Feb 18; cited 2023 Aug 1]. Statistics on drug misuse: England, 2018. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-drug-misuse/2018>
- Nazir MA, Al-Ansari A, Abbasi N, Almas K. Global Prevalence of Tobacco Use in Adolescents and Its Adverse Oral Health Consequences. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(21):3659-3666. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.542>
- Cornelius ME, Loretan CG, Wang TW, Jamal A, Homa DM. Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(11):397-405. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7111a1>
- Kandel D, Yamaguchi K. From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. *Am J Public Health*. 1993;83(6):851-855. <https://doi.org/10.2105/AJPH.83.6.851>
- Lim CCW, Sun T, Leung J, Chung JYC, Gartner C, Connor J, et al. Prevalence of Adolescent Cannabis Vaping: A Systematic Review and Meta-analysis of US and Canadian Studies. *JAMA Pediatr*. 2022;176(1):42-51. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4102>
- Khurana A, Romer D, Betancourt LM, Brodsky NL, Giannetta JM, Hurt H. Experimentation versus progression in adolescent drug use: A test of an emerging neurobehavioral imbalance model. *Dev Psychopathol*. 2015;27(3):901-913. <https://doi.org/10.1017/S0954579414000765>
- Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact*. 2013;206(3):444-451. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.10.011>
- Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Arjomandi M, Frank J, et al. Marijuana Use, Respiratory Symptoms, and Pulmonary Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(2):106-115. <https://doi.org/10.7326/M18-0522>
- Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary effects of illicit drug use. *Clin Chest Med*. 2004;25(1):203-216. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00137-0)
- Almeida RR, Zanetti G, Souza AS Jr, Souza LS, Silva JL, Escussato DL, et al. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):323-330. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000025>
- Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(2):43-61. <https://doi.org/10.1097/00063198-200103000-00001>
- Samoedro E, Yunus F, Antarkisa B, Nurwidya F. Spirometry findings among drug users in the Indonesian National Narcotics and illicit drug Bureau Rehabilitation Center. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8(1):69-74. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.198353>
- Drummond MB, Kirk GD, Ricketts EP, McCormack MC, Hague JC, McDyer JF, et al. Cross sectional analysis of respiratory symptoms in an injection drug user cohort: the impact of obstructive lung disease and HIV. *BMC Pulm Med*. 2010;10:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-27>
- Nightingale R, Mortimer K, Giorgi E, Walker PP, Stolbrink M, Byrne T, et al. Screening Heroin Smokers Attending Community Drug Clinics for Change in Lung Function: A Cohort Study. *Chest*. 2020;157(3):558-565. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.006>
- Buster M, Rook L, van Brussel GH, van Ree J, van den Brink W. Chasing the dragon, related to the impaired lung function among heroin users. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68(2):221-228. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00193-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00193-X)
- Self TH, Shah SP, March KL, Sands CW. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: A review of the evidence. *J Asthma*. 2017;54(7):714-722. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1259420>
- Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7: 43-61. <https://doi.org/10.1097/00063198-200103000-00001>
- Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, et al. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(1):24-33. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000100006>
- 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>
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Gates P, Jaffe A, Copeland J. Cannabis smoking and respiratory health: consideration of the literature. *Respirology*. 2014;19(5):655-662. <https://doi.org/10.1111/resp.12298>
- Morris MA, Jacobson SR, Kinney GL, Tashkin DP, Woodruff PG, Hoffman EA, et al. Marijuana Use Associations with Pulmonary Symptoms and Function in Tobacco Smokers Enrolled in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study (SPIROMICS). *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;5(1):46-56. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.5.1.2017.0141>
- Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180(8):814-820. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081040>
- Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, Horwood LJ, Moffitt TE, Sears MR, et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction*. 2002;97(8):1055-1061. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00169.x>
- Ribeiro LI, Ind PW. Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: a structured literature review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16071. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.71>
- Mustafaoglu R, Gorek Dilektasli A, Demir R, Zirek E, Birinci T, Kaya Mutlu E, et al. Exercise capacity, lung and respiratory muscle function in substance use disorders [published online ahead of print, 2022 Jan 31]. *Pulmonology*. 2022;S2531-0437(22)00006-X. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.12.009>
- Rome LA, Lippmann ML, Dalsey WC, Taggart P, Pomerantz S. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. *Chest*. 2000;117(5):1324-1329. <https://doi.org/10.1378/chest.117.5.1324>
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20(1):132-137. <https://doi.org/10.1093/ije/20.1.132>
- Affii TO, Henriksen CA, Asmundson GJ, Sareen J. Childhood maltreatment and substance use disorders among men and women in a nationally representative sample. *Can J Psychiatry*. 2012;57(11):677-686. <https://doi.org/10.1177/070674371205701105>
- Andersen SL, Teicher MH. Desperately driven and no brakes: developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(4):516-524. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.009>



# Linfócitos e citocinas séricas: valor diagnóstico e influência no estado imunológico de pacientes com tuberculose pulmonar

Zhiqiang Ma<sup>1</sup>, Shenghao Li<sup>1</sup>, Yuan Liu<sup>1</sup>, Caixin Li<sup>1</sup>, Xiaoyan Wang<sup>1</sup>,  
Xingrui Tang<sup>1</sup>, Rui Dong<sup>1</sup>, Shitai Zheng<sup>1</sup>, Lin Wang<sup>1</sup>

1. The Third People's Hospital of Kunming, Kunming, China.

Recebido: 11 maio 2023.

Aprovado: 15 julho 2023.

Trabalho realizado no Third People's Hospital of Kunming, Kunming, China.

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar o número absoluto de linfócitos T séricos e os níveis de citocinas séricas, bem como as características, de pacientes com tuberculose pulmonar ativa e avaliar o efeito desses no estado imunológico desses pacientes e seu valor diagnóstico e preditivo para tuberculose. **Métodos:** Foram incluídos 1.069 pacientes com tuberculose ativa, 51 pacientes com tuberculose latente e 600 indivíduos saudáveis. Foram realizadas a contagem absoluta de linfócitos T séricos e a quantificação de citocinas séricas.

**Resultados:** Os linfócitos T estavam significativamente reduzidos nos pacientes com tuberculose ativa em comparação com os indivíduos saudáveis. A função imunológica dos pacientes diminuiu gradativamente com a idade e mostrou-se mais forte nas mulheres do que nos homens. As células Th1 expressaram maiores níveis de citocinas do que as células Th2. A análise de regressão logística mostrou que contagens reduzidas de células T CD3<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK e expressão reduzida de IL-4 e IFN- $\gamma$  foram fatores de influência independentes para tuberculose ativa. A análise ROC mostrou que a sensibilidade e especificidade dos valores absolutos de linfócitos T CD3<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> e de fatores combinados foram significativamente maiores do que as da IL-4 e do IFN- $\gamma$  para o diagnóstico da tuberculose ativa. **Conclusões:** A contagem de linfócitos T séricos e os níveis de citocinas séricas podem avaliar o estado imunológico de pacientes com tuberculose; também são biomarcadores úteis na predição e diagnóstico da tuberculose.

**Descritores:** Linfócitos; Citocinas; Tuberculose; Imunidade.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença inflamatória causada pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), sendo a tuberculose pulmonar a forma mais comum de apresentação clínica.<sup>(1)</sup> O Relatório Global de Tuberculose da OMS de 2022<sup>(2)</sup> relatou 10,6 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo em 2021, com uma taxa de incidência de 134 por 100.000 habitantes. Embora medicamentos antituberculose estejam disponíveis e o número de óbitos relacionados tenha diminuído globalmente nos últimos anos, a tuberculose ainda é a principal causa de morte por uma única doença infecciosa.<sup>(3)</sup>

Linfócitos T CD4<sup>+</sup> eficazes podem ser divididos em pelo menos três subpopulações distintas: células Th1, Th2 e Th17. Essas subpopulações são funcionalmente controladas pelas células T CD4<sup>+</sup> reguladoras e possuem um alto grau de especialização, sendo que o IFN- $\gamma$  produzido pelas células Th1 desempenha um papel essencial na resistência do hospedeiro à infecção primária por Mtb. Além disso, o IFN- $\gamma$  aumenta a atividade antibacteriana dos macrófagos e promove a produção de intermediários reativos de nitrogênio, que podem eliminar bactérias intracelularmente.<sup>(4,5)</sup> Tanto modelos animais quanto

testes em humanos mostraram que os níveis de expressão de IFN- $\gamma$  não fornecem proteção relevante e confiável contra a infecção por Mtb.<sup>(3)</sup>

A análise do número de linfócitos T e dos níveis de citocinas, tais como IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , pode fornecer uma preciosa base de pesquisa para doenças por meio de métodos não invasivos para o estudo do estado do sistema imunológico dos pacientes.<sup>(6,7)</sup> Neste estudo, analisamos o número absoluto de linfócitos T e os níveis de citocinas no soro de pacientes com tuberculose ativa (TBA), pacientes com tuberculose latente (TBL) e indivíduos saudáveis (IS) para fornecer uma referência para o diagnóstico da tuberculose e a avaliação do estado imunológico dos participantes.

## MÉTODOS

Neste estudo, foram incluídos 1.069 pacientes com TBA, 600 IS e 51 pacientes com TBL. De acordo com o relatório da OMS,<sup>(2)</sup> o diagnóstico da TBA é baseado em avaliação clínica, microbiologia, testes moleculares (tais como o GeneXpert Ultra) e achados de imagem. A TBL é definida como um resultado positivo no ensaio de liberação de IFN- $\gamma$  sem outras manifestações clínicas

### Endereço para correspondência:

Lin Wang. The Third People's Hospital of Kunming, 1 Ankang Road, Taiping New Town, An Ning City, Kunming, Yunnan Province, China.

Apoio Financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (protocolo n. 82260408), do Projeto de Pesquisa em Saúde da Comissão de Atenção à Saúde de Kunming (protocolos n. 2022-11-01-011 e n. 2022-11-01-004) e do Projeto de Qualificação de Talentos em Ciência e Tecnologia da Saúde de Kunming denominado "Milhares" [protocolos n. 2020-SW(Reserve)-60, n. 2022-SW(Reserve)-70 e n. 2022-SW(Reserve)-85].

ou com resultados microbiológicos, moleculares e de imagem negativos (Tabela 1).

Os critérios de exclusão foram os seguintes: doenças autoimunes ou distúrbios imunológicos concomitantes; AIDS; terapia com glicocorticoides; doenças concomitantes cardíacas, hepáticas, renais ou de outros órgãos importantes; hipertensão grave; má condição mental; diabetes mellitus concomitante; gravidez ou lactação; e tuberculose resistente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do *Third People's Hospital* de Kunming (protocolo n. KSL20230320007).

Amostras de sangue periférico dos IS, dos pacientes com TBA e daqueles com TBL foram coletadas em tubos de coleta de sangue de 3 mL. Para os ensaios de citocinas, as amostras de sangue foram centrifugadas a  $1.000 \times g$  por 10 min, e o soro foi testado com kits de ensaio de citocinas (Risskell Bio, Qingdao, China) para determinar os níveis de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) de acordo com as instruções do fabricante. Utilizou-se o programa MR Flow Analysis (AZE Ltd., Tóquio, Japão) para a análise dos resultados. Para os ensaios de citometria de fluxo, as amostras de sangue foram misturadas, e utilizou-se um kit de citometria de fluxo (DIALAB GmbH, Wiener Neudorf, Áustria) para determinar a contagem de linfócitos T CD3+, T CD4+, T CD8+, CD4+/CD8+, CD19+B, NK e NKT de acordo com as instruções do fabricante. Utilizou-se o programa LEGENDplex (BioLegend, San Diego, CA, EUA) para a análise dos resultados. Tanto os ensaios de citocinas quanto os de citometria de fluxo foram realizados utilizando citômetro de fluxo BriCyte E6 (Mindray, Shenzhen, China).

As análises estatísticas foram realizadas e plotadas por meio dos programas IBM SPSS Statistics, versão 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e GraphPad Prism, versão 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA), respectivamente. Os dados quantitativos foram descritos em forma de média  $\pm$  dp quando obedeceram a uma distribuição normal utilizando um teste t, enquanto aqueles com distribuição não normal foram descritos em forma de mediana [IIQ] utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As comparações entre grupos múltiplos foram feitas por meio do teste de Kruskal-Wallis, e as diferenças entre modelos multivariados foram determinadas por meio do teste t aninhado. A análise dos fatores de influência relevantes foi realizada por regressão logística. O valor diagnóstico dessas variáveis foi analisado por meio

de curvas ROC. O nível de significância estatística adotado foi de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

O número de células T CD3+, T CD4+, T CD8+ e NK foi menor nos pacientes com TBA do que nos IS, sendo que essa diferença alcançou significância estatística. Além disso, o número absoluto de células T CD3+ no grupo TBL foi menor e significativamente diferente em comparação com o grupo IS, enquanto o número absoluto de células T CD4+, T CD8+ e NK foi maior, mas sem significância estatística. No grupo TBA, os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8 e IL-17 foram maiores e os de IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  foram menores em comparação com o grupo IS. No que tange ao grupo TBL, os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-5 e IFN- $\gamma$  foram menores e os de IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17 e TNF- $\alpha$  foram maiores em comparação com o grupo IS. Todas essas diferenças alcançaram significância estatística, o que sugeriu que fatores inflamatórios se expressam diferencialmente na TBA e na TBL (Figura 1).

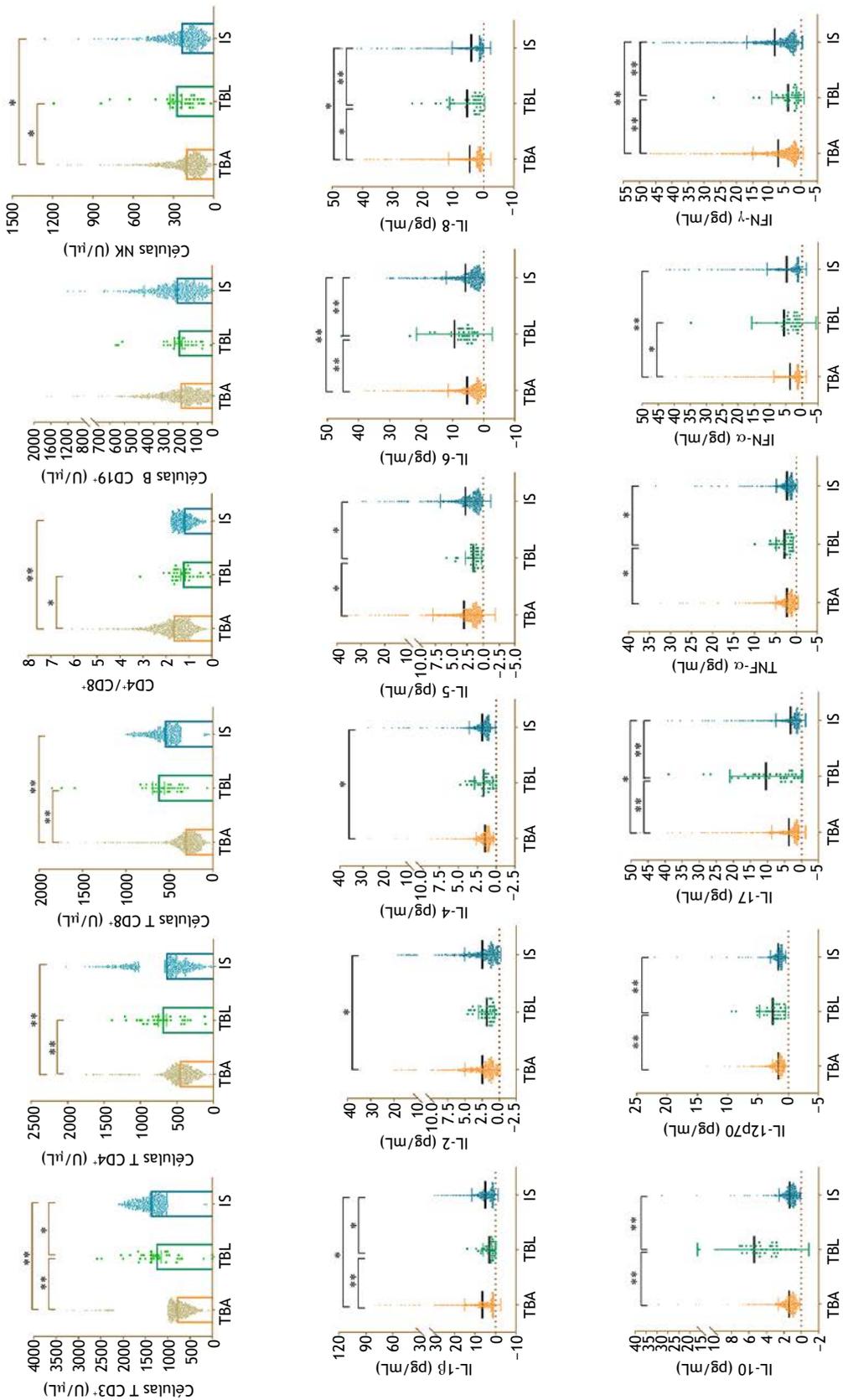
Analisamos a expressão dos indicadores associados a diferenças estatisticamente significativas entre os grupos TBA e IS por sexo e idade. No grupo TBA, o número de células T CD3+, T CD4+ e T CD8+ foi menor nos homens do que nas mulheres; a diferença foi estatisticamente significativa, indicando que pacientes do sexo feminino com TBA são mais imunocompetentes do que pacientes do sexo masculino (Figura 2A). A expressão do número de células T CD3+, T CD4+ e T CD8+ diminuiu gradativamente com a idade, sendo que essa diferença atingiu significância estatística. Isso sugere que pacientes mais velhos com TBA têm pior função imunológica do que pacientes adolescentes. A expressão da citocina IFN- $\gamma$  foi significativamente menor nos homens do que nas mulheres, enquanto os demais níveis de expressão não diferiram significativamente entre idade e sexo (Figura 2B).

Para determinar o efeito da TBA na frequência de células Th1/Th2, analisamos os níveis de expressão de IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 nesse grupo. Como se pode observar na Figura 3, os pacientes com TBA exibiram expressão significativa de Th1 (IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ ), enquanto apenas os níveis de IL-6 estavam aumentados (células Th2). Por outro lado, as células Th1 expressaram maiores níveis de citocinas do que as células Th2, e a diferença foi estatisticamente significativa, sugerindo que os níveis de citocinas expressos por células Th1 na TBA podem ser específicos para Mtb.

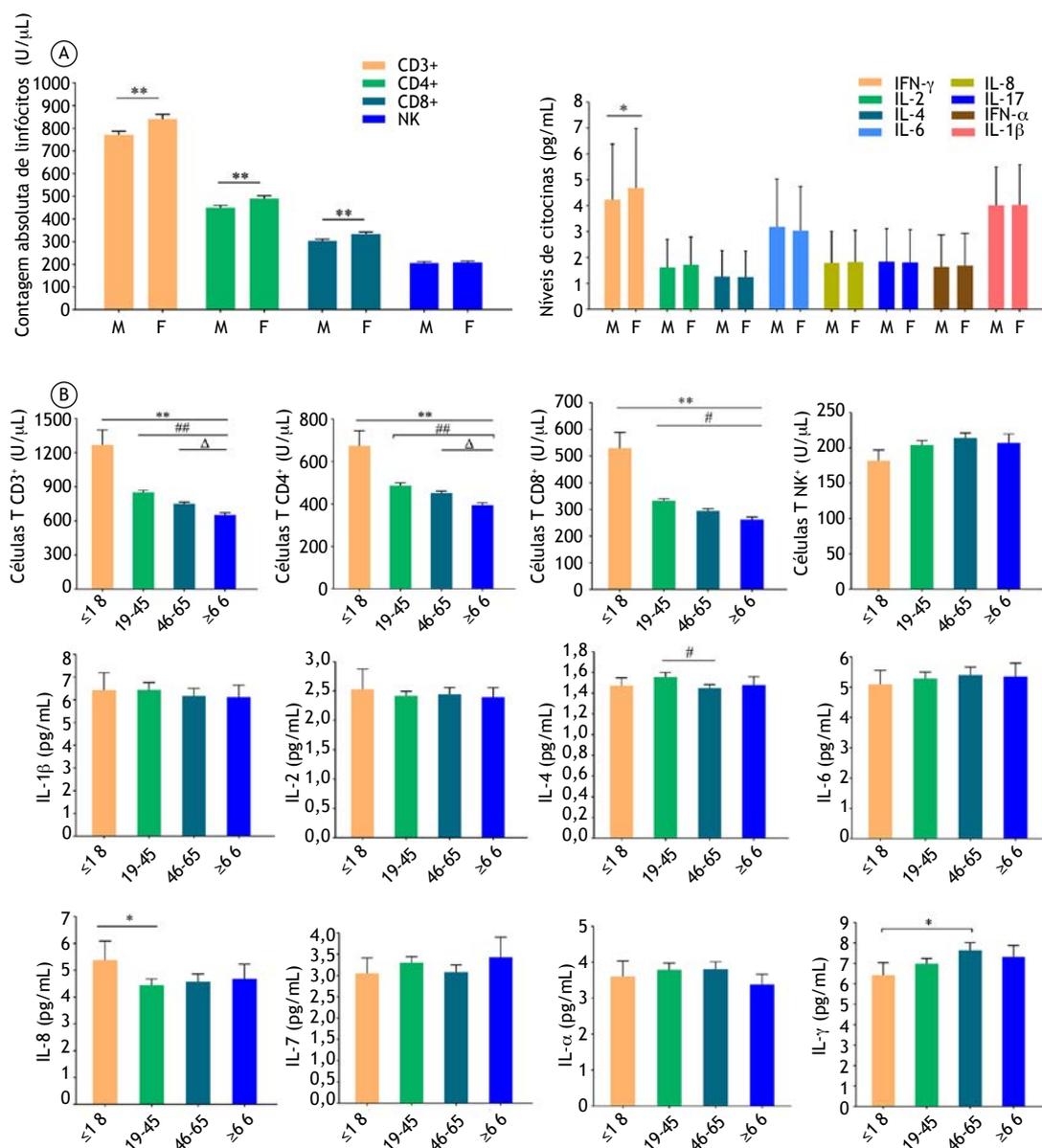
**Tabela 1.** Características dos participantes do estudo.<sup>a</sup>

Característica	TBA	TBL	IS
Número de participantes	1.069	51	600
Sexo masculino	587 (54,9)	27 (52,9)	331 (55,2)
Idade, anos	45,4 $\pm$ 17,4	36,3 $\pm$ 17,6	41,7 $\pm$ 17,2
IGRA positivo	1.069 (100)	51 (100)	0 (0)
Exame de imagem positivo	1.032 (96,5)	0 (0)	0 (0)

TBA: tuberculose ativa; TBL: tuberculose latente; IS: indivíduos saudáveis; e IGRA: *interferon gamma release assay* (ensaio de liberação de IFN- $\gamma$ ). <sup>a</sup>Valores expressos em n, n (%) ou média  $\pm$  dp.



**Figura 1.** Expressão de linfócitos e citocinas por grupo estudado mostrando que os números absolutos de células T CD3<sup>+</sup>, T CD4<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK no grupo tuberculose ativa (TBA) estavam todos abaixo do normal. O grupo tuberculose latente (TBL) apresentou número de linfócitos acima do normal, com exceção do número absoluto de células T CD3<sup>+</sup>. O grupo TBA apresentou maiores níveis de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8 e IL-17, mas menores níveis de IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  do que o grupo indivíduos saudáveis (IS). U: unidades. \*p < 0,05. \*\*p < 0,01.



**Figura 2.** Em A, números absolutos de linfócitos T CD3<sup>+</sup>, T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> em pacientes com tuberculose ativa mostrando diferenças significativas entre homens e mulheres, com exceção das células NK. Não houve diferenças significativas nos níveis de citocinas entre pacientes do sexo masculino e feminino, com exceção dos níveis de IFN- $\gamma$ . Em B, números absolutos de linfócitos T CD3<sup>+</sup>, T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> mostrando diferenças significativas entre as faixas etárias (em anos) de pacientes com tuberculose ativa. Os níveis globais de citocinas não diferiram significativamente entre as faixas etárias. U: unidades; M: sexo masculino; e F: sexo feminino. \*p < 0,05. \*\*p < 0,01.

Para investigar os fatores associados à influência dos linfócitos T e das citocinas na TBA e na TBL, buscamos fatores estatisticamente diferentes entre os grupos TBA, TBL e IS para serem incluídos na análise de fator de impacto (Figura 1). Os resultados da regressão logística mostraram que números absolutos reduzidos de células T CD3<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK e níveis reduzidos de expressão de IL-4 e IFN- $\gamma$  foram fatores de influência independentes para TBA (Figura 4A). Níveis reduzidos de expressão de IL-1, IL-5 e IFN- $\gamma$  e níveis aumentados de expressão de IL-12p70 foram fatores de influência independentes para TBL (Figura

4B). Esses fatores de influência são um guia para o diagnóstico e diferenciação da TBA e TBL.

Para avaliar o valor diagnóstico e preditivo dos fatores associados que têm impacto na TBA e na TBL, foram realizadas análises ROC desses fatores. Os resultados mostraram que a contagem absoluta de linfócitos T CD3<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> e fatores combinados (a sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, de 0,955 e 0,993; 0,774 e 0,955; e 0,951 e 0,977) foram significativamente mais valiosas para o diagnóstico da TBA do que o número absoluto de células NK e os níveis de IL-4 e IFN- $\gamma$  (Figura 5A). No que tange

à análise ROC para TBL, os níveis de expressão de IL-12p70 e IFN- $\gamma$  e fatores combinados apresentaram valor diagnóstico (a sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, de 0,568 e 0,862; 0,493 e 0,908; e 0,649 e 0,725), sendo que fatores combinados apresentaram o maior valor diagnóstico (Figura 5B).

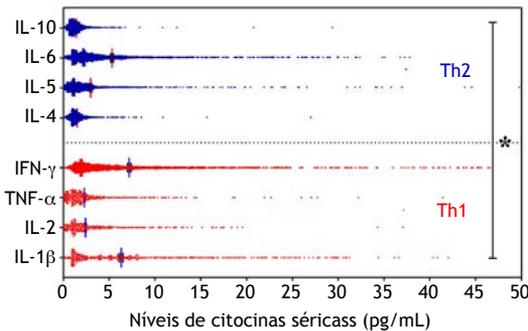
### DISCUSSÃO

A tuberculose é uma doença inflamatória cuja evolução ou cura é amplamente determinada pela força relativa do Mtb contra o sistema imunológico do hospedeiro, e, portanto, considera-se que seja causada por uma resposta imune desequilibrada à infecção por Mtb.<sup>(8)</sup> A imunidade em pacientes com tuberculose é dominada pela imunidade celular, na qual se acredita que as células T desempenhem um papel vital na contenção da infecção por Mtb para controlar a infecção direta ou indiretamente. As citocinas do organismo são uma parte vital do sistema imunológico como mensageiras, e seu papel na luta contra a invasão do Mtb é complexo e multifacetado, sendo influenciado por diferentes estados do hospedeiro.<sup>(9)</sup> Portanto, é necessária uma exploração abrangente e sistemática da relação dos linfócitos e citocinas com a infecção por Mtb para fornecer uma base teórica para melhor

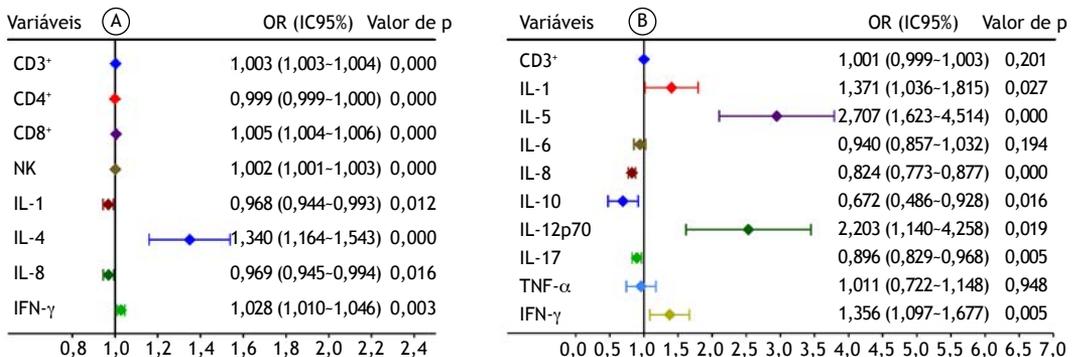
compreensão do estado imunológico de pacientes com tuberculose por meio da detecção e diagnóstico baseados em imunologia.

O presente estudo mostrou que o número absoluto de linfócitos T foi menor nos pacientes com TBA do que nos IS. A diferença foi estatisticamente significativa, tendo os pacientes com TBA um pior estado imunológico do que a população saudável. Os números absolutos de células T CD4<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK foram maiores nos pacientes com TBL em comparação com os IS, embora essa diferença não tenha sido significativa; no entanto, o número de células T disponíveis no sangue periférico pode ajudar a avaliar a evolução da infecção.<sup>(10)</sup> Este estudo também mostrou que pacientes do sexo feminino com TBA são mais imunocompetentes do que pacientes do sexo masculino. Isso é consistente com os achados de um estudo anterior sobre diferenças de gênero na função imunológica.<sup>(11)</sup> Além disso, a função imunológica do paciente diminui gradualmente com a idade. Por outro lado, no que tange às respostas inflamatórias mediadas por citocinas, as diferenças de expressão com relação à idade e sexo não foram significativas. Nossos resultados mostraram que os níveis de algumas citocinas, tais como IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , diferiram na TBA e TBL. O motivo desse fenômeno é que as citocinas produzidas em resposta à infecção por Mtb podem reduzir sua resposta imune para limitar o dano tecidual, e a superprodução de citocinas pode levar à falha no controle da infecção.<sup>(12)</sup> Isso pode nos fornecer ideias para identificar TBA e TBL.

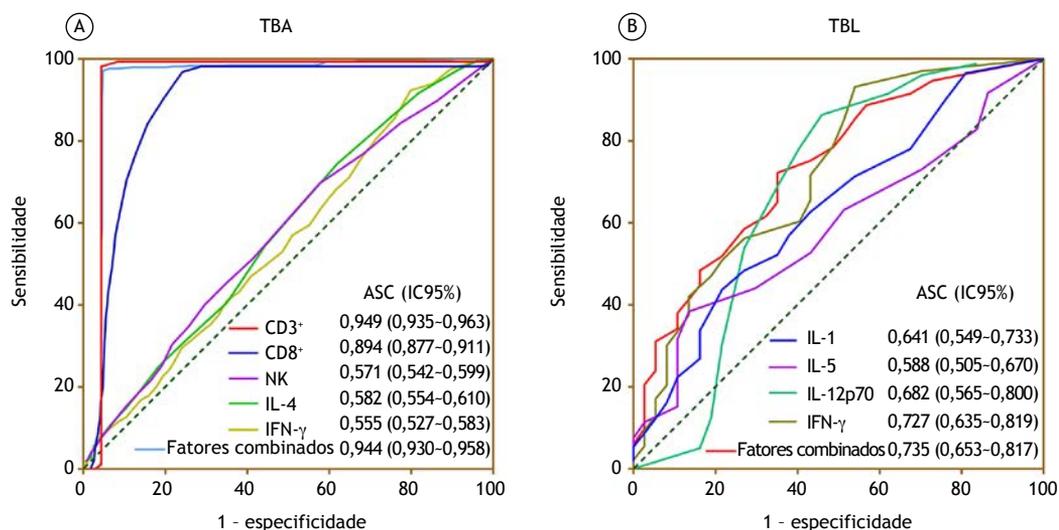
Um fator essencial no controle da tuberculose são as características das células T CD4<sup>+</sup> que reagem após a infecção.<sup>(13)</sup> Em geral, as células T CD4<sup>+</sup> produzem mais de uma citocina, especialmente as do tipo Th1 (IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ), que se acredita estarem associadas a respostas imunes protetoras e desempenharem um papel essencial na imunidade antituberculose.<sup>(14)</sup> Nossos dados mostraram que a TBA tem níveis significativamente elevados de citocinas do tipo Th1 (IFN- $\gamma$ ). Essas são citocinas específicas para antígenos de Mtb.<sup>(15)</sup> Assim, nosso estudo confirma o papel vital das células Th1 na patogênese da tuberculose e sugere que a ocorrência de células Th1 pode ser



**Figura 3.** No grupo tuberculose ativa, os níveis de citocinas do tipo Th1 foram maiores do que os de citocinas do tipo Th2. O gráfico de pontos mostra a média e o erro-padrão de cada nível de citocinas. Diferenças entre os níveis globais de citocinas Th1/Th2 foram analisadas por meio do teste t aninhado. \*p < 0,05.



**Figura 4.** Em A, análise de regressão logística mostra que números absolutos reduzidos de células T CD3<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK e níveis reduzidos de expressão de IL-4 e IFN- $\gamma$  foram fatores de influência independentes para tuberculose ativa (p < 0,05). Em B, a análise mostra que níveis reduzidos de expressão de IL-1, IL-5 e IFN- $\gamma$  e níveis aumentados de expressão de IL-12p70 foram fatores de influência independentes para tuberculose latente (p < 0,05).



**Figura 5.** Em A, curvas ROC para tuberculose ativa (TBA). A contagem absoluta de linfócitos T CD3<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e de fatores combinados apresentaram alto valor diagnóstico para TBA ( $p < 0.01$ ). Em B, curvas ROC para tuberculose latente (TBL). Os níveis de expressão de IL-12p70, IFN- $\gamma$  e de fatores combinados apresentaram valor diagnóstico para avaliação de TBL, Fatores combinados tiveram o maior valor diagnóstico ( $p < 0.01$ ).

específica para Mtb. No entanto, maiores quantidades de citocinas Th1 podem levar a doença mais grave que pode refletir um aumento da carga bacteriana.<sup>(16)</sup> Em conclusão, nosso estudo sugere que as citocinas expressas por Th1 desempenham um papel vital na patogênese da TBA.

Pode-se especular sobre os correlatos de risco de TBA a partir do número absoluto de subpopulações de linfócitos T e dos níveis de algumas citocinas. A análise de regressão logística mostrou que contagens absolutas significativamente menores de células T CD3<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK e níveis significativamente menores de expressão de IL-4 e IFN- $\gamma$  tiveram influência independente na TBA, podendo ser utilizados como evidência de potenciais biomarcadores para a vigilância da tuberculose. Para identificar a TBL, também foram analisados os fatores de influência, sendo que os resultados sugerem que os fatores de influência de doenças relacionadas são em sua maioria diferentes; isso pode ser uma referência para o diagnóstico diferencial de TBA e TBL. Para avaliar o valor diagnóstico e preditivo desses fatores de influência, foi realizada uma análise ROC. Os resultados mostraram que a contagem absoluta de linfócitos T CD3<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> e fatores combinados foram significativamente mais valiosas, sensíveis e específicas para o diagnóstico da TBA do que os níveis de expressão de IL-4, IL-12p70 e IFN- $\gamma$ , e que fatores combinados são valiosos na avaliação diagnóstica da TBL. O valor diagnóstico desses biomarcadores também pode ser

avaliado a partir da sensibilidade e especificidade das curvas ROC. Quando considerados em conjunto, esses fatores têm maior valor no diagnóstico de infecção por Mtb ou TBA.

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que linfócitos T e citocinas séricas são indicadores de referência essenciais para a avaliação do estado imunológico de pacientes com TBA. Os números absolutos de células T CD3<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e NK e os níveis de expressão de IL-4 e IFN- $\gamma$  podem ser biomarcadores úteis na predição e diagnóstico da tuberculose. Esses marcadores, especialmente os fatores combinados, desempenham um papel de referência no diagnóstico e tratamento da tuberculose.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ZM: concepção do estudo; redação, edição e revisão do manuscrito; análise dos softwares. SL: análise dos dados; preparação do esboço original; metodologia; análise estatística. YL, CL e XW: coleta de dados; observação experimental. XT, RD e SZ: operação dos testes. LW: aquisição de financiamento; edição e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

1. Netea MG, Crevel RV. BCG-induced protection: effects on innate immune memory. *Semin Immunol.* 2014;26(6):512-517. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.006>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 22 Oct 27; cited 2022 Nov 1]. Global Tuberculosis Report 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
3. La Manna MP, Shekarkar-Azgoni M, Badami GD, Tamburini B, Dieli C, Di Carlo P, et al. Impact of *Mycobacterium tuberculosis* Infection on Human B Cell Compartment and Antibody Responses. *Cells.*

- 2022;11(18):2906. <https://doi.org/10.3390/cells11182906>
4. Ritter K, Behrends J, Erdmann H, Rousseau J, Hölscher A, Volz J, et al. Interleukin-23 instructs protective multifunctional CD4 T cell responses after immunization with the Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine H1 DDA/TDB independently of interleukin-17A [published correction appears in J Mol Med (Berl). 2021 Sep 27;]. J Mol Med (Berl). 2021;99(11):1585-1602. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02100-3>
  5. Pearl JE, Saunders B, Ehlers S, Orme IM, Cooper AM. Inflammation and lymphocyte activation during mycobacterial infection in the interferon-gamma-deficient mouse. Cellular Immunol. 2001;211(1):43-50. <https://doi.org/10.1006/cimm.2001.1819>
  6. Kumar NP, Moideen K, Banurekha VV, Nair D, Babu S. Plasma Proinflammatory Cytokines Are Markers of Disease Severity and Bacterial Burden in Pulmonary Tuberculosis. Open Forum Infect Dis. 2019;6(7):ofz257. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz257>
  7. Talat N, Shahid F, Perry S, Dawood G, Hussain R. Th1/Th2 cytometric bead array can discriminate cytokine secretion from endogenously activated cells in pulmonary disease, recent and remote infection in tuberculosis. Cytokine. 2011;54(2):136-143. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.01.012>
  8. Vyas SP, Goswami R. Striking the right immunological balance prevents progression of tuberculosis. Inflamm Res. 2017;66(12):1031-1056. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1081-z>
  9. Lewinsohn DM, Lewinsohn DA. The Missing Link in Correlates of Protective Tuberculosis Immunity: Recognizing the Infected Cell. Front Immunol. 2022;13:869057. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869057>
  10. Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. Mucosal Immunol. 2011;4(3):288-293. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.10>
  11. Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. Science. 2021;371(6527):347-348. <https://doi.org/10.1126/science.abe7199>
  12. Kaplan G, Freedman VH. The role of cytokines in the immune response to tuberculosis. Res Immunol. 1996;147(8-9):565-572. [https://doi.org/10.1016/S0923-2494\(97\)85223-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2494(97)85223-6)
  13. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2013;31:475-527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>
  14. Marshall NB, Swain SL. Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:954602. <https://doi.org/10.1155/2011/954602>
  15. Kathamuthu GR, Moideen K, Sridhar R, Baskaran D, Babu S. Enhanced Mycobacterial Antigen-Induced Pro-Inflammatory Cytokine Production in Lymph Node Tuberculosis. Am J Trop Med Hyg. 2019;100(6):1401-1406. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0834>
  16. Kathamuthu GR, Moideen K, Baskaran D, Banurekha VV, Nair D, Sekar G. Tuberculous Lymphadenitis Is Associated with Enhanced Baseline and Antigen-Specific Induction of Type 1 and Type 17 Cytokines and Reduced Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-18 at the Site of Infection. Clin Vaccine Immunol. 2017;24(5):e00045-17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00045-17>



# Doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva

Carlos A C Pereira<sup>1</sup>, Soraya Cordero<sup>2</sup>, Ana Carolina Resende<sup>2</sup>

1. Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 15 maio 2023.

**Aprovado:** 24 junho 2023.

Trabalho realizado no Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

Muitas doenças pulmonares intersticiais (DPI) compartilham mecanismos que resultam em um fenótipo fibrosante progressivo. No Brasil, as doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas (DPI-FP) mais comuns são a pneumonite de hipersensibilidade crônica, a fibrose pulmonar idiopática, a DPI não classificada e as doenças do tecido conjuntivo. A DPI-FP é observada em aproximadamente 30% dos pacientes com DPI. Como a DPI-FP é caracterizada pela progressão da doença após o início do tratamento adequado, é fundamental diagnosticar a doença que resulta em fibrose. Diferentes critérios foram propostos para definir doença progressiva, incluindo piora dos sintomas respiratórios, declínio da função pulmonar e evidências radiológicas de progressão da doença. Embora o tempo decorrido entre o diagnóstico e a progressão varie, a progressão pode ocorrer a qualquer momento após o diagnóstico. Vários fatores indicam risco aumentado de progressão e morte. Nos últimos anos, antifibróticos usados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática foram testados em pacientes com DPI-FP. Os efeitos do nintedanibe e placebo foram comparados em pacientes com DPI-FP, com diferença média de 107,0 mL/ano a favor do nintedanibe. A *Food and Drug Administration* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovaram o uso do nintedanibe em tais pacientes com base nesse achado. A pirfenidona foi avaliada em pacientes com DPI não classificada e em pacientes com outras DPI, e os resultados foram semelhantes aos do nintedanibe. Mais estudos são necessários para identificar marcadores de risco aumentado de progressão em pacientes com DPI e determinar a probabilidade de resposta ao tratamento com medicamentos-padrão ou novos.

**Descritores:** Alveolite alérgica extrínseca; Fibrose pulmonar idiopática; Doenças pulmonares intersticiais; Doenças do tecido conjuntivo.

## INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) formam um grupo variado de doenças definidas por inflamação do parênquima pulmonar e fibrose. Apenas cerca de 30% dos casos de DPI têm causa conhecida. Embora a fibrose pulmonar idiopática (FPI) seja a mais comum das DPI idiopáticas, a proporção de pacientes com FPI é modesta: aproximadamente 20% em centros de referência.<sup>(1)</sup> Um estudo de coorte multicêntrico grande realizado no Brasil mostrou que a DPI relacionada com doença do tecido conjuntivo (DTC) é a causa mais comum, em 27% dos pacientes, seguida de perto pela pneumonite de hipersensibilidade (PH), em 23%, FPI, em 14%, e DPI não classificada, em 10%.<sup>(2)</sup> Estes resultados diferem daqueles relatados em outros países.<sup>(2)</sup>

DTC, pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHC), DPI não classificada, FPI, pneumonia intersticial não específica (PINE), sarcoidose, pneumonia em organização e DPI por exposição ocupacional são exemplos de DPI que podem progredir. Em um estudo seminal,<sup>(3)</sup> essas doenças foram inicialmente agrupadas sob o termo “doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas” (DPI-FP). Recentemente, propôs-se que se use o termo

“fibrose pulmonar progressiva” para se referir a esse grupo de doenças.<sup>(4)</sup>

Como a DPI-FP é caracterizada pela progressão da doença após o início do tratamento adequado, é fundamental diagnosticar a doença que resulta em fibrose pulmonar.<sup>(5)</sup> No caso da DPI relacionada com DTC, isso inclui o uso de um ou mais ciclos de imunossuppressores e, no caso da PH, a remoção do antígeno agressor. Diferenciar FPI de DPI não FPI é particularmente importante porque o prognóstico da FPI é pior do que o de outras DPI e por causa dos diferentes tipos de farmacoterapia. Embora a FPI seja a DPI fibrótica idiopática mais comum, a fibrose nas DPI não FPI é frequentemente precedida de inflamação ou a ela associada. Um estudo seminal mostrou que o tratamento da FPI com corticosteroides e imunossuppressores resulta em piores desfechos.<sup>(6)</sup> Não obstante a grande heterogeneidade, os subtipos de DPI compartilham características morfológicas e processos patogênicos, dando origem ao conceito de um fenótipo fibrosante progressivo, que pode ser aplicado a uma ampla gama de DPI fibróticas.<sup>(7)</sup>

## PREVALÊNCIA

A prevalência de DPI-FP é difícil de estabelecer; entretanto, prevê-se que 30% dos pacientes com DPI

### Endereço para correspondência:

Carlos A C Pereira. Rua Inhambu 917, apto. 12, CEP 04520-013, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 5543-9492 ou 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

irão apresentar doença mais avançada, não obstante o tratamento.<sup>(8)</sup> A dificuldade em determinar a prevalência exata da DPI-FP provavelmente se deve à raridade da doença, ao fato de que não existe uma definição amplamente aceita, ao amplo espectro de doenças e à dificuldade em estabelecer o diagnóstico.<sup>(9,10)</sup> É preciso definir melhor os parâmetros clínicos relacionados com maior probabilidade de progressão da doença.

## CRITÉRIOS DE PROGRESSÃO

Os critérios atualmente recomendados para avaliar a DPI-FP são apresentados nos Quadros 1 e 2.<sup>(3,4)</sup> Ressalta-se que os critérios de progressão propostos em um dos estudos supracitados<sup>(3)</sup> são aplicados após 24 meses de observação, e os propostos no outro estudo<sup>(4)</sup> são aplicados após 12 meses de observação.<sup>(3,4)</sup> No entanto, a progressão da DPI deve ser verificada regularmente durante o período de monitoramento porque pode ocorrer mais tarde, e o resultado disso é que certos marcadores de progressão tardia são ignorados.<sup>(11,12)</sup>

A dispneia é o fator que mais influencia a qualidade de vida dos pacientes com DPI. Em ensaios nos quais se examina a FPI, a dispneia desempenha um papel significativo e independente na previsão da sobrevida. É fundamental lembrar, entretanto, que a dispneia aos esforços e a menor tolerância ao exercício são multifatoriais em pacientes com DPI, e suas associações com variáveis funcionais não são diretas.<sup>(13)</sup> Quando a DPI-FP associa-se a doenças sistêmicas, uma diminuição da capacidade de exercício poderia indicar problemas musculares ou articulares, anemia, doença vascular pulmonar ou insuficiência ventricular esquerda.

Vários desfechos diferentes têm sido usados para estimar a progressão da doença, embora hospitalizações por exacerbações e início de oxigenoterapia tenham o

maior impacto.<sup>(13)</sup> Não existe no momento uma definição única e comumente aceita de exacerbação aguda para todas as DPI com padrão fibrótico progressivo. Para a FPI, foram propostos critérios específicos de exacerbação.<sup>(14)</sup> A definição de exacerbação aguda é uma piora súbita e grave da função respiratória, com aumento da dispneia e hipoxemia e novas opacidades em vidro fosco na TCAR.<sup>(14)</sup> As exacerbações agudas da FPI podem ser idiopáticas ou causadas por infecção ou aspiração, mas associam-se a considerável morbidade e morte.<sup>(15)</sup>

Alguns indivíduos com DPI relacionada com doença reumática apresentam exacerbações agudas, caracterizadas por rápida progressão da DPI, mortalidade considerável durante ou logo após a exacerbação e uma taxa de sobrevida em 1 ano muito baixa.<sup>(16)</sup> Em um estudo, 18 de 101 pacientes com PH comprovada por biópsia apresentaram exacerbações agudas.<sup>(17)</sup> DL<sub>CO</sub> reduzida e padrão radiológico de pneumonia intersticial usual (PIU) foram considerados fatores de risco de exacerbação aguda.<sup>(17)</sup> A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 44,4%.<sup>(17)</sup> A mediana da sobrevida a partir do diagnóstico foi significativamente menor nos pacientes com exacerbações agudas do que naqueles sem exacerbações agudas (26,0 meses vs. 55,0 meses; p = 0,008).<sup>(17)</sup> Dispneia grave, padrão histológico ou radiológico de PIU, baixa oxigenação, baixa CVF e baixa DL<sub>CO</sub> basal foram todos considerados fatores de risco de exacerbações agudas em pacientes com DPI.<sup>(17)</sup>

As exacerbações agudas, por outro lado, têm definição própria e não constituem uma forma de caracterizar a progressão da fibrose.<sup>(4)</sup> Na prática, porém, os médicos devem reavaliar os pacientes após as exacerbações e usar essas avaliações para determinar se houve progressão.

A dessaturação durante o esforço e/ou em repouso é uma característica significativa da DPI fibrótica,

### Quadro 1. Critérios de avaliação de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas.<sup>a</sup>

Declínio  $\geq 10\%$  do previsto na CVF nos últimos 24 meses  
 Declínio  $\geq 5\%$  a  $< 10\%$  do previsto na CVF nos últimos 24 meses com um ou dois dos seguintes:  
 a. Piora progressiva dos sintomas  
 b. Aumento da extensão da fibrose na TCAR  
 Piora progressiva dos sintomas e aumento da extensão da fibrose na TCAR

<sup>a</sup>Baseado em Flaherty et al.<sup>(3)</sup>

### Quadro 2. Critérios de avaliação de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas.<sup>a</sup>

**A FPP é definida pela ocorrência de pelo menos dois dos três critérios a seguir no último ano, sem nenhuma outra explicação:**

1. Piora dos sintomas respiratórios
2. Evidências fisiológicas de progressão da doença (qualquer uma das seguintes):
  - Declínio da CVF  $\geq 5\%$  do previsto em 1 ano de acompanhamento
  - Declínio da DL<sub>CO</sub> (corrigida pela hemoglobina)  $\geq 10\%$  do previsto em 1 ano de acompanhamento
3. Evidências radiológicas de progressão da doença (uma ou mais das seguintes):
  - Aumento da extensão ou gravidade das bronquiectasias e bronquiolectasias de tração
  - Nova opacidade em vidro fosco com bronquiectasias de tração
  - Nova reticulação fina
  - Aumento da extensão da alteração reticular ou alteração reticular mais grosseira
  - Faveolamento novo ou aumentado
  - Aumento da perda de volume lobar

FPP: fibrose pulmonar progressiva. <sup>a</sup>Baseado em Raghu et al.<sup>(4)</sup>

indicando desfechos ruins, tais como hipertensão pulmonar e diminuição da atividade física diária. Quando os pacientes com DPI necessitam de oxigenoterapia de longa duração para aliviar a dispneia e hipoxemia, isso significa que a função pulmonar desses pacientes ficou ainda mais gravemente comprometida, e o prognóstico é sombrio.<sup>(13,18)</sup> Em uma pesquisa mundial,<sup>(18)</sup> 139 (17%) de 826 indivíduos com DPI diversas normóxicos ou com hipoxemia de esforço isolada no início do estudo desenvolveram hipoxemia de repouso. A mediana da sobrevivência livre de transplante após o início da hipoxemia de repouso foi de 8,2 meses (IIQ: 3,2-17,8 meses).<sup>(18)</sup>

Como a correlação entre as trajetórias funcionais e os achados da TCAR em pacientes com DPI-FP nem sempre é direta, as técnicas de imagem geralmente não são invasivas e podem fornecer informações sobre o diagnóstico e prognóstico, sendo as imagens seriadas usadas para a avaliação de acompanhamento, bem como para avaliar complicações e a progressão da doença, em conjunto com os dados clínicos e funcionais. Um fenótipo fibrosante gradual com piora dos parâmetros clínicos, mas achados de TCAR aparentemente estáveis (ou vice-versa), portanto, é possível.

Como todo o tórax deve ser examinado subjetivamente, as abordagens de imagem dependem significativamente da análise visual e são limitadas pelo uso de avaliação qualitativa, sendo difícil identificar pequenas alterações em imagens seriadas.<sup>(19)</sup> Embora a avaliação quantitativa computadorizada por TCAR seja um método mais objetivo e reprodutível de medir a progressão do que a avaliação visual, ela não é amplamente usada e deve ser verificada e padronizada para que possa ser amplamente empregada no mundo real.<sup>(20)</sup>

Ainda não se sabe com certeza qual é o melhor intervalo para repetir a TCAR para avaliar a progressão da doença. Evidências limitadas sugerem que a TCAR de tórax deve ser repetida dentro de 12 a 24 meses em pacientes com esclerose sistêmica e função pulmonar estável, quando é possível que seja valiosa para o diagnóstico precoce de progressão e possa influenciar o desfecho. Esse intervalo deve ser mais curto (3-4 meses) em casos de doenças com alto risco de progressão mais rápida (fibrose familiar causada por mutações nos telômeros, por exemplo) ou com alterações nos sintomas e nos testes de função pulmonar.

Embora possa ser fácil identificar a progressão da doença na TCAR em algumas situações, nem sempre é evidente se houve progressão da fibrose. Isso é especialmente verdadeiro no contexto da PH, em que a TCAR de controle consegue mostrar progressão da opacidade em vidro fosco sem bronquielectasias de tração, mas não consegue determinar se essa opacidade em vidro fosco representa "fibrose fina" progressiva ou um infiltrado intersticial não fibrótico inflamatório.<sup>(21)</sup>

A deterioração da função pulmonar é fundamental para caracterizar a DPI-FP e é mais comumente avaliada por meio da CVF e da DL<sub>CO</sub>. Em virtude de sua relação bem estabelecida com o prognóstico, as alterações da CVF são o parâmetro fisiológico mais comumente

usado para monitorar pacientes com FPI. Como essa mudança varia de acordo com o critério de interesse e é fortemente influenciada pelo diagnóstico de DPI, não está claro quais critérios de DPI-FP propostos identificam aqueles com a maior probabilidade de apresentar redução subsequente da CVF.<sup>(22)</sup>

O declínio da CVF pode ser calculado de três maneiras: uma alteração absoluta (um declínio de menos de 100 mL em um ensaio com medicamento vs. placebo, por exemplo); um declínio relativo de 10% (de 60% do previsto para 54% do previsto, por exemplo;  $60\% - 54\% \times 100/60\% = 10\%$ ); e um declínio absoluto de 10% (de 60% do previsto para 50% do previsto, por exemplo). No critério de declínio proposto, "declínio relativo" refere-se a um valor percentual em relação ao valor original, ao passo que "variação de declínio absoluto" refere-se ao valor previsto.<sup>(3,4)</sup>

Já se propôs o uso de variações absolutas (relativas aos valores previstos) de 10% e 5% como indicadores de declínio.<sup>(3,4)</sup> Essas medidas são mais simples de calcular; entretanto, uma redução relativa de 10% na CVF pode ser preferível a um declínio absoluto de 10% para medir a progressão da doença, porque a sensibilidade é maior.<sup>(23,24)</sup> Quando os sintomas ou as alterações nos exames de imagem pioram, pequenas alterações na CVF, tais como uma queda de 5-10% no valor previsto, devem ser consideradas.<sup>(4,5)</sup>

A diminuição da DL<sub>CO</sub> (ajustada pela hemoglobina) é um preditor considerável de mortalidade em pacientes com doenças pulmonares fibróticas.<sup>(25)</sup> Pesquisas anteriores mostraram que uma diminuição de 15% na DL<sub>CO</sub> em relação ao valor inicial é clinicamente significativa.<sup>(25)</sup> No entanto, uma redução absoluta de mais de 10% foi contemplada em um consenso recente.<sup>(4)</sup> São necessários estudos nos quais se comparem essas duas técnicas para prever a progressão da doença.

Antes de atribuir qualquer diminuição da DL<sub>CO</sub> à fibrose progressiva, é preciso descartar outros motivos. Quando o único outro indicador que está mudando é a gravidade dos sintomas, a doença vascular pulmonar deve ser investigada porque pode levar a uma redução isolada da DL<sub>CO</sub>, sem alteração do grau de fibrose pulmonar.<sup>(26)</sup> Outros achados, tais como o aumento da fibrose na TCAR e diminuição da CVF, geralmente são necessários para descartar a possibilidade de que a diminuição da DL<sub>CO</sub> se deva à progressão da doença.<sup>(4)</sup> De qualquer forma, a diminuição da DL<sub>CO</sub> indica que o prognóstico é ruim.

### Elementos de risco

Vários dados obtidos durante a primeira avaliação de pacientes com DPI fibrótica indicam maior chance de progressão (Quadro 3).<sup>(8,26,27,42)</sup> Na esclerose sistêmica, alguns fatores específicos apresentam relação com maior progressão da DPI e prognóstico ruim: tabagismo, cor da pele preta, envolvimento cutâneo difuso, miopatia concomitante e autoanticorpos tais como antitopoisomerase I/anti-Th/To e anticorpos ribonucleoproteicos anti-U11/U12.<sup>(35,38,40,43)</sup>

**Quadro 3.** Principais fatores de risco de progressão da doença pulmonar intersticial.<sup>a</sup>

- Idade avançada
- Sexo masculino
- Histórico familiar (telômeros curtos)
- Hipocratismo digital
- Necessidade de oxigenoterapia
- Fibrose com extensão > 20% na TCAR
- Bronquiectasias de tração extensas na TCAR
- CVF < 50-65% do previsto
- DL<sub>CO</sub> < 50% do previsto
- SpO<sub>2</sub> < 85% durante o exercício
- Antígenos não identificados ou não evitados na PHC
- Hipertensão pulmonar

PHC: pneumonite de hipersensibilidade crônica.

<sup>a</sup>Baseado em Valenzuela & Cottin<sup>(8)</sup> e em outras referências.<sup>(15-42)</sup>

### MANEJO DA DPI-FP

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos são usados no manejo da DPI-FP. Técnicas de manejo não farmacológico como a oxigenoterapia, a reabilitação, o transplante de pulmão e cuidados paliativos são fundamentais, mas não serão discutidas aqui.<sup>(44)</sup> Em pacientes com FPI, deve-se iniciar o tratamento com antifibróticos assim que o diagnóstico for feito.

Antifibróticos usados em pacientes com FPI foram recentemente estudados em pacientes com DPI-FP. Em um estudo publicado em 2019,<sup>(3)</sup> a eficácia do nintedanibe vs. placebo foi investigada em 663 pacientes com doenças pulmonares fibrosantes que progrediram após dois anos de vigilância. Dos 663 pacientes, 173 (26%) apresentavam PHC, 170 (26%) apresentavam DTC, 125 (19%) apresentavam PINE, 114 (17%) apresentavam DPI não classificada, e 81 (12%) apresentavam outras DPI.<sup>(3)</sup> A taxa ajustada de redução da CVF com nintedanibe foi de 80,8 mL/ano vs. 187,8 mL/ano com placebo, com diferença média de 107,0 mL/ano (IC95%: 65,4-148,5;  $p = 0,001$ ).<sup>(3)</sup> A taxa ajustada de deterioração da CVF em pacientes com padrão fibrótico semelhante à FPI foi de 82,9 mL/ano com nintedanibe e de 211,1 mL/ano com placebo, uma diferença de 128,2 mL/ano (IC95%: 70,8-185,6;  $p = 0,001$ ).<sup>(3)</sup> Na ausência de achados incomuns, a definição de padrão semelhante à FPI foi a presença de um padrão de PIU na TCAR, porém sem diagnóstico de FPI ou FPI provável na TC.<sup>(3)</sup>

O efeito do nintedanibe vs. placebo na redução da taxa de declínio da CVF (mL/ano) foi consistente nos cinco subgrupos de DPI incluídos no estudo: PHC (73,1 mL/ano; IC95%: -8,6 a 154,8), doenças autoimunes (104,0 mL/ano; IC95%: 21,1-186,9), PINE (141,5 mL/ano; IC95%: 46,0-237,2), DPI não classificada (68,3 mL/ano; IC95%: -31,4 a 168,1) e outras DPI (197,1 mL/ano; IC95%: 77,6-316,7).<sup>(45)</sup> O estudo não foi projetado para ter poder suficiente para determinar se certos subgrupos se beneficiaram. Não obstante, os achados mostram que o nintedanibe reduz a progressão da DPI em indivíduos com doença fibrosante crônica e fenótipo progressivo, independentemente da causa da doença. Em uma análise separada de dados, 134

pacientes (40,4%) do grupo nintedanibe e 181 (54,7%) do grupo placebo apresentaram progressão da doença ou morreram (razão de risco = 0,66; IC95%: 0,53-0,83;  $p = 0,001$ ). As exacerbações foram menos comuns no grupo nintedanibe (razão de risco = 0,67; IC95%: 0,46-0,98;  $p = 0,04$ ).<sup>(46)</sup> Como esperado, a diarreia foi o efeito colateral mais prevalente do nintedanibe. A *Food and Drug Administration* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovaram o uso do nintedanibe nesses casos com base nos achados do estudo supracitado.<sup>(3)</sup>

A identificação do(s) antígeno(s) está associada à melhora da sobrevida em pacientes com PHC.<sup>(47)</sup> Mesmo em pacientes com fibrose, a depuração completa do(s) antígeno(s), especialmente quando combinada com melhora clínica, está associada ao aumento da sobrevida em uma proporção considerável de pacientes.<sup>(27,48)</sup> A eliminação completa da exposição é necessária para o controle da doença. No Brasil, entretanto, a exposição ao mofo no domicílio é prevalente, dificultando o manejo da doença. Imunossuppressores podem ser usados nesses pacientes para minimizar a resposta inflamatória e o desenvolvimento de fibrose.<sup>(49)</sup> O uso de antifibróticos nessa situação é discutível.

Ainda não foram realizados ensaios prospectivos com pacientes com PHC que estivessem usando imunossuppressores. A azatioprina e o micofenolato são os medicamentos mais usados.<sup>(49)</sup> O tratamento exclusivo com corticosteroides deve ser considerado em casos agudos ou durante episódios de agravamento em situações crônicas. Em algumas circunstâncias, os imunossuppressores permitam o uso de doses menores de corticosteroides ou mesmo a suspensão do corticosteroide.

A terapia com antifibróticos deve ser considerada em pacientes que continuem a piorar mesmo que se evite(m) o(s) antígeno(s) ou quando existe uma alta probabilidade de que não haverá resposta (sem evidências de inflamação na TCAR; lavado broncoalveolar sem linfocitose; CVF < 50% do previsto; achados de PIU na TCAR ou em espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar; e bronquiectasias de tração extensas).<sup>(50-53)</sup> Em um estudo no qual foram avaliados pacientes com PHC, a diferença média entre os grupos placebo e tratamento quanto ao declínio funcional foi de 73,1 mL, mas a variação foi considerável (IC95%: -8,6 a 154,8).<sup>(3)</sup> Não há informações sobre os critérios diagnósticos empregados ou a remoção ou não da exposição ao(s) antígeno(s). Pacientes com PHC e PIU (particularmente focos fibroblásticos) em biópsias pulmonares têm resultados piores.<sup>(54)</sup> Os antifibróticos podem ser mais eficazes nesses casos. Os resultados do tratamento da PHC com pirfenidona foram publicados recentemente.<sup>(55)</sup> A pandemia de COVID-19 interrompeu a inclusão de pacientes após a distribuição aleatória de 40 participantes. Na 52ª semana, não se observou diferença significativa entre os grupos quanto à CVF em % do previsto (diferença média = -0,76%; IC95%: -6,34 a 4,82). O experimento não tinha poder suficiente para detectar uma alteração no desfecho principal, o que o tornou inconclusivo.

Dois estudos examinaram o uso de pirfenidona em indivíduos com DPI não classificada, bem como outros tipos de DPI.<sup>(56,57)</sup> Após um debate multidisciplinar, um estudo de fase 2 explorou a eficácia e segurança da pirfenidona em pacientes com DPI de etiologia incerta.<sup>(56)</sup> Até 6 meses antes da participação, os pacientes apresentavam declínio > 5% na CVF ou piora dos sintomas, relacionados com a deterioração da DPI. O objetivo principal era uma mudança na CVF avaliada pela espirometria domiciliar; entretanto, em virtude de valores discrepantes (*outliers*), a CVF medida nas visitas do estudo — um desfecho secundário — foi analisada, indicando menos declínio no grupo tratamento do que no grupo placebo (−17,8 mL vs. −113 mL). O outro estudo examinou pacientes com declínio de 5% ou mais na CVF nos 24 meses anteriores, não obstante o tratamento-padrão.<sup>(57)</sup> O desfecho primário foi a mudança na CVF em % do previsto na 48ª semana. Um total de 127 pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: tratamento com pirfenidona e placebo. A DPI mais comum foi a PHC (em 45% dos participantes). O estudo foi encerrado prematuramente após a randomização de 127 indivíduos, porque o recrutamento foi baixo. A pirfenidona apresentou ligeira vantagem, mas os dados não estavam completos.

Uma meta-análise<sup>(56-58)</sup> incluiu os dois estudos supracitados. A mediana da diferença na CVF foi de

100 mL (IC95%: 98,1-101,9), e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (25,2 m; IC95%: 8,3-42,1) favoreceu a pirfenidona em relação ao placebo. Alterações na DL<sub>CO</sub> também favoreceram a pirfenidona (mediana da diferença: 3,0 mL/min/mmHg; IC95%: 0,75-5,25), e o risco de redução de mais de 15% na DL<sub>CO</sub> favoreceu a pirfenidona (risco relativo = 0,27; IC95%: 0,08-0,95).

Em suma, é preciso estabelecer o diagnóstico de DPI fibrótica para que o manejo inicial seja adequado. Os antifibróticos constituem uma opção de tratamento para pacientes com deterioração crescente. Mais pesquisas são necessárias para identificar marcadores de risco aumentado de progressão em pacientes com DPI e determinar a probabilidade de resposta à terapia com medicamentos-padrão ou novos.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CACP: conceituação; redação, revisão e edição do manuscrito. SC e ACR: redação do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- Matias SLK. Relative frequency of incidental interstitial lung diseases in six centers in Brazil (thesis in Portuguese). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2022.
- 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>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-968. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>
- Valenzuela C, Cottin V. Epidemiology and real-life experience in progressive pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):407-413. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000908>
- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisk G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
- Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, et al. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1249-1254. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0400PP>
- Simpson T, Barratt SL, Beirne P, Chaudhuri N, Crawshaw A, Crowley LE, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2100221. <https://doi.org/10.1183/13993003.00221-2021>
- Kolb MR, Flaherty KR. The justification for the progressive fibrotic phenotype. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):363-367. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000803>
- Fukuda CY, Soares MR, de Castro Pereira CA. A score without diffusion capacity of the lung for carbon monoxide for estimating survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20739. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020739>
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801C1>
- Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J*. 2015;46(2):512-520. <https://doi.org/10.1183/13993003.00419-2015>
- Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):85-96. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00721-z>
- Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res*. 2021;22(1):152. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01748-2>
- Khor YH, Gutman L, Abu Hussein N, Johansson KA, Glaspole IN, Guler SA, et al. Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. *Chest*. 2021;160(3):994-1005. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.037>
- Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
- Egashira R, Raghu G. Quantitative computed tomography of the chest for fibrotic lung diseases: Prime time for its use in routine clinical practice?. *Respirology*. 2022;27(12):1008-1011. <https://doi.org/10.1111/resp.14351>
- Devaraj A, Milanese G, Sverzellati N. Thoracic computed tomography in the progressive fibrotic phenotype. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):350-354. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000804>

22. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2101396. <https://doi.org/10.1183/13993003.01396-2021>
23. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407-411. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
24. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, Lee CT, Srikrishnan A, Ghodrati S, et al. Validation of Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):69-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-01240C>
25. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):315-321. <https://doi.org/10.1513/pats.200602-022TK>
26. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>
27. Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, Ryu JH, Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2101336. <https://doi.org/10.1183/13993003.01336-2021>
28. Oh JH, Kang J, Song JW. Fibrosis score predicts mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1131070. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1131070>
29. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoush M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699-711. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>
30. Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT, et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44(2):415-424. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010414>
31. Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190167. <https://doi.org/10.1183/16000617.0167-2019>
32. Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, Nekudova GV, Chikina SY, Levina IA, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life (Basel)*. 2023;13(2):467. <https://doi.org/10.3390/life13020467>
33. Chiu YH, Koops MFM, Voortman M, van Es HW, Langezaal LCM, Welsing PMJ, et al. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1106560.
34. Chen X, Guo J, Yu D, Jie B, Zhou Y. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:754851. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754851>
35. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2021;22(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01856-z>
36. Le Gall A, Hoang-Thi TN, Porcher R, Dunogué B, Berezné A, Guillevin L, et al. Prognostic value of automated assessment of interstitial lung disease on CT in systemic sclerosis [published online ahead of print, 2023 Apr 19]. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;kead164. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead164>
37. Campochiaro C, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Henes J, de Vries-Bouwstra J, Smith V, et al. Sex influence on outcomes of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a EUSTAR database analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2483-2491. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac660>
38. Cacciapaglia F, Airò P, Fornaro M, Trerotoli P, De Lorenzis E, Corrado A, et al. Survival and prognostic factors from a multicentre large cohort of unselected Italian systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1552-1558. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac512>
39. de Oliveira Martins LV, Oliveira SM, Silvatti J, de Amorim FG, Agapito Tito CV, Kayser C. Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in Brazil: A Real-Life, Long-Term Follow-up Observational Study. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e532-e538. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001792>
40. Zhou M, Jiang L, Nie L, Chen T, Zhang T, Sun W, et al. Myopathy is a Risk Factor for Poor Prognosis of Patients with Systemic Sclerosis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021734>
41. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 2020;198(5):735-759. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00383-w>
42. Wang Y, Guo Z, Ma R, Wang J, Wu N, Fan Y, et al. Prognostic Predictive Characteristics in Patients With Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2022;13:924754. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924754>
43. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. <https://doi.org/10.1177/1759720X211032457>
44. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):968-980. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30383-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30383-1)
45. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9)
46. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2004538. <https://doi.org/10.1183/13993003.04538-2020>
47. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644-1651. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>
48. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73(4):391-392. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>
49. Mullin ML, Churg A, Ryerson CJ. Management of fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):421-431. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000904>
50. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01608-1>
51. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901983. <https://doi.org/10.1183/13993003.01983-2019>
52. Raimundo S, Pimenta AC, Cruz-Martins N, Rodrigues MC, Melo N, Mota PC, et al. Insights on chronic hypersensitivity pneumonitis' treatment: Factors associated with a favourable response to azathioprine. *Life Sci*. 2021;272:119274. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119274>
53. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1672-1679. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>
54. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johannson KA, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502-509. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>
55. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety [published online ahead of print, 2023 Apr 7]. *Thorax*. 2023;thorax-2022-219795. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219795>
56. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassified progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
57. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3)
58. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(6):1030-1039. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-3420C>



# Aplicativos de saúde móvel projetados para a autogestão de doenças pulmonares crônicas em crianças e adolescentes: revisão sistemática de mapeamento

Vaia Sapouna<sup>1,2</sup>, Pavlos Kitixis<sup>1</sup>, Elpiniki Petrou<sup>1</sup>, Theano Michailidou<sup>1</sup>, Panagiotis Dalamarinis<sup>1</sup>, Eleni Kortianou<sup>1</sup>

1. Clinical Exercise Physiology and Rehabilitation Laboratory, Physiotherapy Department, Faculty of Health Sciences, University of Thessaly, Lamia, Greece.
2. Physical Medicine and Rehabilitation Centre Kentavros, Volos, Greece.

**Recebido:** 11 junho 2023.  
**Aprovado:** 24 julho 2023.

Trabalho realizado no Clinical Exercise Physiology and Rehabilitation Laboratory, Physiotherapy Department, Faculty of Health Sciences, University of Thessaly, Lamia, Greece.

## RESUMO

**Objetivo:** Aplicativos de saúde móvel (*mHealth*, do inglês *mobile health*) para crianças e adolescentes com doenças pulmonares crônicas (DPC) são escassos. Este estudo teve como objetivo mapear e descrever o conteúdo dos aplicativos de *mHealth* disponíveis para uso em crianças e adolescentes com DPC. **Métodos:** Realizamos uma revisão sistemática de mapeamento da literatura científica publicada nos bancos de dados PubMed, Scopus e *Cochrane Library* até fevereiro de 2023, utilizando descritores relevantes. Os critérios de inclusão foram os seguintes: crianças menores de 18 anos com DPC e estudos publicados em inglês sobre aplicativos de *mHealth*. **Resultados:** Foram encontrados 353 estudos, dos quais 9 atenderam aos critérios de inclusão. Esses estudos descreveram sete aplicativos de *mHealth* para Android e iOS projetados para asma (n = 5) ou para fibrose cística (n = 2). Foram identificadas cinco áreas de conteúdo: educação/informação, tratamento farmacológico, emergência, suporte e tratamento não farmacológico. Os estudos (4, 2 e 3, respectivamente) apresentaram achados consistentes utilizando metodologias qualitativas, quantitativas e mistas. **Conclusões:** Esta revisão de mapeamento forneceu uma seleção guiada dos aplicativos de *mHealth* mais adequados para uso em crianças e adolescentes com DPC com base nas necessidades de cada população-alvo. No entanto, esses aplicativos de *mHealth* têm capacidades limitadas para reforçar a autogestão da doença e fornecer informações relacionadas à adesão ao tratamento.

**Descritores:** Doenças pulmonares; Criança; Adolescente; Cooperação e adesão ao tratamento; Telemedicina; Autogestão.

## INTRODUÇÃO

Em pediatria, a gestão eficaz da doença inclui tomar os medicamentos prescritos, comparecer a consultas médicas, automonitorar sintomas, identificar e minimizar exposições a gatilhos ambientais, aderir a um plano de ação personalizado e comunicar-se com os profissionais de saúde sobre sintomas e tratamentos.<sup>(1)</sup> Tradicionalmente, as consultas clínicas servem de cenário principal para que os pacientes pediátricos recebam educação sobre a doença e suporte para a autogestão. No entanto, cada vez mais as crianças e os cuidadores buscam informações e assistência autogerenciáveis, sendo direcionados para formas alternativas de suporte como o uso de sites relevantes e de aplicativos de saúde móvel (*mHealth*, do inglês *mobile health*).<sup>(2)</sup>

O uso de telefones celulares está aumentando rapidamente em todo o mundo.<sup>(3)</sup> Em 2019, quase 46% das crianças entre 5 e 17 anos de idade na Europa tinham um smartphone, sendo que 41% delas o utilizavam diariamente.<sup>(4)</sup> Essa nova realidade propiciou a adoção dessa tecnologia para dar suporte a serviços de prática médica e de saúde pública.<sup>(5)</sup> Portanto, os aplicativos de

*mHealth* tornaram-se uma ferramenta promissora para o fornecimento de suporte a crianças e cuidadores a fim de que possam gerenciar esquemas terapêuticos e sintomas, tendo como objetivo aprimorar a autogestão de doenças crônicas e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Os aplicativos criados para a gestão de doenças pulmonares crônicas (DPC) geralmente incluem funções como lembretes por escrito, informações sobre a ingestão de medicamentos, registros de sintomas e monitoramento da função pulmonar, bem como educação sobre a patologia da doença.<sup>(2,6-9)</sup>

Além dessa tentativa, as informações trocadas entre pacientes e médicos clínicos (como relatórios de pré-consulta dos pacientes em arquivo PDF (Adobe Acrobat) antes da consulta clínica) podem ser ampliadas pela tecnologia de *mHealth*. Em outras palavras, essa tecnologia pode facilitar a estimativa dos sintomas e a modificação dos esquemas de tratamento farmacológico e não farmacológico quando necessário, bem como o processo de detecção de uma exacerbação da doença.<sup>(2,8)</sup> Embora os aplicativos de *mHealth* sejam projetados de forma ideal para fornecer suporte na autogestão da doença e para empoderar os indivíduos para que adiram ao tratamento,

### Endereço para correspondência:

Eleni Kortianou. 3rd Old National Road Lamia-Athens, 35100, Lamia, Greece.  
Tel.: 302 231060246. Fax: 302 231033945. E-mail: ekortianou@uth.gr  
Apoio financeiro: Nenhum.

pouquíssimos aplicativos foram investigados quanto ao seu impacto nos resultados clínicos.

Este artigo de revisão tem como objetivo mapear e classificar os estudos existentes sobre aplicativos de *mHealth* projetados para serem utilizados na gestão farmacológica e não farmacológica de DPC em crianças e adolescentes. Reconhecendo alguns limites na classificação dos aplicativos existentes, os médicos clínicos podem tomar decisões baseadas em evidências sobre qual aplicativo é o mais adequado para uso ou podem sugerir novos campos de interesse ao perceberem quaisquer lacunas de pesquisa.

## MÉTODOS

### Delineamento do estudo

Utilizou-se uma metodologia de revisão sistemática de mapeamento para encontrar estudos publicados sobre aplicativos de *mHealth* projetados para a autogestão de DPC em crianças e adolescentes.<sup>(10)</sup> Nossa abordagem foi baseada nos princípios definidos pelo *Social Care Institute for Excellence*.<sup>(11)</sup> O mapa sistemático vem sendo cada vez mais utilizado em pesquisas sobre serviços de saúde as quais têm como objetivo mapear e categorizar um tema na literatura para a realização de trabalhos novos e mais detalhados.<sup>(10)</sup> Esse método é útil para resumir e organizar uma ampla e heterogênea base de evidências a fim de identificar investigações mais específicas.<sup>(11)</sup> O protocolo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/ADKGF>), já que o *International Prospective Register of Systematic Reviews* atualmente não está aceitando registros para revisões de mapeamento.

### Crítérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram artigos publicados na língua inglesa até fevereiro de 2023. Foram incluídos nesta revisão estudos sobre crianças com DPC (como asma, fibrose cística e bronquiectasia não fibrocística) com menos de 18 anos de idade e que utilizavam aplicativos de *mHealth* com abordagem comportamental de fácil utilização. Foram excluídos resumos, resenhas de livros, capítulos de livros, revisões narrativas, estudos pré-clínicos, revisões de escopo, revisões sistemáticas, meta-análises, séries/relatos de caso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes de prática clínica, protocolos e estudos cujos textos completos não estavam disponíveis. Além disso, foram excluídos estudos relacionados a adultos ou a outras doenças pediátricas crônicas ou agudas (como doenças musculoesqueléticas e neurológicas) ou cujo processo de pesquisa para o desenvolvimento do aplicativo de *mHealth* e as intervenções não tivessem sido descritos. Nesta revisão de mapeamento, optou-se por não buscar relatos não publicados e a literatura cinzenta.

### Estratégia de busca

Uma busca sistemática da literatura foi realizada em três bancos de dados (PubMed, Scopus e *Cochrane Library*) até fevereiro de 2023 por um dos pesquisadores

(VS). A estratégia de busca foi elaborada utilizando descritores e termos MeSH relacionados a aplicativos de *mHealth*, tratamento farmacológico/não farmacológico, crianças/adolescentes e DPC (Material suplementar).

### Triagem e seleção de artigos

Os estudos foram avaliados para inclusão por meio da revisão dos títulos e resumos. Os resultados da busca foram exportados para o *Endnote X9* (Clarivate, Filadélfia, PA, EUA). Após a exclusão das duplicatas, dois investigadores (VS e PK) avaliaram de forma independente os títulos, resumos e textos completos dos estudos para tomar uma decisão final. Foram excluídos os estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Em seguida, realizou-se uma busca secundária a partir de citações nos artigos incluídos e em revisões anteriores sobre o uso de aplicativos de *mHealth*. Buscaram-se os textos completos de todos os estudos relevantes, que foram baixados e avaliados adicionalmente quanto ao cumprimento dos critérios de elegibilidade. Em caso de discordância, um terceiro revisor (EK) foi consultado para tomar a decisão final, garantindo assim a minimização de vieses na decisão de incluir ou não um estudo. Por fim, todos os membros da equipe de pesquisa decidiram por consenso sobre a inclusão dos estudos selecionados.

### Extração de dados

Diante dos relativamente poucos estudos relevantes na literatura, decidimos incluir estudos com diferentes metodologias. Um modelo incluindo a metodologia do estudo, local do estudo, ano de publicação e principais perspectivas foi desenvolvido para orientar a extração de dados. VS e EP extraíram de forma independente os dados dos artigos incluídos, e EK realizou a verificação final. Qualquer discordância foi discutida e resolvida por consenso.

Com base em Fernández-Sotos et al.,<sup>(12)</sup> um aspecto metodológico fundamental para uma revisão sistemática de mapeamento bem-sucedida é a definição das questões de pesquisa (QP) a serem respondidas. Portanto, as QP selecionadas nesta revisão de mapeamento foram as seguintes:

- QP1: Quais são os aplicativos de *mHealth* disponíveis para uso em crianças e adolescentes com DPC?
- QP2: Qual é o conteúdo de cada aplicativo de *mHealth*?

### Risco de viés/qualidade dos estudos

O principal objetivo de uma revisão sistemática de mapeamento é descrever o que há de mais moderno sobre o tema.<sup>(11)</sup> O risco de viés é determinado de forma genérica pela classificação do tipo de estudo. Esta revisão sistemática de mapeamento foi realizada para fornecer uma visão geral dos aplicativos de *mHealth* existentes, independentemente da qualidade metodológica ou do risco de viés derivado de cada estudo. Portanto, as fontes de evidências não são avaliadas criticamente e foram revisadas quanto à coerência da pesquisa e à utilidade dos achados referentes ao foco principal da pesquisa.<sup>(12)</sup>

## RESULTADOS

### Fluxo de estudos

A estratégia de busca eletrônica identificou 353 artigos relevantes. Após a remoção das duplicatas, 164 estudos foram revisados pelo título e resumo, sendo que 129 estudos foram excluídos. Dos 35 estudos com texto completo avaliados quanto à elegibilidade, 9 foram incluídos para estudo adicional. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção de estudos realizado de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

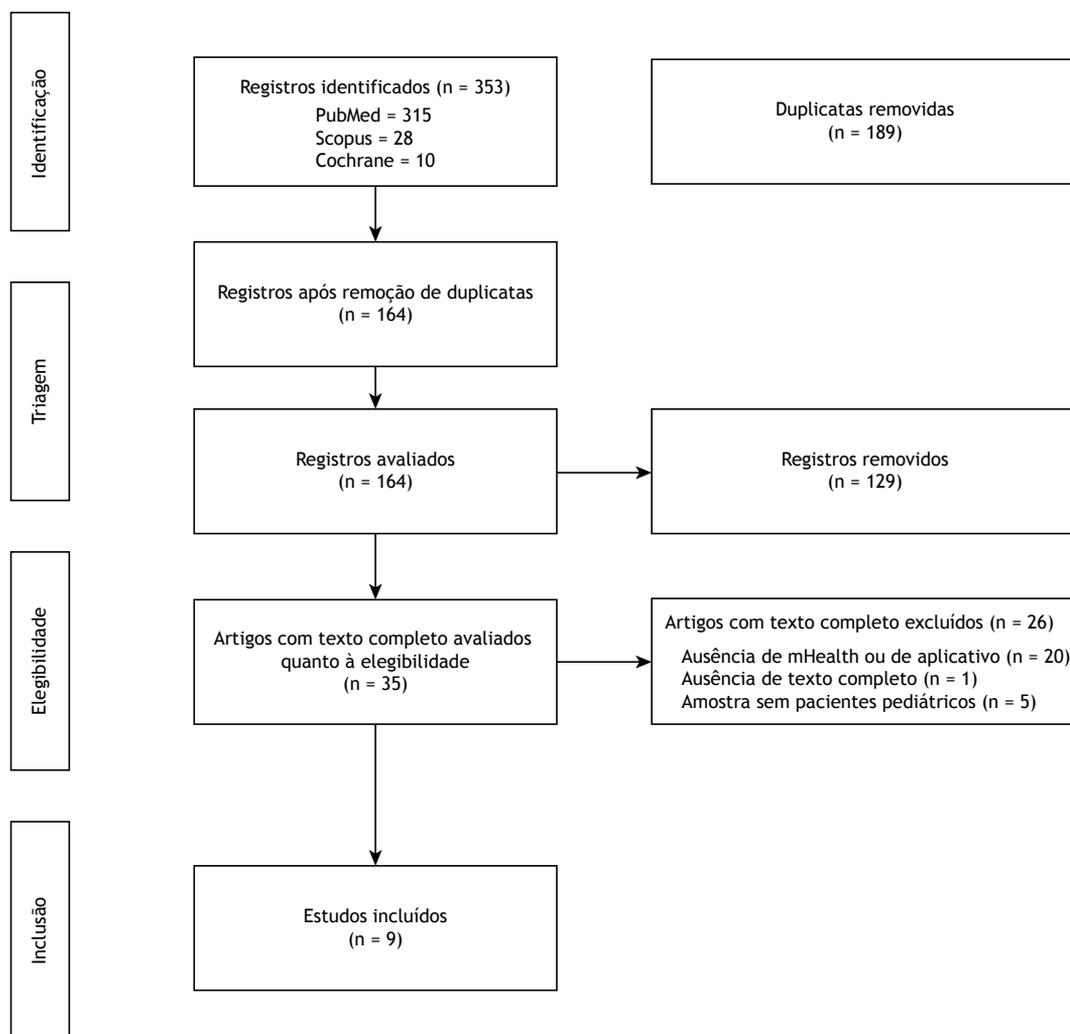
### Características dos estudos selecionados

A Tabela 1 fornece um resumo das características dos estudos incluídos. Quatro estudos foram conduzidos com base em métodos qualitativos,<sup>(2,8,13,14)</sup> dois eram estudos descritivos quantitativos,<sup>(15,16)</sup> e três estudos adotaram métodos mistos de pesquisa.<sup>(7,17,18)</sup> Quatro, dois e três estudos, respectivamente, foram realizados

na Europa,<sup>(2,7,8,16)</sup> EUA,<sup>(14,15)</sup> e Austrália<sup>(13,17,18)</sup> entre 2017 e 2022. Quatro dos estudos utilizaram uma amostra de pacientes pediátricos com DPC,<sup>(2,13,15,16)</sup> outros dois estudos utilizaram uma amostra composta por todas as partes interessadas (pacientes, profissionais de saúde [PS] e pais),<sup>(8,14)</sup> e um estudo utilizou uma amostra de PS e cuidadores de crianças com asma dos povos originários australianos (*Australian First Nations Health and Care*).<sup>(18)</sup> Além disso, um estudo utilizou uma amostra composta por aplicativos de *mHealth*,<sup>(7)</sup> e outro estudo utilizou uma amostra composta por estudantes.<sup>(17)</sup>

### QP1: Quais são os aplicativos de *mHealth* disponíveis para uso em crianças e adolescentes com DPC?

Entre os estudos incluídos na presente revisão sistemática de mapeamento, foram mencionados sete aplicativos específicos de *mHealth*<sup>(7)</sup> (Tabela 2). Em detalhe, dois dos estudos revisados avaliaram um aplicativo chamado Genia, direcionado a pacientes com fibrose cística (FC).<sup>(2,14)</sup> Dois estudos examinaram o



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção realizado de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

aplicativo de *mHealth* chamado *MyCyFAPP*, desenvolvido como uma ferramenta de autogestão para pacientes com FC e seus familiares.<sup>(8,16)</sup> Além disso, cinco aplicativos (para iOS e Android) eram direcionados a pacientes com asma: *Kiss my Asthma*; *Ask Me, AsthMe!*; *ASTHMAXcel*; *Asthma First Aid*; e *Menzies Asthma*.<sup>(7,13,15,17,18)</sup>

O aplicativo Genia foi projetado para iOS e tem como objetivo promover a colaboração entre pacientes com FC (média de idade = 17,8 anos), familiares e equipes de saúde, com especial enfoque em dar às crianças e adolescentes um papel central no processo decisório. O aplicativo foi criado pela *Upstream Dream*, empresa sediada na Suécia, sendo um projeto de financiamento colaborativo com a *Genentech*. Como plataforma e como sistema de suporte ao paciente baseado em aplicativo, o aplicativo Genia enfatiza a participação do usuário, o fornecimento de feedback e a formação colaborativa de conteúdo. A principal funcionalidade do sistema foi encomendada como parte de uma iniciativa de aprendizagem colaborativa relacionada a um microsistema clínico especial, chamado *Lund Pediatric Cystic Fibrosis*. Isso envolveu médicos clínicos, pesquisadores, familiares e pacientes com FC para a determinação do conteúdo do aplicativo, sendo que as principais funções foram otimizadas e inspiradas pelos pacientes.<sup>(2,14)</sup>

O *MyCyFAPP* foi projetado para Android para ser utilizado por crianças e adolescentes com FC (< 18 anos de idade), familiares e PS, que podem gerenciar o tratamento da doença de forma conjunta e ininterrupta. O projeto multidisciplinar (denominado Horizonte 2020, que se estendeu por quatro anos — de 1º de janeiro de

2015 a 31 de dezembro de 2018) foi criado e financiado pelo *European Commission Framework Program for Research and Innovation*. Pacientes e familiares podem contar com o aplicativo para autogerenciar a nutrição e outros aspectos do tratamento não farmacológico e farmacológico. Os PS utilizam essa ferramenta para monitorar e acompanhar o progresso dos pacientes, garantindo feedback entre as duas partes quando julgado necessário.<sup>(8,16)</sup>

O aplicativo *Kiss my Asthma* foi desenvolvido por uma equipe de pesquisadores da Universidade de Sydney, do Instituto Woolcock de Pesquisa Médica e da Universidade de Melbourne com recursos provenientes do *Asthma Australia's National Research Fund*. O aplicativo está disponível nas plataformas iOS e Android e fornece aos usuários (< 18 anos de idade) acesso conveniente ao plano de ação para asma, lembretes de medicamentos, dicas sobre como evitar gatilhos e estratégias para o controle da asma. Além disso, o aplicativo oferece recursos educacionais sobre asma e permite que os usuários definam metas pessoais. Ao fazer pequenas alterações, os usuários podem reduzir

**Tabela 2.** Aplicativos de *mHealth* e população-alvo de pacientes.

Aplicativo	População-alvo
Genia <sup>(2,14)</sup>	Fibrose cística
<i>MyCyFAPP</i> <sup>(8,16)</sup>	Fibrose cística
<i>Kiss my Asthma</i> <sup>(13)</sup>	Asma
<i>Ask Me, AsthMe!</i> <sup>(7)</sup>	Asma
<i>ASTHMAXcel</i> <sup>(15)</sup>	Asma
<i>Asthma First Aid</i> <sup>(17)</sup>	Asma
<i>Menzies Asthma</i> <sup>(18)</sup>	Asma

**Tabela 1.** Resumo das características dos estudos incluídos na revisão de mapeamento.

Característica	Número de estudos (referência)
Metodologia	
Qualitativa	4 <sup>(2,8,13,14)</sup>
Quantitativa	2 <sup>(15,16)</sup>
Métodos mistos	3 <sup>(7,17,18)</sup>
Local do estudo	
Europa	4 <sup>(2,7,8,16)</sup>
EUA	2 <sup>(14,15)</sup>
Austrália	3 <sup>(13,17,18)</sup>
Ano de publicação	
2017	3 <sup>(8,13,16)</sup>
2018	1 <sup>(2)</sup>
2019	-
2020	1 <sup>(15)</sup>
2021	3 <sup>(7,14,17)</sup>
2022	1 <sup>(18)</sup>
Perspectiva principal	
Pacientes pediátricos (FC/Asma)	4 <sup>(2,13,15,16)</sup>
Partes interessadas (pacientes com FC, pais e PS)	2 <sup>(8,14)</sup>
PS e cuidadores de crianças com asma de AFNHC	1 <sup>(18)</sup>
Amostra de aplicativos	1 <sup>(7)</sup>
Amostra de estudantes	1 <sup>(17)</sup>

FC: fibrose cística; PS: profissionais de saúde; e AFNHC: *Australian First Nations Health and Care*.

a frequência das crises de asma e melhorar o controle geral da asma. O objetivo final do aplicativo é ajudar os usuários a levar uma vida normal e não permitir que os sintomas da asma afetem suas atividades diárias.<sup>(13)</sup>

O aplicativo *Ask Me, AsthMe!* foi projetado para iOS para ajudar crianças (12-18 anos de idade) e familiares a aumentar seus conhecimentos sobre a asma pediátrica e controlar os sintomas da asma de forma eficaz. O aplicativo foi criado pela *New York City Health and Hospitals Corporation* sem qualquer financiamento. É um aplicativo com diversas funções que têm como objetivo ajudar o usuário a compreender a asma infantil e os parâmetros da asma. De fato, o aplicativo foi avaliado positivamente e considerado capaz de contribuir para a gestão da asma infantil.<sup>(7)</sup>

O *ASTHMAXcel* é um aplicativo personalizado e baseado em evidências para a gestão dos sintomas da asma, desenvolvido por uma equipe de médicos especialistas em asma, programadores de software e cientistas comportamentais. O trabalho foi financiado pelo Prêmio de Pesquisa em Doenças Respiratórias Alérgicas, patrocinado pela *American Lung Association* e pela *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Foundation*. O projeto foi financiado por meio de bolsa de serviços comunitários concedida pelo *Stony Wold-Herbert Fund* e de bolsa de pesquisa concedida pela Genentech. Como parte do programa *ASTHMAXcel*, foi desenvolvido um aplicativo móvel em forma de jogo chamado *ASTHMAXcel Adventures* para crianças e adolescentes com asma (7-17 anos de idade), disponível nas plataformas iOS e Android. O aplicativo apresenta vídeos curtos e jogos interativos educacionais que combinam animação com contação de histórias informativas. Possui uma tela introdutória com cinco níveis para o usuário escolher. Cada nível é composto por um a três vídeos tutoriais e jogos correspondentes que exigem que os usuários respondam a perguntas relacionadas aos vídeos.<sup>(15)</sup>

O aplicativo *Asthma First Aid* é uma ferramenta útil em situações de emergência em asma, disponível nas plataformas iOS e Android. Foi criado pelo *Asthma Australia* (Centro de Excelência em Pesquisa em Saúde Pulmonar do Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália) como uma ferramenta educacional para crianças com asma (12-18 anos de idade), familiares e cuidadores, proporcionando fácil acesso às etapas de resposta a emergências. Abrange os primeiros socorros em caso de emergência em asma,

além da capacidade de revisar cada uma das quatro etapas dos primeiros socorros.<sup>(17)</sup>

O aplicativo *Menzies Asthma* é um aplicativo multilíngue específico para os povos originários, baseado no atual *flipchart* pictórico da asma pediátrica, com "locução" em sete línguas dos povos originários e em inglês. Esse projeto foi financiado pelo *Asthma Australia* e foi produzido pela Divisão de Saúde Infantil da *Menzies School of Health Research*. Utiliza imagens interativas, áudio e quizzes para ensinar crianças (4-18 anos de idade) sobre a asma. É um método inovador e culturalmente aceitável de fornecer educação em saúde respiratória baseada em evidências para populações cultural e linguisticamente diversas entre os povos originários da Austrália.<sup>(18)</sup>

### QP2: Qual é o conteúdo de cada aplicativo de mHealth?

A Tabela 3 apresenta os principais aspectos pesquisados em relação ao conteúdo de cada aplicativo. Foram identificadas cinco principais áreas de conteúdo: educação/informação, tratamento farmacológico, emergência, suporte e tratamento não farmacológico.

Seis dos aplicativos incluídos oferecem informações sobre a doença por meio de vídeos educacionais, contribuindo para a autogestão da doença e melhorando a formação cognitiva tanto das crianças quanto dos pais.<sup>(7,8,13,15-18)</sup> Quatro aplicativos funcionam como diários farmacológicos.<sup>(2,7,8,13,14,16)</sup> Além disso, quatro aplicativos indicam procedimentos de emergência para pacientes pediátricos com crises de asma.<sup>(7,13,17,18)</sup> Informações sobre sintomas e lembretes de medicamentos são fornecidos em quatro aplicativos.<sup>(2,7,8,13,14,16)</sup> Por fim, dois dos aplicativos podem fornecer elementos não farmacológicos com foco nos aspectos nutricionais de crianças com FC e na adesão à realização de exercícios de fisioterapia respiratória por meio da pontuação na escala de expressão emocional.<sup>(2,8,14,16)</sup>

#### Educação/informação

O *MyCyFAPP* possui recursos e ferramentas educacionais para a autogestão nutricional personalizada da doença e o empoderamento dos pacientes. Essas ferramentas educacionais são um manual de recomendações nutricionais, repleto de exemplos práticos e recomendações aplicáveis, escritos em linguagem simples e de fácil leitura, incluindo imagens, infográficos e layouts; um jogo para tablets, chamado *My Happy Pat*,

**Tabela 3.** Principais áreas de conteúdo de cada aplicativo de mHealth.

Aplicativo	Educação/informação	Tratamento farmacológico	Emergência	Suporte	Tratamento não farmacológico
Genia <sup>(2,14)</sup>		☺		☺	☺
MyCyFAPP <sup>(8,16)</sup>	☺	☺		☺	☺
Kiss my Asthma <sup>(13)</sup>	☺	☺	☺	☺	
Ask Me, AsthMe! <sup>(7)</sup>	☺	☺	☺	☺	
ASTHMAXcel <sup>(15)</sup>	☺				
Asthma First Aid <sup>(17)</sup>	☺		☺		
Menzies Asthma <sup>(18)</sup>	☺		☺		

projetado para crianças com FC entre 4 e 11 anos de idade; uma ferramenta projetada especificamente para a criação de receitas com base em bancos de dados de composição nutricional completos e confiáveis, chamada *MyFoodCAL*; uma ferramenta que aprimora e reformula os bancos de dados de composição nutricional existentes, adicionando novos alimentos e preenchendo lacunas de informações nutricionais, chamada *MyFoodFACTS*; e uma ferramenta online para compilação de relatos de caso, chamada *MyFoodREC*.<sup>(8,16)</sup>

Para pacientes com asma, também existem recursos educacionais disponíveis para ajudar no aprendizado sobre a doença, incluindo sintomas, causas e técnicas eficazes de gestão. O aplicativo *Ask Me, AsthMe!* fornece recursos educacionais para ajudar os usuários (pacientes e pais) a aprender sobre a asma, seus sintomas e causas e a gerenciar sua condição de forma mais eficaz.<sup>(7)</sup> O aplicativo *ASTHMAXcel* contém vídeos educacionais sobre como a asma afeta as vias aéreas, medicamentos e seu funcionamento, monitoramento por fluxômetro e o uso correto de inaladores e espaçadores.<sup>(15)</sup> Além disso, os aplicativos *Kiss my Asthma*, *Asthma First Aid* e *Menzies Asthma* fornecem instruções educacionais sobre como gerenciar as crises de asma e quando procurar atendimento médico.<sup>(13,17,18)</sup>

### Tratamento farmacológico

O aplicativo Genia permite que os pacientes acompanhem a ingestão de medicamentos e compartilhem comentários, ajudando os usuários a manter um registro de quando tomaram sua medicação e qual foi ela, facilitando assim a gestão medicamentosa.<sup>(2,14)</sup> O *MyCyFAPP* inclui um plano medicamentoso personalizado para cada usuário individual.<sup>(8,16)</sup> Esse plano inclui dosagem personalizada por ingestão, recorrência e término da medicação e fornece lembretes para doses médicas. Os usuários também podem acompanhar a adesão aos medicamentos ao longo do tempo utilizando esse recurso.<sup>(8,16)</sup> Para crianças com asma, os aplicativos *Kiss my Asthma* e *Ask Me, AsthMe!* contêm um campo para registro de um diário de medicamentos.<sup>(7,13)</sup> Isso pode ajudar as crianças a fazer o acompanhamento do cronograma de medicamentos e garantir a adesão ao plano de tratamento prescrito.

### Emergência

O aplicativo *Kiss my Asthma* oferece acesso a um plano de ação, instruções de primeiros socorros e contatos de emergência, bem como informações sobre a asma e sobre medicamentos e dispositivos para asma e instruções para a gestão da ansiedade.<sup>(13)</sup> O aplicativo *Ask Me, AsthMe!* fornece instruções passo a passo sobre o que fazer em uma situação de emergência. As instruções são organizadas em zonas codificadas por cores, o que torna fácil compreendê-las e segui-las.<sup>(7)</sup> O aplicativo *Asthma First Aid* permite que os usuários sigam as etapas de primeiros socorros em tempo real em modo de ataque e revisem as etapas de primeiros socorros utilizando uma amostra de cenários em modo de cenário de treinamento.<sup>(17)</sup> O aplicativo *Menzies*

*Asthma* ajuda as crianças a aprender as quatro etapas a seguir em situações de emergência em asma e o que fazer quando os sintomas não melhoram.<sup>(18)</sup>

### Suporte

Ao utilizar o aplicativo Genia, os pacientes ou pais podem registrar diariamente observações de saúde e sintomas entre as consultas (atividade física ou problemas gastrointestinais, por exemplo), acompanhar a ingestão de medicamentos e preencher relatórios de pré-consulta, incluindo preferências e metas de tratamento, antes de uma consulta clínica. Essas informações relatadas pelos pacientes permitem que eles documentem a atividade da doença e suas preferências em tempo real entre as consultas clínicas.<sup>(2,14)</sup> O *MyCyFAPP* fornece lembretes de medicamentos que ajudam os usuários a lembrar de tomar seus medicamentos na hora certa, lembretes de consultas com PS e acompanhamento do progresso. O aplicativo também inclui um rastreador de sintomas, que permite aos usuários monitorar seus sintomas ao longo do tempo e compartilhar essas informações com os PS, oferecendo flexibilidade para acomodar consultas com recorrências diárias, datas de término ou diferentes dosagens de medicação.<sup>(8,16)</sup> Para pacientes com asma, o aplicativo *Kiss my Asthma* fornece a opção de o usuário receber notificações autodefinidas sobre o uso de dispositivos para o controle da asma bem como informações sobre o ambiente de suporte e informações de contato direto. Essa ferramenta pode ajudar as crianças a cumprir os planos de tratamento e monitorar o controle da asma.<sup>(13)</sup>

### Tratamento não farmacológico

O aplicativo Genia funciona como um diário de autorrelato, permitindo que crianças com FC registrem e salvem observações sobre diversos aspectos de sua condição.<sup>(2,14)</sup> Inclui recursos relacionados à função pulmonar, limpeza das vias aéreas, atividade física, apetite e outras terapias de suporte. Elas podem compartilhar seus pensamentos, sentimentos e quaisquer observações que tenham sobre sua rotina terapêutica. Dá-lhes a oportunidade de expressar como percebem a terapia, se a consideram útil ou desafiadora e se têm alguma preocupação ou sugestão a ela relacionada. Ao coletar essas informações por meio do aplicativo Genia, os PS e os cuidadores podem obter insights valiosos sobre a perspectiva da criança e tomar decisões informadas sobre o plano de tratamento. Também empodera as crianças para que participem ativamente dos seus cuidados e se envolvam na gestão da sua condição.<sup>(2,14)</sup> O *MyCyFAPP* oferece um plano nutricional personalizado, adaptado às necessidades do indivíduo com base na idade, peso, altura e outros fatores. O plano nutricional fornece informações sobre a ingestão calórica recomendada, o planejamento de refeições e o tamanho das porções e permite que os usuários acompanhem sua ingestão diária de alimentos.<sup>(8,16)</sup>

## DISCUSSÃO

Esta revisão teve como objetivo mapear e classificar os estudos existentes sobre aplicativos de *mHealth* projetados para serem utilizados na autogestão farmacológica e não farmacológica de DPC em crianças e adolescentes.

A implementação de uma abordagem de co-design envolvendo múltiplas partes interessadas é bastante promissora para facilitar a autogestão de DPC.<sup>(2,8)</sup> Esse processo colaborativo serve dois propósitos principais: em primeiro lugar, ajuda a identificar e abordar divergências entre as partes interessadas, conduzindo assim a soluções eficazes. Em segundo lugar, permite projetar conceitos alinhados com requisitos funcionais (lembretes, notificações, recursos educacionais e suporte, por exemplo) e com aspectos não funcionais como privacidade e economia de tempo.<sup>(8)</sup> As pesquisas sobre o desenvolvimento da tecnologia de *mHealth* promovem a incorporação do usuário final ao processo de design; no entanto, as contribuições desses usuários são frequentemente incorporadas tardiamente ou esporadicamente durante a fase de design.<sup>(19)</sup> Alguns aplicativos desse domínio adotaram com sucesso o co-design para enriquecer seu conteúdo e dar suporte à autogestão da doença.<sup>(2,8)</sup> O design dos aplicativos é muito importante para que os usuários possam aumentar sua interação e obter mais benefícios com o tratamento terapêutico. No entanto, apenas um aplicativo foi testado em estudos clínicos quanto à sua eficácia no suporte à autogestão da doença.<sup>(20)</sup>

Os aplicativos de *mHealth* selecionados nesta revisão de mapeamento abrangem uma série de áreas essenciais, fornecendo conteúdo valioso em cinco domínios principais: educação/informação, tratamento farmacológico, assistência de emergência, suporte e tratamento não farmacológico. Cada um desses componentes oferece benefícios e resultados distintos aos usuários.

O aspecto educação/informação fornece conhecimentos e recursos valiosos para aprimorar a compreensão e a gestão da doença.<sup>(7,8,13,15-18)</sup> Os módulos de tratamento farmacológico concentram-se no suporte para a adesão aos medicamentos e na otimização dos resultados do tratamento.<sup>(2,7,13,14,16)</sup> As funcionalidades de assistência emergencial garantem acesso imediato a assistência e recursos durante situações críticas, como uma crise de asma.<sup>(7,13,17,18)</sup> As ferramentas de tratamento não farmacológico fornecem abordagens e estratégias alternativas para a autogestão da doença.<sup>(2,8,14,16)</sup> Esses componentes abrangentes contribuem coletivamente para uma experiência de usuário holística e completa com os aplicativos de *mHealth* selecionados. Por fim, as funcionalidades de suporte oferecem um senso de comunidade e apoio emocional aos indivíduos com a condição.<sup>(2,7,13,14,16)</sup>

A reavaliação dos aplicativos pelos usuários (crianças, adolescentes, pais e PS) provou ser inestimável para a melhoria da funcionalidade de cada aplicativo. Os usuários expressam um forte desejo de se comunicar com os PS, partilhar informações abrangentes sobre os seus sintomas e receber lembretes sobre a adesão aos

medicamentos. As solicitações dos usuários durante a reavaliação dos aplicativos desempenham um papel fundamental na modificação significativa do conteúdo dos aplicativos. Como resultado, funcionalidades como monitoramento de sintomas, terapias sugeridas, medicamentos prescritos e outras atividades relacionadas à terapia diária foram incorporadas para aprimorar a usabilidade e a facilidade de uso. Vale ressaltar que, inicialmente, os aplicativos não contemplavam integralmente essas funcionalidades; no entanto, passaram por melhorias substanciais com a avaliação e o feedback dos usuários.<sup>(2,8,14)</sup> Curiosamente, ressalta-se que havia limitações nas capacidades de alguns aplicativos de *mHealth* de reforçar plenamente a autogestão da doença e fornecer informações abrangentes relacionadas à adesão ao tratamento.

No geral, esta revisão destaca o potencial da tecnologia de *mHealth* no empoderamento de crianças e adolescentes com DPC por meio da autogestão. Os achados reforçam a significância da abordagem de co-design envolvendo todas as partes interessadas relevantes. Ao aproveitar ao máximo os pontos fortes dos aplicativos de *mHealth* nos domínios de educação, tratamento farmacológico, assistência de emergência, suporte e tratamento não farmacológico, podem-se fornecer suporte à autogestão e comunicação médico-paciente a crianças com DPC e seus familiares, sendo que essa poderosa ferramenta pode aumentar a capacidade desses indivíduos de gerenciar os sintomas da doença e melhorar os resultados de saúde e a qualidade de vida. Mais pesquisas com ensaios controlados randomizados e acompanhamento de longo prazo do uso desses aplicativos em populações pediátricas com FC, asma e bronquiectasia não fibrocística são necessárias para abordar os potenciais benefícios desses aplicativos no suporte a pacientes pediátricos para a gestão de suas condições de forma eficaz.

Esta revisão sistemática de mapeamento apresenta algumas limitações. Embora nossa pesquisa tenha incluído três diferentes bancos de dados, a estratégia de pesquisa foi prejudicada pela exclusão de outros bancos de dados que poderiam ter trazido à luz mais estudos. Nossa pesquisa limitou-se ainda a estudos publicados apenas em inglês, o que pode ter excluído fontes valiosas de informação publicadas em outras línguas. No entanto, acreditamos que há relativamente pouca evidência de pesquisas abordando as questões específicas selecionadas, o que é demonstrado pelo pequeno número de estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão bastante específicos desta revisão. Além disso, a heterogeneidade das metodologias e dos contextos nos estudos incluídos apresenta um desafio para a reunião de achados relacionados e contrastantes. Além das limitações supracitadas, vale ressaltar que houve falta de comunicação direta entre nossa equipe de pesquisadores e os autores dos estudos, o que limitou as oportunidades para considerações adicionais e outros possíveis insights. A ausência dessa colaboração pode ter resultado em uma potencial redução da profundidade e da abrangência das informações reunidas nesta revisão.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os aplicativos de *mHealth* estão se tornando cada vez mais parte da nova era da *eHealth*. Essas ferramentas contam com diversos recursos e funções, tendo como objetivo dar suporte aos usuários e melhorar a adesão ao tratamento e, consequentemente, melhorar a autogestão da doença. Tendo com foco especificamente aplicativos para crianças/adolescentes, os aplicativos de *mHealth* são projetados com uma abordagem voltada para o usuário, levando em consideração o feedback de pacientes, pais/cuidadores e PS. Esse esforço colaborativo tem como objetivo aprimorar a funcionalidade dos aplicativos, garantindo que eles atendam às necessidades e preferências específicas dos usuários pretendidos. Esta revisão de mapeamento identificou cinco áreas de conteúdo nos aplicativos de *mHealth* para crianças com *DPC*: educação/informação, tratamento farmacológico, emergência, suporte e tratamento não farmacológico. O desafio para os PS reside na seleção do produto final melhorado. Para garantir a usabilidade e eficácia na obtenção de resultados clínicos como a promoção da adesão

a tratamentos farmacológicos e não farmacológicos e a melhoria da qualidade de vida são necessários mais estudos clínicos envolvendo esses pacientes. Esses estudos fornecerão insights valiosos sobre o impacto e a eficácia dos aplicativos, contribuindo, em última análise, para o seu contínuo desenvolvimento e aperfeiçoamento.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Sr. Nicholas Nikolovienis a edição do manuscrito final.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

VS e EK: concepção e delineamento do estudo; redação inicial do manuscrito; revisão crítica do conteúdo intelectual; redação da versão final do manuscrito. VS, PK, EP, TM e PD: análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Catarino M, Charepe Z, Festas C. Promotion of Self-Management of Chronic Disease in Children and Teenagers: Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1642. <https://doi.org/10.3390/healthcare9121642>
- Longacre M, Grande S, Hager A, Montan M, Bergquist RP, Martensson M, et al. Clinical Adoption of *mHealth* Technology to Support Pediatric Cystic Fibrosis Care in Sweden: Qualitative Case Study. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e11080. <https://doi.org/10.2196/11080>
- Licari A, Ferrante G, Marseglia Md GL, Corsello Md G, La Grutta S. What Is the Impact of Innovative Electronic Health Interventions in Improving Treatment Adherence in Asthma? The Pediatric Perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2574-2579. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.008>
- Mascheroni G, Ólafsson K. The mobile Internet: Access, use, opportunities and divides among European children. *New Media Soc*. 2016;18(8):1657-1679. <https://doi.org/10.1177/1461444814567986>
- Kosse RC, Bouvy ML, de Vries TW, Kaptein AA, Geers HC, van Dijk L, et al. *mHealth* intervention to support asthma self-management in adolescents: the ADAPT study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:571-577. <https://doi.org/10.2147/PPA.S124615>
- Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, Arani MH, Anvari S. Patient Self-Management of Asthma Using Mobile Health Applications: A Systematic Review of the Functionalities and Effects. *Appl Clin Inform*. 2017;8(4):1068-1081. <https://doi.org/10.4338/ACI-2017-07-R-0116>
- Franzmair J, Diesner-Treiber SC, Voitl JJM, Voitl P. Effective German and English Language *mHealth* Apps for Self-management of Bronchial Asthma in Children and Adolescents: Comparison Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(5):e24907. <https://doi.org/10.2196/24907>
- Vilárinho T, Floch J, Stav E. Co-designing a *mHealth* Application for Self-management of Cystic Fibrosis. *Proceedings of the 16th 16th IFIP TC 13 International Conference Part III*; 2017 Sep 25-29; Mumbai, India. New York: Springer. FIP Conference on Human-Computer Interaction (INTER-ACT). Sep 2017, Mumbai, India. p.3-22. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67687-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67687-6_1)
- Klok T, Kaptein AA, Brand PLP. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(3):197-205. <https://doi.org/10.1111/pai.12362>
- Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*. 2009;26(2):91-108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
- Social Care Institute for Excellence (SCIE) [homepage on the Internet]. Egham, UK: SCIE [updated 2009]. Clapton J, Rutter D, Shariff N. SCIE Systematic mapping guidance. Available from: <https://www.scie.org.uk/almost-there>
- Fernández-Sotos P, Torio I, Fernández-Caballero A, Navarro E, González P, Dompablo M, et al. Social cognition remediation interventions: A systematic mapping review. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218720>
- Davis SR, Peters D, Cavo RA, Sawyer SM, Foster JM, Smith L. "Kiss myAsthma": Using a participatory design approach to develop a self-management app with young people with asthma. *J Asthma*. 2018;55(9):1018-1027. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1388391>
- Rutland SB, Bergquist RP, Hager A, Geurs R, Mims C, Gutierrez HH, et al. A Mobile Health Platform for Self-Management of Pediatric Cystic Fibrosis: Qualitative Study of Adaptation to Stakeholder Needs and Integration in Clinical Settings. *JMIR Form Res*. 2021;5(1):e19413. <https://doi.org/10.2196/19413>
- Hsia BC, Singh AK, Njeze O, Cosar E, Mowrey WB, Feldman J, et al. Developing and evaluating ASTHMAXcel adventures: A novel gamified mobile application for pediatric patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):581-588. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.018>
- Calvo-Lerma J, Martínez-Jiménez CP, Lázaro-Ramos JP, Andrés A, Crespo-Escobar P, Stav E, et al. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of an *mHealth* tool (MyCyFAPP). *BMJ Open*. 2017;7(3):e014931. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014931>
- Bajis D, Chaar B, Basheti I, Moles R. Teaching asthma first aid to pharmacy students: A comparative study between an online course and simulation by role-play. *Pharm Educ*. 2021; 21(1):92-104. <https://doi.org/10.46542/pe.2021.211.92104>
- Versteegh LA, Chang AB, Chirgwin S, Tenorio FP, Wilson CA, McCallum GB. Multi-lingual "Asthma APP" improves health knowledge of asthma among Australian First Nations carers of children with asthma. *Front Pediatr*. 2022;10:925189. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925189>
- Harte R, Glynn L, Rodriguez-Moliner A, Baker PM, Scharf T, Quinlan LR, et al. A Human-Centered Design Methodology to Enhance the Usability, Human Factors, and User Experience of Connected Health Systems: A Three-Phase Methodology. *JMIR Hum Factors*. 2017;4(1):e8. <https://doi.org/10.2196/humanfactors.5443>
- Calvo-Lerma J, Boon M, Hulst J, Colombo C, Asseseira I, Garriga M, et al. Change in Nutrient and Dietary Intake in European Children with Cystic Fibrosis after a 6-Month Intervention with a Self-Management *mHealth* Tool. *Nutrients*. 2021;13(6):1801. <https://doi.org/10.3390/nu13061801>



## Insights iniciais sobre doenças associadas ao vaping na Colômbia: evidências para ação

Jeadran Malagón-Rojas<sup>1</sup>, Yesith Toloza<sup>1</sup>, Alvaro J. Idrovo<sup>2</sup>,  
Jürg Niederbacher-Velazquez<sup>3</sup>

### AO EDITOR,

Os cigarros eletrônicos ou *electronic nicotine delivery systems* (ENDS, sistemas eletrônicos de administração de nicotina) e *similar systems without nicotine* (SSWN, sistemas similares sem nicotina) têm sido alguns dos produtos mais populares nas últimas décadas. Em todo o mundo, a sua comercialização bem-sucedida tem sido especialmente eficaz entre a população com menos de 30 anos de idade.<sup>(1)</sup> Ainda não se sabe muito sobre como os cigarros eletrônicos podem afetar a saúde humana.<sup>(2)</sup> Embora vários autores tenham sido abertamente contra os potenciais riscos associados aos produtos químicos contidos em dispositivos ENDS ou SSWN, alguns dos quais são considerados tóxicos e cancerígenos,<sup>(3)</sup> somente em 2020 é que o código U07.0 da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10) foi utilizado para se referir a doenças associadas ao vaping.<sup>(4)</sup>

Neste contexto, analisamos os primeiros dados sobre doenças relacionadas ao vaping na população colombiana. Compilamos microdados da *Encuesta Nacional sobre Consumo de Sustancias Psicoativas* (ENCSP, Pesquisa Nacional de Substâncias Psicoativas) de 2019 e do *Sistema de Información de Prestaciones de Salud* (RIPS, Sistema de Informação de Prestações de Saúde), incluindo sexo, idade, localização e condição final (vivos ou falecidos) entre janeiro de 2020 e julho de 2022.<sup>(5)</sup> Os dados de cada base de dados foram analisados separadamente. As associações com o uso de cigarro eletrônico ou vaping foram estimadas usando razões de prevalência (RP) brutas e respectivos IC95%. As RP ajustadas foram obtidas por meio de regressões de Poisson com o software R, versão 4.2.1 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). A seleção das variáveis foi baseada em duas revisões sistemáticas da literatura.<sup>(6)</sup>

Ao analisar os dados da ENCSP, descobrimos que a prevalência do uso de cigarros eletrônicos foi de 4,37% (IC95%: 4,20-4,56). O consumo regular de cigarros eletrônicos no país concentrou-se principalmente em Bogotá, Caldas, Antioquia, Valle del Cauca e Boyacá, que representavam 60,1% dos usuários. Ao estratificar o uso de maconha com o consumo de tabaco, constatou-se que 26,4% (n = 2.635/9.954) dos fumantes com idade igual ou inferior a 45 anos consumiam regularmente maconha. No grupo acima de 45 anos, a proporção de fumantes de cigarro e maconha foi de 10% (n = 680/6.603). Na relação entre a análise do uso de vaping e cigarros, constatou-se que, no grupo com idade menor ou igual a 45 anos, 76,8% (n = 1.535/1.998) dos *vapers* também eram fumantes. Por sua vez, constatou-se que 95,0% (n = 171/180) das pessoas com mais de 45 anos eram *vapers* e fumantes de cigarros. Um total de 42,2%

(n = 845/1.998) dos *vapers* com idade menor ou igual a 45 anos consumiam regularmente maconha. Essa proporção caiu para 27,33% (n = 49/180) no grupo acima de 45 anos. Na análise múltipla constatou-se que idade (RP = 0,932; IC95%: 0,928-0,936; p < 0,001), sexo masculino (RP = 1,27; IC95%: 1,16-1,39; p < 0,001), tabagismo (RP = 6,42; IC95%: 5,73-7,20; p < 0,001) e uso de maconha (RP = 2,36; IC95%: 2,15-2,59; p < 0,001) foram variáveis independentes associadas ao risco de vaping (Tabela 1). Foi encontrada uma relação linear entre o nível socioeconômico e o risco de vaping ( $\chi^2 = 385,102$ ; *p-trends* < 0,01).

No banco de dados RIPS, observamos 245 casos de doenças relacionadas ao vaping. A maioria dos casos notificados ocorreu em homens com idade superior a 45 anos (82,8%). Foram notificados 59 óbitos no período avaliado. Novamente, a mortalidade ocorreu principalmente entre homens (p < 0,05) com mais de 60 anos. Os departamentos que relataram mortes por doenças relacionadas ao vaping foram Antioquia (69%) e Boyacá (27%), seguidos por Sucre (1,69%) e Tolima (1,69%). A taxa de gravidade foi de 24,38% (IC95%: 19,40-30,16). Não encontramos associações das variáveis independentes sexo, idade e plano de saúde com mortalidade (p > 0,05).

Lesões pulmonares associadas ao uso de cigarros eletrônicos ou vaping são uma realidade que representa um risco à saúde na Colômbia. Verificou-se que a prevalência de consumo de cigarros eletrônicos foi de 4,37%. Relatórios recentes do Brasil mostraram que 7,3% (IC95%: 6,0-8,9) das pessoas usaram cigarros eletrônicos ou narguilés em algum momento de suas vidas, e adultos jovens têm as maiores taxas de experimentação de cigarros eletrônicos (19,7%; IC95%: 15,1-17,0).<sup>(7)</sup> No presente estudo, os departamentos com maior consumo de tabaco coincidiram com aqueles com as maiores taxas de casos de doenças relacionadas ao vaping. Além disso, foi possível determinar um risco maior de consumo de cigarro eletrônico em homens com menos de 45 anos que também consumiam regularmente cigarros ou maconha. Esse achado é consistente com os relatados na literatura, que documentou maior consumo na população adulta jovem.<sup>(8)</sup>

O consumo concomitante de maconha e cigarros eletrônicos relatado nos dados do ENCSP de 2019 é impressionante. Nossos resultados são consistentes com os relatados na literatura.<sup>(9)</sup> Uma meta-análise com foco na avaliação do uso concomitante de cigarro eletrônico e maconha em adolescentes descobriu que aqueles que relataram uso de cigarro eletrônico tinham uma chance 6,04 vezes maior (OR = 6,04; IC95%: 3,80-9,60) de relatar

1. Grupo de Salud Ambiental y Ocupacional, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

2. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

3. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Tabela 1.** Fatores associados ao uso de cigarros eletrônicos ou vaping segundo a *Encuesta Nacional sobre Consumo de Sustancias Psicoativas* de 2019.

Fator	Variável	Associação bruta		Associação múltipla	
		RP	IC95%	RP	IC95%
Sexo	Masculino	2,304	2,113-2,514	1,278	1,169-1,397
	Feminino	1		1	
Idade, anos		0,946	0,943-0,950	0,932	0,928-0,936
Consumo de cigarros	Sim	7,247	6,551-8,033	6,423	5,737-7,201
	Não	1		1	
Uso de maconha	Sim	8,003	7,347-8,715	2,364	2,150-2,599
	Não	1		1	
Nível socioeconômico	1 (menor)	1		1	
	2	2,020	1,769-2,313	1,950	1,707-2,232
	3	2,766	2,423-3,166	2,650	2,320-3,035
	4	3,738	3,152-4,428	3,473	2,925-4,119
	5	3,892	3,066-4,892	3,756	2,955-4,728
	6 (maior)	4,255	3,168-5,609	4,063	3,020-5,365

RP: razão de prevalência.

o uso de maconha do que aqueles que não fumavam.<sup>(9)</sup> Alguns autores ressaltaram que a estratégia atual de identificar lesões pulmonares associadas aos cigarros eletrônicos tem limitações. O anúncio da inclusão de doenças relacionadas ao vaping na CID-10-CM (*Clinical Modification*) U07.0 no final de 2019 foi ofuscado pela pandemia de COVID-19, reduzindo o potencial de sua aceitação universal.<sup>(10)</sup>

Não é novidade que o tabagismo continua a ser um fator de risco significativo para um número considerável de desfechos negativos na saúde. Contudo, o tabagismo está se tornando menos comum, e esses usuários estão migrando para produtos ENDS ou SSWN. Neste sentido, é imperativo que os países latino-americanos desenvolvam um núcleo regulatório que permita caracterizar a oferta de produtos existentes no mercado para determinar o conteúdo de substâncias químicas que possam ter um efeito negativo na saúde humana. A incorporação de sabores e odores, que podem incentivar o uso desses produtos por menores de idade, também deve ser proibida.

Uma interpretação adequada desses achados deve considerar que os dados analisados a partir dos registros de prestação de serviços de saúde podem apresentar limitações. Primeiro, existem aspectos relacionados com a qualidade dos dados, e a falta de divulgação de informações sobre a apresentação clínica das doenças relacionadas ao vaping reduz a possibilidade de sua identificação. Por outro lado, a CID-10 U07.0 relatada no RIPS pode ter vieses e até ter sido usada incorretamente.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JMR, AJI e JN: concepção/desenho do estudo e redação do manuscrito. YT, JMR e AJI: análise de dados. Todos os autores contribuíram para a edição e revisão do rascunho e aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

- Kinnunen JM, Rimpelä AH, Lindfors PL, Clancy L, Alves J, Hoffmann L, et al. Electronic cigarette use among 14- to 17-year-olds in Europe. *Eur J Public Health*. 2021;31(2):402-408. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa145>
- Wamamili B, Lawler S, Wallace-Bell M, Gartner C, Sellars D, Grace RC, et al. Cigarette smoking and e-cigarette use among university students in Queensland, Australia and New Zealand: results of two cross-sectional surveys. *BMJ Open*. 2021;11(2):e041705. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041705>
- Kuwabara Y, Kinjo A, Fujii M, Imamoto A, Osaki Y, Jike M, et al. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey 2017. *BMC Public Health*. 2020;20(1):741. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08916-x>
- Kang SY, Lee JA, Cho HJ. Trends in the ease of cigarette purchase among Korean adolescents: evidence from the Korea youth risk behavior web-based survey 2005-2016. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1242. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6151-9>
- Hickman E, Jaspers I. Evolving chemical landscape of e-cigarettes, 2021. *Tob Control*. 2022;31(e1):e1-e2. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056808>
- Farsalinos KE, Voudris V, Spyrou A, Poulas K. E-cigarettes emit very high formaldehyde levels only in conditions that are aversive to users: A replication study under verified realistic use conditions. *Food Chem Toxicol*. 2017;109(Pt 1):90-94. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.08.044>
- Na CJ, Jo SH, Kim KH, Sohn JR, Son YS. The transfer characteristics of heavy metals in electronic cigarette liquid. *Environ Res*. 2019;174:152-159. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.025>
- Organización Panamericana de la Salud(OPS)/Organización Mundial de la Salud Americas [homepage on the Internet]. Washington, DC: OPS [updated 2019 Nov; cited 2022 Aug 11]. Vapeo - Comunicado de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Available from: <https://www.paho.org/es/relaccis/foro-dr-roberto-becker/vapeo-comunicado-organizacion-mundial-salud-oms>
- Chaparro-Narváez PE, Jiménez-Serna MM, Pio de la Hoz-Restrepo F. Identification of knowledge about the quality of mortality information in Bogotá [Article in Spanish]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2017;19(6):766-771. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n6.35377>
- Kim J, Lee S, Chun J. An International Systematic Review of Prevalence, Risk, and Protective Factors Associated with Young People's E-Cigarette Use. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11570. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811570>



## Resseção de nódulo em vidro fosco no lobo médio direito por meio de cirurgia toracoscópica assistida por robô

Fabio Eiti Nishibe Minamoto<sup>1,2</sup>, Guilherme Falleiros Mendes<sup>1</sup>,  
José Ribas Milanez de Campos<sup>1,2</sup>, Rodrigo Gobbo Garcia<sup>1</sup>,  
Ricardo Mingarini Terra<sup>1,2</sup>

### AO EDITOR,

Recentemente, tumores pulmonares periféricos pequenos com componentes de opacidade em vidro fosco (OVF) tornaram-se mais comuns. Adenocarcinomas em estágio inicial constituem a maioria dessas lesões, cujo prognóstico é promissor. Embora a cirurgia minimamente invasiva seja comumente usada para diagnosticar e tratar essas lesões, a resseção de nódulos pulmonares pequenos ou de baixa atenuação por meio de videotoracoscopia ou *robot-assisted thoracoscopic surgery* (RATS, cirurgia toracoscópica assistida por robô) pode ser difícil em virtude da dificuldade em localizá-los ou palpá-los. Micromolas, fios em forma de gancho e marcadores líquidos como o azul de metileno e o verde de indocianina são usados em técnicas de localização perioperatória.

Discutimos aqui o caso de um paciente com câncer de pulmão em estágio I com uma área de OVF no lobo médio, correspondente a um adenocarcinoma. Por meio de um arco em C robótico (Artis zeego; *Siemens Healthineers*, Erlangen, Alemanha) em um centro cirúrgico híbrido e uma plataforma robótica (da Vinci Si; *Intuitive Surgical*, Sunnyvale, CA, EUA), realizamos com sucesso a localização e resseção do nódulo pulmonar em estágio único, guiadas por TC.

Um paciente do sexo masculino, com 77 anos de idade e histórico de duas resseções pulmonares em virtude de câncer de pulmão, apresentou um nódulo pulmonar solitário. Durante o período de acompanhamento, foi encontrada no lobo médio uma OVF pura de 24 mm e crescimento lento e progressivo, com grande suspeita de câncer de pulmão. Foi oferecido ao paciente o tratamento cirúrgico. O procedimento planejado foi uma segmentectomia do lobo médio com localização perioperatória do nódulo por meio de um marcador fiducial (mola VortX 18 de 3,7 mm; *Boston Scientific*, Marlborough, MA, EUA), colocado com o auxílio da TC, e injeção de verde de indocianina. As tomografias foram adquiridas por meio do arco em C (*Siemens Healthineers*). O recurso *Firefly*<sup>®</sup> de fluorescência da plataforma robótica (*Intuitive Surgical*) também foi usado durante o perioperatório, juntamente com a fluoroscopia com arco em C.

Uma TC inicial (*syngo DynaCT* de 6 s; *Siemens Healthineers*) foi realizada para o planejamento cirúrgico. O trajeto da agulha foi traçado por meio do programa *syngo Needle Guidance* (*Siemens Healthineers*); um feixe de laser foi usado para projetar a posição estimada da agulha. Em seguida, a ventilação foi interrompida,

e o pulmão foi mantido insuflado. O marcador fiducial foi colocado com uma agulha de calibre 19 por meio de fluoroscopia, seguida de injeção de verde de indocianina com cola biológica.

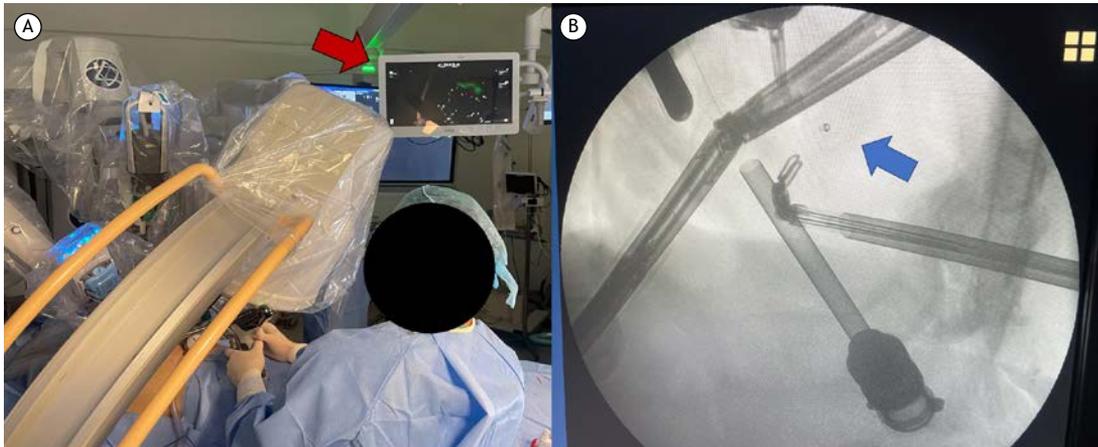
Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, foi realizada a resseção em cunha no lobo médio. Usamos uma plataforma robótica de 4 braços e colocamos os portais robóticos de 8 mm na posição habitual para a realização da resseção pulmonar. Como o paciente já havia sido submetido a cirurgia, havia muitas aderências pleurais espessas, sendo necessária, portanto, a descorticação pulmonar. Como era impossível determinar o ponto de entrada da agulha no lobo médio, usamos o recurso *Firefly*<sup>®</sup> de fluorescência da plataforma robótica para detectar o verde de indocianina no nódulo. Em seguida, o arco em C foi acoplado (Figura 1A), e a fluoroscopia foi usada para localizar o marcador fiducial. Um grameador endoscópico foi posicionado com o auxílio de radioscopia e infravermelho próximo para garantir margens cirúrgicas adequadas (Figura 1B), e o nódulo foi ressecado. A peça foi retirada, e o marcador fiducial no exame de congelamento confirmou a presença de neoplasia. O estágio patológico final foi adenocarcinoma lepidico pT1a.

Existe uma correlação geral entre OVF na TC de tórax e padrões de crescimento lepidico microscópico.<sup>(1,2)</sup> A resseção cirúrgica constitui uma excelente opção diagnóstica e terapêutica. No entanto, pode ser difícil localizar OVF puras no intraoperatório porque elas raramente são visíveis na pleura visceral e, em sua maioria, não são palpáveis. Técnicas de localização pré-operatória são recomendadas nesses casos; as mais comuns são a injeção de corantes, a fluorescência e a colocação de marcadores fiduciais. Todas elas têm limitações; para que se tenha sucesso, é preciso realizar uma discussão multidisciplinar a fim de escolher a técnica mais apropriada.

O verde de indocianina é um corante não tóxico que pode ser visualizado por meio de fluorescência no infravermelho próximo, mesmo em tecidos mais profundos. Embora tenhamos conseguido detectar a fluorescência do verde de indocianina no lobo médio, a presença de aderências pleurais e a necessidade de descorticação foram dificuldades enfrentadas no caso aqui relatado, ambas já relatadas na literatura.<sup>(3)</sup> Como nem sempre é possível determinar a presença de aderências pleurais, é preciso que haja estratégias alternativas. Nosso objetivo era realizar uma linfadenectomia hilar e mediastinal

1. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

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



**Figura 1.** Imagens intraoperatórias mostrando a posição final dos braços robóticos, do arco em C e do cirurgião assistente à beira do leito. Em A, fotografia do leiaute do centro cirúrgico, mostrando a plataforma robótica posicionando o pulmão. Notar a fluorescência do verde de indocianina no parênquima pulmonar (seta vermelha). Notar também o cirurgião assistente à beira do leito colocando um grampeador endoscópico na área-alvo. Em B, radioscopia intraoperatória mostrando a posição do grampeador endoscópico, com boas margens cirúrgicas. Notar o marcador fiducial (seta azul).

completa. Com base em nossa experiência prévia com aderências pleurais espessas e na dificuldade em realizar a linfadenectomia nesse cenário, optamos pela RATS em vez da videotoracoscopia.

Como os braços robóticos usados para a RATS ocupam um espaço considerável no campo operatório, pode ser problemático acoplar o arco em C para localizar o marcador fiducial, especialmente no ápice torácico. No entanto, no caso aqui relatado, como o nódulo estava próximo da fissura oblíqua que separa o lobo inferior do resto do pulmão, o arco em C foi colocado abaixo dos portais robóticos sem a necessidade de desacoplar o sistema robótico. Isso nos permitiu manipular o pulmão e posicionar o lobo para realizar o grampeamento endoscópico. Uma dificuldade que enfrentamos durante o procedimento foi inserir o grampeador pelo portal auxiliar. Como se pode observar na Figura 1, o arco

em C estava próximo do grampeador, e foi preciso posicioná-lo cuidadosamente para evitar colisão. Um braço grampeador robótico poderia ser útil nesse cenário.

Este relato mostra que a fluoroscopia com arco em C e a fluorescência no infravermelho próximo podem ser usadas na cirurgia pulmonar robótica. No entanto, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar para planejar uma estratégia apropriada e avaliar a viabilidade.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

1. Zhang Y, Fu F, Chen H. Management of Ground-Glass Opacities in the Lung Cancer Spectrum. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(6):1796-1804. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.094>
2. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138-155. <https://doi.org/10.3322/caac.21390>
3. Nagai K, Kuriyama K, Inoue A, Yoshida Y, Takami K. Computed tomography-guided preoperative localization of small lung nodules with indocyanine green. *Acta Radiol.* 2018;59(7):830-835. <https://doi.org/10.1177/0284185117733507>



# Percepção familiar sobre um programa de telessaúde para pessoas com fibrose cística durante a pandemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil

Adriana V B Faiçal<sup>1,2</sup>, Edna L Souza<sup>2</sup>, Regina Terse-Ramos<sup>2</sup>

## AO EDITOR,

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica que requer acompanhamento em serviço especializado e com equipe multidisciplinar.<sup>(1)</sup> Apesar dos avanços no tratamento, ainda existem muitos desafios relacionados à adesão e à prestação de cuidados nas diferentes localidades.<sup>(2)</sup> Diante da pandemia de COVID-19, as atividades normais de cuidados foram suspensas para cumprir as recomendações de *lockdown*, e foram necessárias formas alternativas para adaptar os planos de atendimento.<sup>(3)</sup>

A telessaúde tem sido particularmente útil onde o acesso a cuidados é difícil devido à necessidade de percorrer longas distâncias até um centro de referência.<sup>(4)</sup> Tem sido associada a melhorias na eficiência e a uma satisfação igual ou maior do paciente do que as consultas presenciais.<sup>(5)</sup> Embora os resultados sejam positivos, poucos estudos foram realizados em países de baixa renda.<sup>(2)</sup>

A Bahia é um estado localizado na região Nordeste do Brasil com grandes dimensões geográficas, ocupando o 4º lugar no ranking brasileiro de número de diagnósticos de FC.<sup>(6)</sup> O estado possui dois centros de referência, ambos localizados na capital, Salvador. A maioria das pessoas viaja muitas horas para comparecer às consultas clínicas. A incorporação de avaliações remotas permite que os dados sejam coletados com mais frequência no ambiente natural da pessoa, além de reduzir a carga do número de visitas presenciais.<sup>(4,5)</sup> Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar as percepções de famílias sobre um programa de telessaúde para pessoas com FC durante a pandemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil.

Até então, a telessaúde não era utilizada rotineiramente. Como estratégia de enfrentamento à crise sanitária, foi disponibilizado um programa de atendimento remoto para indivíduos com FC entre setembro de 2020 e outubro de 2021 por meio de uma plataforma da Universidade Federal da Bahia.

Os participantes foram recrutados no centro de referência de FC. Caso concordassem com o atendimento prestado pelo modelo, as consultas eram agendadas. Os critérios de exclusão foram os seguintes: indivíduos que apresentassem comorbidades que limitassem sua participação no estudo, bem como a existência de dificuldades comportamentais ou intelectuais que não permitissem a interação remota. Este projeto incluiu telemonitorização, telerreabilitação individual e em grupo, apoio comportamental/emocional e educação em saúde. Vídeos, *webinars* e cartilhas estavam disponíveis gratuitamente.

Ao final dos 12 meses do estudo, a satisfação dos participantes foi avaliada através de um questionário adaptado (*Telehealth Satisfaction Scale*),<sup>(7)</sup> por meio do *Google Forms*. Um questionário semelhante foi validado para uso no Brasil em 2022.<sup>(8)</sup> O conselho de ética em pesquisa institucional aprovou o estudo (Protocolo nº 4.237.807). Todos os pacientes e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, além do termo de assentimento, quando indicado.

Este estudo envolveu 51 participantes entre dois meses e 21 anos de idade — mediana (IQR) = 76 (36-120) meses — que eram predominantemente do sexo masculino (53%), e apenas 10 pacientes (20%) residiam na cidade de Salvador. Em 70,6% da amostra a renda familiar era de até três salários mínimos nacionais e 45% dos responsáveis completaram o ensino médio.

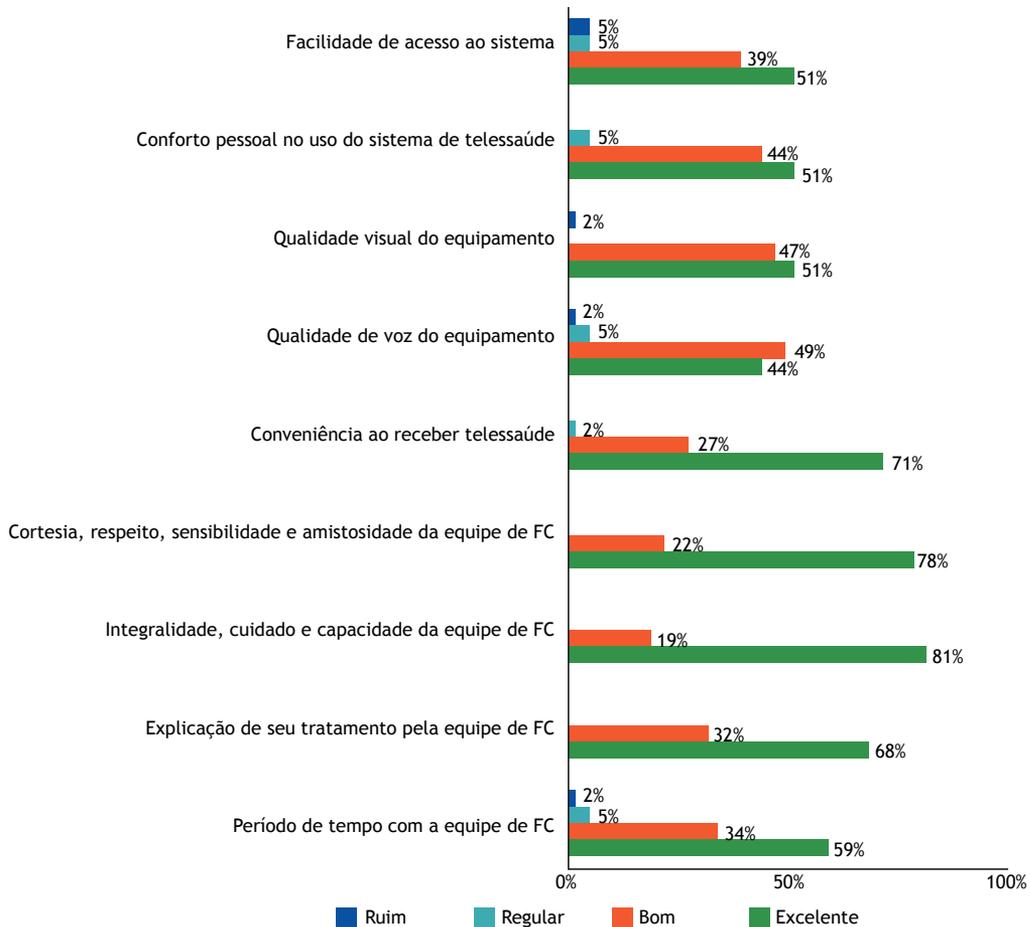
Foram realizados 393 atendimentos. Houve duas interrupções, e exacerbações pulmonares ocorreram em 5 crianças (9,8%) durante o estudo. Participantes maiores de 14 anos e pais/responsáveis de menores dessa idade responderam ao questionário. O nível de satisfação com este modelo de cuidados foi elevado, e a maioria dos participantes classificou como excelentes o tempo e as explicações prestadas pela equipe de FC, bem como a privacidade e a comodidade da telessaúde; 51% dos participantes avaliaram como excelentes a qualidade visual do equipamento, o conforto pessoal e a facilidade de uso do sistema de telessaúde (Figura 1).

Considerando a falta de visitas presenciais, 36,6% relataram preocupação moderada com a falta de espirometria e de culturas de garganta/escarro, enquanto apenas 19,5% expressaram grande preocupação com a falta de exames físicos. No entanto, apenas 22% dos participantes tinham experiências anteriores com cuidados remotos, e a maioria afirmou que acolheria favoravelmente a inclusão da telessaúde nas rotinas de tratamento.

Este estudo relatou a experiência de implementação de atendimento remoto durante a COVID-19 em um centro de referência para pessoas que vivem com FC (PvFC) no Brasil. Observou-se um elevado nível de satisfação com a telessaúde. Dado o momento crítico de acesso aos serviços presenciais, a maioria dos participantes disseram não estar muito preocupados com o absentismo durante a rotina. Além disso, a maioria afirmou que gostaria de receber algumas visitas remotamente.

Perante o advento de novas terapias, particularmente moduladores de CFRT, as mudanças no modelo de cuidados

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.  
2. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Departamento de Pediatria, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.



**Figura 1.** Respostas às questões do questionário adaptado envolvendo satisfação com telessaúde para pessoas com fibrose cística acompanhadas em centro de referência na Bahia, Brasil, 2020-2021.

devem enfrentar os desafios atuais, adotando uma perspectiva proativa. Estudos anteriores relataram que a telessaúde é viável e aceitável para prestar cuidados às PvFC.<sup>(3,4,9)</sup>

As lições aprendidas nos últimos anos demonstraram que a utilização da telessaúde pode continuar no período pós-pandemia e reduzir a carga sobre as famílias. Além disso, o bem-estar e a segurança podem ser aprimorados através de um modelo flexível de telessaúde. Melhorar a educação do paciente e a comunicação com a equipe de especialistas pode ser útil para garantir os melhores resultados clínicos para PvFC e ajudar a resolver as disparidades geográficas.<sup>(4,9)</sup>

Apesar dos enormes benefícios mencionados acima, devem ser feitas considerações críticas sobre a telessaúde para PvFC, uma vez que não podemos generalizar seus benefícios para todos. As necessidades individuais, bem como os contextos sociais e culturais, devem ser consideradas. Reconhecer o potencial das abordagens digitais e as oportunidades para planejar um modelo de cuidado híbrido pode ser crucial para garantir melhores resultados.<sup>(9,10)</sup>

Uma limitação deste estudo foi a pequena amostra de indivíduos e o delineamento utilizado. Contudo, considerando o cenário pandêmico, os autores

desenvolveram uma resposta rápida para superar as limitações impostas. A força deste estudo reside na possibilidade de replicá-lo para outras doenças raras.

Em resumo, houve um elevado nível de satisfação com a telessaúde, que desempenhou um papel importante na abordagem dos desafios associados à pandemia da COVID-19. Para a gestão das PvFC, as abordagens digitais são promissoras para o futuro. A sua implementação pode ajudar a melhorar a qualidade de vida, reduzir custos e expandir o apoio a pessoas com doenças crônicas.

Este estudo destaca as possibilidades de utilização de ferramentas tecnológicas acessíveis para prestar cuidados à comunidade com FC, principalmente em países de baixa renda, onde há escassez de recursos e acesso limitado a centros de referência. No entanto, são necessárias mais pesquisas para explorar esses resultados e a padronização de tecnologias para cuidados clínicos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à equipe do Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal da Bahia e à Editora da Universidade Federal da Bahia.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

AVBF: desenho do estudo; coleta e análise de dados; e redação e revisão do manuscrito. ELS e RTR: supervisão do estudo e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

---

## REFERÊNCIAS

1. Athanasio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
2. da Silva Filho LVRF, Zampoli M, Cohen-Cymerknoh M, Kabra SK. Cystic fibrosis in low and middle-income countries (LMIC): A view from four different regions of the world. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.07.004>
3. Shur N, Atabaki SM, Kisling MS, Tabarani A, Williams C, Fraser JL, et al. Rapid deployment of a telemedicine care model for genetics and metabolism during COVID-19. *Am J Med Genet A*. 2021;185(1):68-72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61911>
4. Desimone ME, Sherwood J, Soltman SC, Moran A. Telemedicine in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021;26:100270. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100270>
5. World Health Organization. Global Observatory for eHealth. Telemedicine: Opportunity and developments in Member States. Global Observatory for eHealth - Volume 2; 2010. ISBN: 978-92-4-156414-4
6. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFB) [homepage on the Internet]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2015. [Adobe Acrobat document, 18p.]. Available from: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2015.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2015.pdf)
7. Morgan DG, Kosteniuk J, Stewart N, O'Connell ME, Karunanayake C, Beever R. The telehealth satisfaction scale: reliability, validity, and satisfaction with telehealth in a rural memory clinic population. *Telemed J E Health*. 2014;20(11):997-1003. <https://doi.org/10.1089/tmj.2014.0002>
8. Moreira TDC, Constant HM, Faria AG, Matzenbacher AMF, Balardin GU, Matturro L, et al. Translation, cross-cultural adaptation and validation of a telemedicine satisfaction questionnaire [Article in Portuguese]. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2022 17(44):2837,20220304.
9. Dixon E, Dick K, Ollosson S, Jones D, Mattock H, Bentley S, et al. Telemedicine and cystic fibrosis: Do we still need face-to-face clinics?. *Paediatr Respir Rev*. 2022;42:23-28. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.05.002>
10. Prickett MH, Flume PA, Sabadosa KA, Tran QT, Marshall BC. Telehealth and CFTR modulators: Accelerating innovative models of cystic fibrosis care. *J Cyst Fibros*. 2023;22(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.07.002>



## Desfechos da hipertensão pulmonar durante a pandemia de COVID-19 no Brasil

Ana Paula S Oliveira<sup>1</sup>, Amanda T Campoy<sup>1</sup>, Rudolf K F Oliveira<sup>1</sup>,  
Jaquelina S Ota-Arakaki<sup>1</sup>, Eloara V M Ferreira<sup>1</sup>

### AO EDITOR,

Em março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma infecção pandêmica, sendo desde então considerada uma emergência de saúde pública internacional. Alguns meses depois do início da pandemia, o Brasil era o país com o segundo maior número de casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo. Os fatores de risco de COVID-19 grave, especialmente antes da disponibilidade da vacina, foram a idade avançada e a presença de comorbidades, tais como doenças cardiovasculares e doenças pulmonares crônicas.<sup>(1)</sup>

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição fisiopatológica grave, com acometimento vascular pulmonar que pode resultar em insuficiência ventricular direita e morte. Sabe-se que hospitalizações por qualquer motivo (isto é, relacionadas ou não à HP) têm impacto negativo nos desfechos de pacientes com HP.<sup>(2,3)</sup> No entanto, foram disponibilizados dados conflitantes a respeito dos desfechos da HP durante o primeiro ano do surto de COVID-19.<sup>(4,5)</sup> Posteriormente, estudos mais robustos mostraram alta taxa de mortalidade por COVID-19.<sup>(6-9)</sup> Além disso, na América do Sul, ainda não há relatos a respeito do impacto da COVID-19 em pacientes com HP. O propósito do presente estudo foi descrever as taxas de incidência e letalidade da COVID-19 em pacientes com HP acompanhados em um centro de referência no Brasil.

Todos os pacientes avaliados no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Universidade Federal de São Paulo após o início da pandemia (março de 2020), remota ou presencialmente, foram contatados entre junho e agosto de 2021 para identificar aqueles que já haviam tido COVID-19 confirmada por RT-PCR desde o início da pandemia. O contato telefônico foi realizado pelo menos três vezes em dias diferentes. Todos os pacientes com diagnóstico confirmado de HP foram incluídos no presente estudo, e foram avaliados os prontuários médicos eletrônicos e o status de sobrevida dos pacientes. No caso dos pacientes internados no Hospital São Paulo (o hospital universitário), os prontuários médicos foram avaliados; no caso daqueles internados em hospitais afiliados, foram consideradas as informações relatadas pelos próprios pacientes e as informações a respeito da alta hospitalar (nos resumos de alta). Os pacientes com HP que tiveram COVID-19 (HP<sub>COVID-19(+)</sub>) foram comparados àqueles que não tiveram COVID-19 (HP<sub>COVID-19(-)</sub>). As comparações entre sobreviventes e não sobreviventes foram feitas por meio do teste do qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 38361220.3.0000.5505) e foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque.

Durante o período de estudo, foram avaliados 426 pacientes, 272 dos quais tinham diagnóstico de HP (Painel 1A). A média de idade dos pacientes foi de  $54 \pm 17$  anos, e 71% eram do sexo feminino. As etiologias mais comuns de HP foram hipertensão arterial pulmonar (HAP), em 51,1% dos pacientes, e HP tromboembólica crônica, em 25,0%, dos quais 59,4% estavam em tratamento com associação medicamentosa dupla ou tripla. Do total de pacientes com HP, 39 tiveram COVID-19 confirmada; portanto, a taxa de incidência de COVID-19 foi de 14,3%. A taxa de incidência de COVID-19 na população geral do Brasil durante o mesmo período foi de 9,7% (Painel 1B).<sup>(10)</sup>

A proporção de mulheres foi maior no grupo HP<sub>COVID-19(+)</sub> do que no grupo HP<sub>COVID-19(-)</sub> (84,6% vs. 68,8%). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à idade, etiologia da HP e tratamento da HP (Painel 1C). Dos pacientes do grupo HP<sub>COVID-19(+)</sub>, 41,0% apresentaram classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA) e índice cardíaco de  $2,7 \pm 0,7$  L/min/m<sup>2</sup> em sua avaliação de estratificação mais recente (Painel 1C).

No grupo HP<sub>COVID-19(+)</sub>, a hospitalização foi necessária em 15 (38,5%) dos casos, e 44,4% foram internados no hospital da universidade. Aproximadamente 50% (n = 8) dessas internações hospitalares ocorreram na UTI, e 26% (n = 4) necessitaram de ventilação mecânica. As complicações durante a hospitalização foram insuficiência respiratória causada por pneumonia viral, em 6; insuficiência cardíaca direita, em 4; e síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia com sangramento maior e anafilaxia, em 1 cada. Houve um total de 9 óbitos: HAP, em 4; HP tromboembólica crônica, em 3; e HP multifatorial, em 2. Não foram observadas diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes quanto à idade, sexo, etiologia da HP, tratamento da HP, hemodinâmica, comorbidades e situação vacinal. No entanto, houve alta proporção de uso de terapia imunossupressora e tendência a doença grave (classe III/IV da NYHA), doença do tecido conjuntivo e obesidade nos não sobreviventes em comparação com os sobreviventes (Painel 1C). Todos os óbitos relacionaram-se com COVID-19 aguda ou descompensação da HP após a COVID-19. A taxa de letalidade da COVID-19 nos pacientes com HP foi de 23,1%, e a da HP isoladamente (isto é, HP<sub>COVID-19(-)</sub>) foi de 3,4% ( $p < 0,0001$ ; Painel 1D). A taxa de letalidade na população geral do Brasil durante o mesmo período foi de 2,7% (Painel 1D).<sup>(10)</sup>

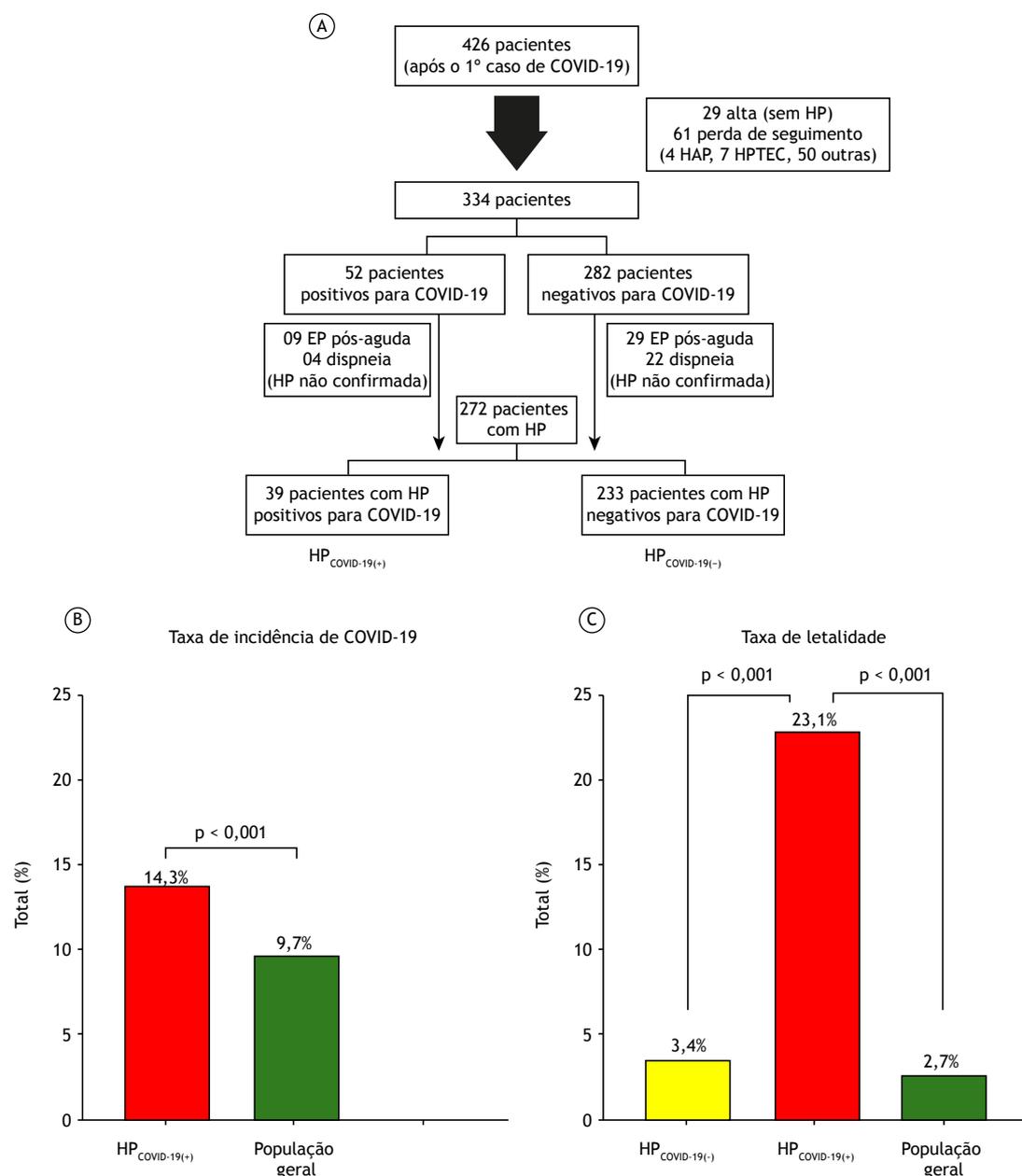
Até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a descrever as taxas de incidência e letalidade da COVID-19 em pacientes com HP na América do Sul. Nossos achados mostram que, embora a taxa de incidência de COVID-19 em pacientes com HP e na população geral do Brasil tenha sido

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

semelhante, a taxa de letalidade foi significativamente maior nos pacientes com HP, o que indica que pacientes com COVID-19 e HP são significativamente mais propensos a piores desfechos do que aqueles sem HP. No que diz respeito às doenças cardiovasculares, a taxa de letalidade global foi de 2,3% em Wuhan, na China, porém houve um aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares (10,5%), o que revela um alto risco de mortalidade nessa população.<sup>(4)</sup> Esses achados são relevantes especialmente para países de baixa e média renda e podem auxiliar no tratamento de pacientes com HP, uma vez que novas variantes da COVID-19 ainda possam surgir.

Nossos resultados indicam uma alta taxa de letalidade da COVID-19 em pacientes com HP, o que está de acordo com dados publicados anteriormente, provenientes de

um estudo multicêntrico internacional a respeito da HP,<sup>(6)</sup> de um estudo realizado em um único centro nos EUA,<sup>(7)</sup> do registro francês de HP<sup>(8)</sup> e de um estudo de coorte realizado na Itália.<sup>(9)</sup> Neste último, a taxa de incidência de COVID-19 em pacientes com HAP foi baixa, mas a taxa de mortalidade foi alta.<sup>(9)</sup> Em um estudo realizado em 2011 com 205 pacientes com HAP, 16% das hospitalizações ocorreram em virtude de infecção e a taxa global de mortalidade hospitalar foi de 14%,<sup>(2)</sup> o que sugere que o aumento da taxa de mortalidade no nosso estudo ocorreu em virtude da COVID-19. É importante observar que 67% dos óbitos ocorridos nos nossos pacientes com HP<sub>COVID19(+)</sub> estiveram diretamente relacionados à fase aguda da infecção. Na coorte francesa, a mortalidade global foi de 24,6% e apresentou relação com o sexo masculino,



D

Característica basal	HP (n = 272)		p	HP + COVID-19 (n = 39)		p
	COVID-19 negativa (n = 233)	COVID-19 positiva (n = 39)		Sobreviventes (n = 30)	Não sobreviventes (n = 9)	
Idade, anos	53 ± 16	53 ± 17	NS	51 ± 16	60 ± 20	NS
Sexo feminino	159 (68,2)	33 (84,6)	0,039	25 (83,3)	8 (88,9)	NS
Etiologia da HP						
HAP	119 (51,1)	20 (51,3)	NS	16 (53,3)	4 (44,4)	NS
HPTEC	53 (22,7)	15 (38,5)		12 (40,0)	3 (33,3)	
Inoperável/persistente	-	10 (66,7)		9 (75)	1 (33,3)	
Operável	-	5 (33,3)	3 (25)	2 (66,7)		
Outra HP	61 (26,2)	04 (10,3)		2 (6,7)	2 (22,2)	
Tratamento da HP						
Monoterapia	51 (21,9)	07 (17,9)	NS	05 (16,7)	2 (22,2)	NS
Terapia dupla	84 (36,1)	15 (38,5)		11 (36,7)	4 (44,4)	
Terapia tripla	20 (08,6)	04 (10,3)		03 (10,0)	1 (11,1)	
Nenhum	78 (33,5)	13 (33,3)		11 (36,7)	2 (22,2)	
Outro tratamento						
Imunossupressor	-	10 (25,6)	-	4 (13,3)	6 (66,7)	0,001
Anticoagulante	-	18 (46,2)	-	13 (86,7)	5 (71,4)	NS
Classe funcional da NYHA						
I/II	-	23 (59,0)	-	20 (66,7)	3 (33,3)	0,075
III/IV	-	16 (41,0)	-	10 (33,3)	6 (66,7)	
Hemodinâmica						
PAD, mmHg	-	10 ± 5	-	10 ± 5	9 ± 3	NS
PAPm, mmHg	-	49 ± 14	-	49 ± 15	45 ± 8	NS
POAP, mmHg	-	11 ± 2	-	11 ± 2	10 ± 2	NS
IC, L/min/m <sup>2</sup>	-	2,7 ± 0,7	-	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,8	NS
RVP, dina · s · cm <sup>-5</sup>	-	737 ± 417	-	722 ± 398	794 ± 525	NS
Comorbidades						
Pressão arterial alta	-	13 (33,3)	-	11 (36,7)	2 (22,2)	NS
DTC	-	12 (30,8)	-	7 (23,3)	5 (55,6)	0,066
Obesidade	-	9 (23,1)	-	9 (31,0)	0 (0,0)	0,061
Doença hepática	-	6 (15,4)	-	6 (20,0)	0 (0,0)	NS
Diabetes mellitus	-	6 (15,4)	-	5 (16,7)	1 (11,1)	NS
Doença arterial coronariana	-	4 (10,3)	-	4 (13,8)	0 (0,0)	NS
Doença renal crônica	-	2 (5,1)	-	1 (3,3)	1 (11,1)	NS
≥ 2 comorbidades	-	12 (30,8)	-	10 (33,3)	2 (22,2)	NS
Vacina antes da COVID-19	-	9 (23,1)	-	8 (26,7)	1 (11,1)	NS

Valores expressos em n (%) ou média ± dp.

**Painel 1.** Em A, fluxograma do processo de seleção de pacientes. Em B, taxas de incidência de COVID-19, e, em D, de letalidade da doença, em pacientes com hipertensão pulmonar em comparação com a população geral do Brasil. Em C, tabela com as características dos pacientes com hipertensão pulmonar com e sem COVID-19. EP: embolia pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; HP<sup>COVID-19(+)</sup>: pacientes com HP que tiveram COVID-19; HP<sup>COVID-19(-)</sup>: pacientes com HP que não tiveram COVID-19; NS: não significativo; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; NYHA: *New York Heart Association*; PAD: pressão atrial direita; PAPm: pressão arterial pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; e DTC: doença do tecido conjuntivo.

idade mais avançada, comorbidades e HP mais grave, entretanto, não se observou nenhuma diferença quanto ao tratamento da HP.<sup>(8)</sup> Curiosamente, observou-se uma taxa de letalidade semelhante não obstante a menor disponibilidade de medicamentos específicos para HP no Brasil em comparação com a Europa e os EUA. Além disso, pacientes com HP<sup>COVID-19(+)</sup> e doença do tecido conjuntivo em terapia imunossupressora apresentaram taxas de sobrevida mais baixas, o que sugere um efeito aditivo na redução da função cardiorrespiratória e de complicações da COVID-19, provavelmente em virtude da falta de vacinação. No

momento, ocorre uma diminuição da incidência da COVID-19 em todo o mundo; entretanto, ainda não conhecemos a sazonalidade da infecção, a real eficácia em longo prazo das vacinas atuais e a possibilidade de surgimento de novas variantes mais virulentas.

Este estudo tem algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo observacional realizado em um único centro e baseado em prontuários médicos eletrônicos e desfechos relatados pelos próprios pacientes; portanto, é possível que nossos resultados não se apliquem a todos os pacientes com HP. O estudo contou com a confirmação da COVID-19 por

meio de RT-PCR, disponível apenas em casos graves e hospitalizados no Brasil durante a maior parte do período de estudo; por isso, é possível que a taxa de incidência de COVID-19 em pacientes com HP tenha sido subestimada. No caso de pacientes internados em hospitais afiliados, alguns detalhes sobre a hospitalização foram perdidos porque as informações foram relatadas pelos próprios pacientes ou familiares. Por fim, este estudo foi realizado antes da vacinação completa da maioria dos pacientes estudados, não sendo possível avaliar o efeito protetor da vacinação nos desfechos.

Em suma, nosso relato ressalta o impacto negativo da COVID-19 nos desfechos de pacientes com HP. Embora a taxa de incidência da COVID-19 tenha sido semelhante à observada na população geral do Brasil, a taxa de

letalidade foi mais alta em nossos pacientes. Esses achados são particularmente relevantes para países de baixa e média renda e podem vir a auxiliar no tratamento de pacientes com HP à medida que novas variantes da COVID-19 continuem a aparecer nesses locais.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a conceituação do estudo e a redação, revisão e edição do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

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>
2. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38(2):359-367. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148310>
3. Harder EM, Small AM, Fares WH. Primary cardiac hospitalizations in pulmonary arterial hypertension: Trends and outcomes from 2001 to 2014. *Respir Med*. 2020;161:105850. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105850>
4. Scuri P, Iacovoni A, Abete R, Cereda A, Grosu A, Senni M. An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and SARS-CoV-2 pneumonia: a case series. *Pulm Circ*. 2020;10(3):2045894020956581. <https://doi.org/10.1177/2045894020956581>
5. Nuhe J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Jiménez López-Guarch C, Arribas Ynsaurriaga F, Escribano Subías P. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(9):775-778. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.028>
6. Belge C, Quarck R, Godinas L, Montani D, Escribano Subías P, Vachiéry JL, et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00520-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00520-2020>
7. Sulica R, Cefali F, Motschwiller C, Fenton R, Barroso A, Sterman D. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):128. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010128>
8. Montani D, Certain MC, Weatherald J, Jaïs X, Bulifon S, Noel-Savina E, et al. COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(5):573-583. <https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2761OC>
9. Badagliacca R, Papa S, D'Alto M, Ghio S, Agostoni P, Ameri P, et al. The paradox of pulmonary arterial hypertension in Italy in the COVID-19 era: is risk of disease progression around the corner?. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102276. <https://doi.org/10.1183/13993003.02276-2021>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2022 Aug 31]. Coronavirus. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/coronavirus/>



## Síndrome de Lady Windermere

David Silva Gomes<sup>1</sup>, João Cravo<sup>1</sup>

Durante consulta ambulatorial, uma mulher de 66 anos, pesando 46 kg, com diagnóstico de bronquiectasias há 8 anos relatou tosse com pouca expectoração e fadiga há vários anos, além de sudorese noturna nos últimos 2 anos. No ano anterior, foi tratada para pneumonia, com melhora clínica. No entanto, meses depois, voltou a apresentar sudorese noturna e apresentou agravamento da fadiga. A TC de tórax revelou agravamento das bronquiectasias nodulares com densificação do parênquima circunjacente no lobo médio e língula (Figura 1). Foi realizada broncoscopia eletiva. O ensaio de PCR para

micobactérias no lavado broncoalveolar foi positivo para micobactérias não tuberculosas, e a cultura revelou *Mycobacterium intracellulare* sensível a macrolídeos. A paciente recebeu um regime diário de azitromicina, rifampicina e etambutol durante 14 meses, com melhora substancial.

A síndrome de Lady Windermere é rara, correspondendo a um padrão de infecção pulmonar pelo complexo *M. avium*, e é uma causa de bronquiectasias.<sup>(1)</sup> Em virtude de seu curso insidioso, com sintomas inespecíficos, é provavelmente subdiagnosticada.<sup>(2)</sup> Embora a supressão voluntária da tosse tenha sido descrita como possível patogênese da síndrome de Lady Windermere,<sup>(3)</sup> isso não foi identificado em nossa paciente.

Bronquiectasias, especialmente no lobo médio e língula, em idosas brancas imunocompetentes devem sempre levar à pesquisa de infecção micobacteriana não tuberculosa.



**Figura 1.** TC axial de tórax mostrando bronquiectasias nodulares com densificação parenquimatosa circunjacente no lobo médio e língula.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este trabalho.

### APOIO FINANCEIRO

Nenhum declarado.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

### REFERÊNCIAS

1. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. Chest. 1992;101(6):1605-1609. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.6.1605>
2. Blanco-Conde S, Nebreda-Mayoral T, Labayru-Echeverría C, Brezmes-Valdivieso MF, López-Medrano R, Nogueira-González B. Lady Windermere syndrome in Castile and León. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2018;36(10):644-647. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.008>



## Desvendando a grande imitadora: um caso raro de sarcoidose

Mariana Argel<sup>1</sup>, Carla António<sup>1</sup>, Jorge Vale<sup>1</sup>

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica com ampla gama de manifestações clínicas e radiográficas.<sup>(1)</sup> A cavitação é rara na sarcoidose.<sup>(2)</sup>

Um homem de 27 anos, natural da Ucrânia, apresentou-se ao serviço de urgência por hemoptises. A TC revelou cavitações extensas de parede fina, bem como múltiplas adenopatias mediastínicas e hilares (Figura 1A-C). O paciente tinha sido avaliado dois anos antes, e a TC de tórax realizada na época revelou um padrão micronodular perilinfático difuso (Figura 1D). No entanto, houve perda de seguimento.

Os exames laboratoriais revelaram níveis séricos elevados de enzima conversora de angiotensina e normais de IgG específica para *Aspergillus*. A análise do LBA revelou alveolite linfocítica (linfócitos: 36%; relação CD4/CD8: 5,2), com resultado negativo para células malignas e microbiologia (inclusive micobactérias e fungos). Não foram identificadas células positivas para CD1a. A PET revelou captação aumentada nas adenopatias mediastínicas,

hilares e supraclaviculares direitas, bem como no baço e nas paredes das cavitações pulmonares. A biópsia excisional da adenopatia supraclavicular direita revelou granulomas não caseosos com células gigantes e corpos de Schaumann (Figura 1E).

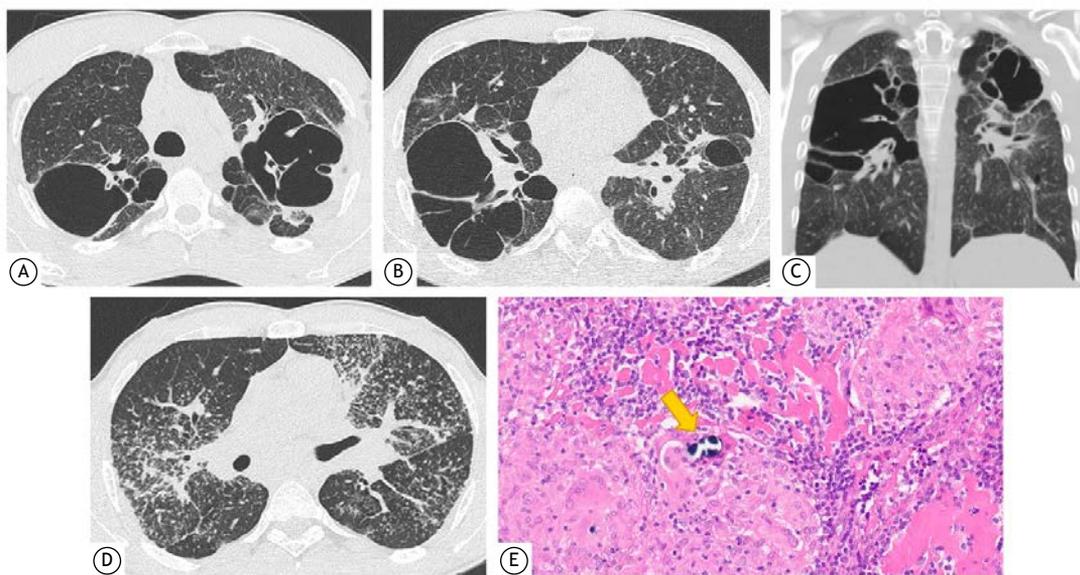
Após uma discussão multidisciplinar, estabeleceu-se o diagnóstico de sarcoidose em estágio IV. O paciente iniciou corticosteroides e metotrexato, com melhoria clínica e funcional.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MA: conceituação; investigação; redação, revisão e edição do manuscrito. CA e JV: investigação; revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.



**Figura 1.** Em A, B e C, TC de tórax evidenciando cavitações bilaterais extensas, irregulares e de paredes finas, predominantemente nos lobos superiores e na região peri-hilar, chegando a 9 cm de diâmetro e associadas a distorção arquitetural do parênquima pulmonar. Em D, TC de tórax realizada dois anos antes, evidenciando micronódulos perilinfáticos e subpleurais extensos associados a áreas de densificação do parênquima pulmonar na região peri-hilar, formando massas/aglomerados fibróticos. Em E, fotomicrografia (H&E; aumento: 200x) evidenciando uma célula gigante com corpo de Schaumann intracitoplasmático (seta amarela).

### REFERÊNCIAS

1. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2019;103(3):527-534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.011>
2. Handa A, Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R. Primary cavitary sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. Lung India. 2018;35(1):41-46. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_225\\_17](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_225_17)

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal.



**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, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

**Comunicações Breves:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

**Carta ao Editor:** Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

**Correspondência:** Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

**Imagens em Pneumologia:** o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "Vancouver Style", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

#### **Exemplos:**

#### **Artigos regulares**

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

#### **Resumos**

3. Rubin AS, Hertzler 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)



## CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

O aplicativo **Risco na HP** facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco do seu paciente, de acordo com as diretrizes do **Registro Francês<sup>1,2</sup>**, **Registro COMPERA<sup>3,4</sup>**, **REVEAL 2.0** e **REVEAL Lite 2**

O aplicativo Risco na HP está disponível para download gratuito nas principais lojas de aplicativo.

Google Play e o logo Google Play são marcas da Google LLC e App Store é uma marca da Apple Inc.



O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas<sup>1-6</sup> para realizar uma estimativa na estratificação de risco da Hipertensão Pulmonar.

A responsabilidade pela determinação da conduta terapêutica para cada paciente é do médico e sua equipe. O aplicativo apenas facilita a utilização das estratégias de avaliação de risco. As informações apresentadas pelo aplicativo não devem ser utilizadas isoladamente.

### Referências:

1. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700889. 2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association of European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119. 3. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700740. 4. Delcroix M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5):1800248. 5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019 Aug;156(2):323-337. 6. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337-346.

Essa mensagem não deve ser compartilhada por se destinar somente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos



**EGURINEL<sup>®</sup>**  
pirfenidona

# Chegou: EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona)

## O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

**Egurinel<sup>®</sup> (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!<sup>1</sup>**

**Referência:** I. Vespasiano CFP, Accennato VAC, Costa F, Riccio MF, Bernasconi G, et al (2020) Bioequivalence between Two Capsules of Pirfenidona in Healthy Subjects under Fed Condition. *J Bioeq Stud* 6(1): 101.

**EGURINEL<sup>®</sup>** (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona) está indicado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Posologia:** **Adultos:** Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de nove cápsulas por dia, como se segue: **Dias 1 a 7:** uma cápsula, três vezes por dia (601 mg/dia). **Dias 8 a 14:** duas cápsulas, três vezes por dia (1602 mg/dia). **Dias 15 em diante:** três cápsulas, três vezes por dia (2403 mg/dia). A dose diária recomendada de EGURINEL<sup>®</sup> para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2403 mg/dia. **Contra-indicações:** EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona) está contra-indicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluvoxamina e EGURINEL<sup>®</sup> está contra-indicado. **Precauções e Advertências:** **Função Hepática:** lesão hepática induzida por medicamento (DILI) na forma de elevação transitória e clinicamente silenciosa de transaminases tem sido continuamente reportada em pacientes tratados com EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona). Em casos raros, estas elevações foram associadas com elevação concomitante da bilirrubina e consequências clínicas sérias, incluindo casos isolados com desfecho fatal reportados pós-comercialização. Provas de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) devem ser realizadas antes do início do tratamento com EGURINEL<sup>®</sup> e subsequentemente em intervalos mensais nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses a partir de então. **Reação de hipersensibilidade e erupção cutânea:** a exposição direta à luz solar (incluindo bronzamento artificial) deve ser evitada ou reduzida durante o tratamento com pirfenidona. Os pacientes devem ser orientados a usar bloqueador solar eficaz diariamente, usar roupas que protejam contra a exposição solar e evitar outros medicamentos que reconhecidamente provoquem fotossensibilidade. Os pacientes devem ser orientados a reportar sintomas de fotossensibilidade ou erupção cutânea ao seu médico. Ajustes de dose ou descontinuação temporária de tratamento podem ser necessários no caso de reação de fotossensibilidade ou erupção. **Tontura:** tonturas têm sido relatadas em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mentais. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes que apresentaram tontura tinham um único evento, e a maioria dos eventos resolvidos, com uma duração média de 22 dias. Se a tontura não melhorar ou se agravar, pode ser necessário um ajuste da dose ou até mesmo a interrupção de pirfenidona. **Fadiga:** Fadiga tem sido relatada em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mental. **Perda de peso:** a perda de peso tem sido relatada em pacientes tratados com pirfenidona. Os médicos devem monitorar o peso dos pacientes, e, quando necessário, incentivar o desenvolvimento do consumo de calorias se a perda de peso for considerada de importância clínica. **Distúrbios gastrointestinais:** nos estudos clínicos, os eventos adversos gastrointestinais como náuseas, diarreia, dispepsia, vômitos, doença do refluxo gastroesofágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que daqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL<sup>®</sup> é contra-indicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL<sup>®</sup> e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL<sup>®</sup> deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL<sup>®</sup> deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL<sup>®</sup>. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL<sup>®</sup>. **Reações Adversas:** as reações adversas mais comuns, obtidas dos estudos pivôtais foram: náuseas (36%), erupção cutânea (30,3%), tosse (27,8%), infecção do trato respiratório superior (26,8%) e diarreia (25,8%). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS - 12214,0114. SAC: 08000 016 6575. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. - www.zodiac.com.br - Para informações completas, consultar a instrução de uso do produto.** **Contra-indicação:** EGURINEL<sup>®</sup> (pirfenidona) está contra-indicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluvoxamina e EGURINEL<sup>®</sup> está contra-indicado. **Interação:** EGURINEL<sup>®</sup> é contra-indicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL<sup>®</sup> e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL<sup>®</sup> deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL<sup>®</sup> deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL<sup>®</sup>. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL<sup>®</sup>.

Egurinel<sup>®</sup> é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

