



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 50, Número 1
janeiro | fevereiro
2024

DESTAQUE

Prescrição excessiva de β_2 -agonistas de curta duração

Incidência relativa de doenças pulmonares intersticiais no Brasil

Recomendações da SBCT, SBPT, e CBRDI para o rastreamento do câncer de pulmão no Brasil



omnaris[®]

ciclesonida

O único CTN* hipotônico.¹⁻⁵

Alívio rápido e sustentado.¹⁻⁵

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



Indicado para crianças acima de 6 anos e adultos

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

Referências: *Corticosteroide tópico nasal - 1. Meltzer EO. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 12-21. - 2. Patel P et al. ENT J. 2008; 87: 340-353. - 3. Meltzer EO et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98: 175-181. - 4. Ratner PH et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1142-1148. - 5. Chervinsky P et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 69-76. - 6. Bula do Produto 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 o crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaaris[®] deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez é lactação: A experiência com corticosteroides orais desde a sua introdução demonstra que, pelo fato de haver um aumento natural na produção de corticosteroides durante a gestação, a maioria das mulheres precisará de uma dose exógena de corticosteroide menor. Muitas não precisarão de tratamento com corticosteroides durante a gestação. Categoria C de Risco na Gravidez – não existem estudos clínicos bem controlados em gestantes. Tal como acontece com outros corticosteroides, a ciclesonida deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para a mãe, o feto ou o bebê. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ciclesonida é excretada no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides são excretados no leite humano. Deve-se tomar cuidado se Omnaaris[®] for administrado a lactantes. Omnaaris[®] só deve ser administrado quando o benefício para a mãe que estiver amamentando for considerado maior que o risco potencial para a mãe e/ou criança. Efeitos não-teratogênicos: Pode ocorrer hipotirendalismo em bebês nascidos de mães que tenham recebido corticosteroides durante a gestação. Pacientes pediátricos: Estudos clínicos controlados demonstraram que os corticosteroides intranasais podem causar redução na velocidade de crescimento de pacientes pediátricos. Os potenciais efeitos sobre o crescimento do tratamento prolongado devem ser ponderados com os benefícios clínicos obtidos e a disponibilidade de tratamentos seguros e efetivos alternativos aos corticosteroides. Pacientes idosos: Os estudos clínicos de Omnaaris[®] não 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. 50, n. 1, janeiro/fevereiro 2024

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

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

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:** Pneumopneumologia

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 - Canadá

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

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik 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
e www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

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.

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 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: Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano - SP

Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faischew Prado - SP

Comissão Circulação Pulmonar: Veronica Moreira Amado - DF

Comissão Doenças Raras: Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

Comissão Doenças Intersticiais: Karin Mueller Storrer - PR

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

Comissão DPOC: Luiz Fernando Ferreira Pereira - MG

Comissão Epidemiologia: Suzana Erico Tanni Minamotos - SP

Comissão Fibrose Cística: Samia Zahi Rached - SP

Comissão Infecções Respiratórias: José Tadeu Colares Monteiro - PA

Comissão Imunização: Clystenes Odyr Soares Silva - SP

Comissão Novas Lideranças: José Antônio Baddini - SP

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

Comissão Transplante Pulmonar e Doença Pulmonar Avançada: Priscila Cilene Leon Bueno de Camargo - SP

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 | 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. 50, n. 1, janeiro/fevereiro 2024

EDITORIAL

Examinando a incidência de subtipos de doenças pulmonares intersticiais na América do Sul
Kirsten Nessel, Martin Kolb

Remissão da asma
Paul M O'Byrne

Mais um passo em direção à compreensão do sono em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade
Paulo Mateus Madureira Soares Mariano, Pedro Rodrigues Genta

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Malformação arteriovenosa
Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Ensaio clínico randomizado: vantagens e armadilhas no estudo da causalidade
Diego Caruso, Juliana C Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

O papel do laboratório de função pulmonar na investigação da disfunção diafragmática
Leticia Zumpano Cardenas, Pauliane Vieira Santana, André Luís Pereira de Albuquerque

EDUCAÇÃO CONTINUADA: PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Diagnóstico e tratamento da asma na infância: uma visão geral das diretrizes
Laíssa Harumi Furukawa, Laura de Castro e Garcia, Marina Puerari Pieta, Miguel Ângelo de Castro, Leonardo Araújo Pinto, Paulo M Pitrez

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Prescrição excessiva de β_2 -agonistas de curta duração: reflexões a partir do estudo SABINA no Brasil
Martti Anton Antila, Adelmir Souza-Machado, Marcelo Gervilla Gregório, Álvaro A Cruz, Luciene Angelini, Maarten J H I Beekman, Gilmar Alves Zonzin, Marcelo Fouad Rabahi

BRONCOSCOPIA

Desfechos clínicos antes e depois da videofluoroscopia da deglutição em crianças com 24 meses de idade ou menos
Fabiola Luciane Barth, Deborah Salle Levy, Marisa Gasparin, Cláudia Schweiger, Denise Manica, Camila Dalbosco Gadenz, Paulo José Cauduro Maróstica

BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA

Determinantes clínicos do teste do degrau incremental modificado em adultos com bronquiectasia não fibrocística
Melike Mese Buran, Sema Savci, Aylin Tanriverdi, Buse Ozcan Kahraman, Damla Gunduz, Can Sevinc

Sumário



Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 50, n. 1, janeiro/fevereiro 2024

COVID-19

Situação vacinal e desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico

Pedro Nogueira Costa, João Oliveira Pereira, Aurea Higon Cañigral, Elena Martinez Quintana, Juan Miguel Sanchez-Nieto, Pablo Bayoumy Delis, Ana Renedo Villarroya, Laura Lopez Gomez, Nuria Alonso Fernandez, Andrés Carrillo Alcaraz

Persistência de sintomas e função pulmonar em casos leves de COVID-19 seis meses após a infecção: um estudo transversal

Barbara Galdino de Sousa, Ítalo Caldas Silva, Rayana Fialho da Costa, Ellys Rhaiara Nunes Rebouças, Taynara Rodrigues Ramos, Jardel Gonçalves de Sousa Almondes, Eanes Delgado Barros Pereira, Nataly Gurgel Campos

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

Incidência relativa de doenças pulmonares intersticiais no Brasil

Simone Lobo Krupok Matias, Carlos Alberto de Castro Pereira, Maria Raquel Soares, Flávia Castro Velasco Fernandes, Maria Auxiliadora Carmo Moreira, Fernanda Maciel de Aguiar Baptista, Tarciane Aline Prata, Gediel Cordeiro Junior, Eliane Viana Mancuzo

TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES

Papel do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* na toxicidade do sistema nervoso central em pacientes em tratamento para tuberculose multirresistente

Ibrahim Mohammed Badamasi, Muktar Muhammad, Aishat Ahmad Umar, Umm-ayman Misbahu Madugu, Muktar Ahmed Gadanya, Isa Abubakar Aliyu, Imam Malik Kabir, Ibrahim Aliyu Umar, Ochigbo Johnson, Johnson Stanlas

ARTIGO ESPECIAL

Recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem para o rastreamento do câncer de pulmão no Brasil

Luiz Fernando Ferreira Pereira, Ricardo Sales dos Santos, Daniel Oliveira Bonomi, Juliana Franceschini, Ilka Lopes Santoro, André Miotto, Thiago Lins Fagundes de Sousa, Rodrigo Caruso Chate, Bruno Hochhegger, Artur Gomes Neto, Airton Schneider, César Augusto de Araújo Neto, Dante Luiz Escuissato, Gustavo Faibischew Prado, Luciana Costa-Silva, Mauro Musa Zamboni, Mario Claudio Ghefter, Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa, Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres, Ricardo Kalaf Mussi, Valdair Francisco Muglia, Irma de Godoy, Wanderley Marques Bernardo

ARTIGO DE REVISÃO

Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo

Karin Mueller Storrer, Carolina de Souza Müller, Maxwell Cássio de Albuquerque Pessoa, Carlos Alberto de Castro Pereira

CARTAS AO EDITOR

Doença de vias aéreas associada à artrite reumatoide: comportamento longitudinal da função pulmonar

Maria Laura Bertozzo Sabbag, Camila de Assis Molina, Márcio Valente Yamada Sawamura, Karina Bonfiglioli, Ana Cristina Medeiros-Ribeiro, Alisson Pugliesi, Renato Hideo Nakagawa, Fabio Eiji Arimura, Rodrigo Abensur Athanzio, Ronaldo Adib Kairalla, Bruno Guedes Baldi, Leticia Kawano-Dourado

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Enfisema bolhoso em um usuário de maconha

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

Sumário



Examinando a incidência de subtipos de doenças pulmonares intersticiais na América do Sul

Kirsten Nessel¹, Martin Kolb¹

A doença pulmonar intersticial (DPI) compreende um grupo heterogêneo de mais de 250 doenças que podem ser amplamente categorizadas como secundárias à doença do tecido conjuntivo (DTC-DPI), doença pulmonar parenquimatosa granulomatosa (pneumonite de hipersensibilidade [PH] e sarcoidose), pneumoconiose ocupacional, doença pulmonar induzida por medicamentos, fibrose pulmonar familiar ou pneumonias intersticiais idiopáticas. O último grupo inclui a fibrose pulmonar idiopática (FPI), que é o tipo prototípico de fibrose progressiva que pode levar à insuficiência respiratória e morte dentro de 4-5 anos. Num pequeno subconjunto de casos, nenhum diagnóstico unificador pode ser confirmado, e esses são frequentemente referidos como DPI não classificável. Embora muitos dos estudos epidemiológicos anteriores tenham se concentrado principalmente na FPI, a variabilidade regional na prevalência e incidência de DPI é historicamente menos bem compreendida. Este número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia* apresenta a primeira literatura em língua inglesa⁽¹⁾ sobre a incidência de DPI na América do Sul, uma importante contribuição para a nossa compreensão global dessas doenças.

Grande parte da nossa compreensão atual da variabilidade da epidemiologia global da DPI foi recentemente resumida numa revisão que foi capaz de comentar sobre a incidência e prevalência das várias subclassificações de DPI na América do Norte, Europa, Ásia, Oriente Médio e Austrália, mas não a América do Sul. Na América do Norte e na Europa, a FPI e a sarcoidose foram as doenças mais prevalentes, enquanto na Ásia foi observada uma frequência relativa mais elevada de PH (10,7-47,3% na Índia, 12,3% no Paquistão). A maior variabilidade ocorreu com o diagnóstico de DTC-DPI, que variou de 7,5% na Bélgica a aproximadamente um terço dos casos no Canadá e na Arábia Saudita.⁽²⁾

Até hoje, houve uma lacuna notável na literatura em relação à incidência de DPI na América do Sul, e postulou-se que a falta de acesso à TC anteriormente, assim como a de avaliação patológica/radiológica, especializada tem sido um fator contribuinte.⁽³⁾ No entanto, graças aos dados de registro disponíveis em seis centros de referência nacionais no Brasil, esse não é mais o caso. Usando uma revisão retrospectiva da incidência de casos de DPI desses dados ao longo de seis anos, os autores conseguiram descrever pela primeira vez a frequência relativa dos diferentes subtipos de DPI no Brasil. Enquanto outros estudos incluíram populações pequenas ou unicêntricas, esse estudo⁽¹⁾ é fortalecido pelo grande tamanho da amostra multicêntrica com mais de 1.000 pacientes, pela avaliação de casos atípicos por discussão multidisciplinar especializada e por uma alta proporção de casos com

dados histopatológicos disponíveis. A população estudada apresentou discreto predomínio do sexo feminino com maioria de DPI fibrótica (73,7%). A DPI mais comumente diagnosticada foi DTC-DPI (26,8%), seguida de PH (23,2%) e FPI (14,1%). Estas descobertas destacam diferenças importantes na população com DPI na América do Sul; em particular, o aumento da incidência de DTC-DPI e PH é mais semelhante aos estudos recentes da Índia e da Arábia Saudita em comparação com os da Europa e América do Norte.^(4,5)

Tem sido difícil concluir se as diferenças nas frequências relatadas de DPI representam uma verdadeira variabilidade étnica ou geográfica. Os estudos que utilizam dados de registros são sempre afetados por vieses de seleção e encaminhamento, e houve diferenças significativas na classificação das doenças (refletindo critérios diagnósticos inconsistentes ou em alteração) e nas metodologias entre os estudos. Um exemplo nesse estudo⁽¹⁾ é o fato de que os autores optaram por incluir DPI com características autoimunes (IPCA) com DTC-DPI, resultando em 14,7% do total de casos e contribuindo para a prevalência geral relativamente grande de DTC-DPI observada. Outro estudo que incluiu IPCA nessa categoria foi o da Arábia Saudita, que relatou um aumento semelhante na incidência de 34,8%.⁽⁵⁾ Como apenas uma pequena porcentagem de pacientes com IPCA progride para um diagnóstico de DTC-DPI e o manejo não é padronizado,⁽⁶⁾ a sua inclusão no CTD-ILD confirmada é discutível. No entanto, os autores justificaram-no para enfatizar que a colaboração estreita com a Reumatologia deve ser encorajada, uma vez que sua contribuição pode melhorar a especificidade do diagnóstico nessa coorte significativa de pacientes.

Semelhante ao CTD-ILD, a incidência de PH secundária à exposição a mofo e aves/penas aumentou no Brasil, o que foi atribuído às condições de residências com espaços internos úmidos e a um maior número de aves em cativeiro mantidas próximas a humanos na região. Noutras regiões com maior frequência de PH, como a Índia, levanta-se a hipótese de que o bolor proveniente de aparelhos de ar condicionado também possa estar implicado.⁽⁴⁾ Ao identificar regiões com aumento de PH e seus antígenos mais prevalentes, estamos mais perto de sermos capazes de desenvolver questionários específicos regionalmente que podem ser validados e usados de forma confiável para identificar exposições relevantes, algo que já foi recomendado na literatura.⁽⁷⁾

Em resumo, estabelecer a incidência de DPI no Brasil é uma contribuição importante para a nossa compreensão global desse subconjunto de doenças e pode ser usado tanto local como internacionalmente para informar e influenciar a prática clínica e as políticas de saúde pública.

1. Firestone Institute for Respiratory Health, Division of Respiriology, McMaster University, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, Ontario, Canada.

Esforços futuros para definir diferenças regionais dos subtipos de DPI beneficiariam a padronização de critérios de diagnóstico e de metodologia de estudos

para reduzir a heterogeneidade e elucidar melhor os potenciais fatores de risco étnicos, geográficos e ambientais para a DPI.

REFERÊNCIAS

1. Matias SLK, Pereira CAC, Soares MR, Fernandes FCV, Moreira MAC, Baptista FMA, et al. Relative incidence of interstitial lung diseases in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2024;50(1):e20230232.
2. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:751181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.751181>
3. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udhwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China [published correction appears in *BMC Med*. 2021 Sep 5;19(1):220]. *BMC Med*. 2015;13:237. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0495-0>
4. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):801-813. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1484OC>
5. Alhamad EH. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study. *Ann Thorac Med*. 2013;8(1):33-37. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.105717>
6. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210177. <https://doi.org/10.1183/16000617.0177-2021>
7. Johannson KA, Barnes H, Bellanger AP, Dalphin JC, Fernández Pérez ER, Flaherty KR, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1501-1509. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-942ST>



Remissão da asma

Paul M O'Byrne¹ 

O termo "remissão" é frequentemente utilizado em medicina, particularmente no manejo de doenças inflamatórias crônicas e câncer. Define-se como a redução ou desaparecimento dos sinais e sintomas da doença. A redução é conhecida como remissão parcial, e o desaparecimento, como remissão completa. Há o importante elemento do tempo de desaparecimento dos sinais e sintomas, e essa duração varia com o tipo de doença crônica.

É importante ressaltar que a remissão não implica ausência de tratamento para a doença, nem é o mesmo que cura; no entanto, a remissão completa de evidências da presença de alguns tipos de câncer por um período de cinco anos é considerada uma evidência de cura.

A asma é a doença respiratória crônica mais comum, afetando mais de 350 milhões de pacientes em todo o mundo.⁽¹⁾ Há medicamentos eficazes para o tratamento da asma, principalmente os corticosteroides inalatórios (CI), isoladamente ou em conjunto com *long-acting inhaled β_2 agonists* (LABA, β_2 -agonistas inalatórios de longa duração).⁽²⁾ O objetivo do tratamento da asma é a obtenção do controle da doença. O conceito de controle da asma está em uso há mais de 20 anos. Consiste em (i) ausência de sintomas de asma diurnos ou noturnos; (ii) ausência de exacerbações de asma; (iii) função pulmonar normal; (iv) atividades cotidianas normais. A quantidade de tratamento necessária para alcançar o controle da asma tem sido utilizada como um indicador de gravidade da doença. O controle da asma pode ser alcançado na maioria dos pacientes com o uso de medicamentos inalatórios.

Há, no entanto, uma minoria de pacientes com asma (7-10%) que não alcança o controle da doença, mesmo com doses mais elevadas de terapia inalatória com CI/LABA.⁽³⁾ Esses pacientes apresentam exacerbações graves de asma mais frequentes, muitas vezes redução da função pulmonar e grande impacto em seu cotidiano. Até 70% desses pacientes com asma grave reconhecidamente apresentam inflamação eosinofílica persistente das vias aéreas, denominada asma grave T₂ alto.⁽³⁾ Diversos anticorpos monoclonais que têm como alvo proteínas específicas associadas à asma T₂ alto foram desenvolvidos, os quais são coletivamente conhecidos como imunobiológicos para asma. São anticorpos que se ligam à IL-5 (mepolizumabe e reslizumabe)^(4,5); ao receptor α da IL-5 (benralizumabe)⁽⁶⁾; ao receptor α da IL-4 (dupilumabe)⁽⁷⁾; à IgE (omalizumabe)⁽⁸⁾; ou à linfopoietina estromal tímica (tezepelumabe).^(9,10) Cada um desses imunobiológicos melhora o controle da doença na asma grave T₂ alto, reduzindo as exacerbações, melhorando os sintomas e melhorando a função pulmonar. Vários imunobiológicos para asma mostraram-se também poupadores de corticosteroides orais.⁽¹¹⁻¹³⁾

Foi proposto um conceito de que, ao bloquear citocinas importantes na patogênese da asma, os imunobiológicos podem ter maior probabilidade de induzir a remissão da asma do que as terapias convencionais.⁽¹⁴⁾ Essa não é uma hipótese irrealista. Há situações clínicas conhecidas em que ocorreu a cura da asma. A cura seria identificada não apenas pela ausência de sintomas, mas também pela ausência dos biomarcadores inflamatórios e alterações fisiológicas característicos da asma, particularmente a hiper-responsividade das vias aéreas. Isso foi descrito em pacientes com asma ocupacional causada pela exposição ao cedro vermelho ocidental; nesses casos, a remoção precoce dos pacientes do local de trabalho resultou em cura.⁽¹⁵⁾ Além disso, muitas crianças com asma apresentam remissão completa dos sintomas durante a adolescência,⁽¹⁶⁾ embora algumas apresentem recorrência da asma mais tarde na vida.

Com relação ao uso de imunobiológicos para asma, a maioria dos estudos identificou pacientes que têm uma maior resposta clínica, medida por desfechos clínicos padrão, do que os resultados médios do grupo de estudo. Esses pacientes foram chamados de "super-respondedores".⁽¹⁷⁾ Embora o conceito de remissão seja diferente, nem a definição nem o período de remissão foram acordados e diferem em estudos que avaliaram os benefícios dos imunobiológicos para asma na indução de remissão parcial (Tabela 1), e, como era de se esperar, a porcentagem de pacientes considerados em remissão varia de 15% a 41%.⁽¹⁸⁻²¹⁾ As características mais consistentes de remissão parcial nesses estudos são o controle dos sintomas, a ausência da necessidade de corticosteroides orais e a ausência de exacerbações de asma por pelo menos 1 ano.

Há uma grande probabilidade de que o termo "remissão da asma" se torne mais amplamente utilizado em estudos que avaliam a eficácia dos imunobiológicos para asma. Será importante chegar a um consenso sobre a definição do termo, particularmente porque serão feitas comparações (muitas vezes inadequadas) entre estudos nos quais a remissão foi um desfecho clínico. Vários esforços foram feitos para fornecer uma definição,⁽²²⁻²⁴⁾ mas ainda não há uma que seja amplamente aceita. Essa definição de remissão completa da asma deve incluir a ausência de sintomas de asma, a ausência de exacerbações e da necessidade de corticosteroides orais e a manutenção dos melhores valores de VEF₁ dos pacientes, sem evidência de variabilidade. Esses benefícios devem se manter por pelo menos 1 ano. Sintomas ocasionais, cujo nível ainda não está definido, e particularmente se causados por estímulos externos, como exercício ou poluentes atmosféricos, podem ser aceitáveis para definir uma remissão parcial da asma.

1. Firestone Institute for Respiratory Health and the Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Tabela 1. Definições de remissão da asma em pacientes em uso de imunobiológicos para asma.

Variáveis	Menzies-Gow et al. ⁽²¹⁾	Pavord et al. ⁽²⁰⁾	Oishi et al. ⁽¹⁹⁾	McDowell et al. ⁽¹⁸⁾
ACQ-5/6	< 1,5 ou ≤ 0,75	N/A	< 1,5	< 1,5
ACT	N/A	> 20	N/A	N/A
VEF ₁	Melhora ≥ 100 mL	N/A	> 80% do previsto	Acima do LIN ou redução ≤ 100 mL em relação ao basal
Uso de CO	Zero	Zero	Zero	Zero
Exacerbações de asma	Zero	Zero	Zero	N/A
Duração	6 meses	1 ano	1 ano	1 ano
Pacientes em remissão	15-23%	41%	31,5%	18%

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; CO: corticosteroide oral; e LIN: limite inferior da normalidade.

Embora haja benefícios em focar a remissão da asma como desfecho clínico, há questões não respondidas e riscos. A ausência de uma definição amplamente acordada já foi discutida, mas também não há informações sobre o tempo de permanência em uso de imunobiológico para asma uma vez alcançada a remissão, nem sobre os riscos de recorrência dos sintomas de asma se o

imunobiológico for suspenso. Além disso, se a remissão se tornar um desfecho clínico amplamente aceito para pacientes em uso de imunobiológicos para asma e um paciente não atingir a remissão enquanto em uso de um determinado imunobiológico, haverá a tentação de tentar outro, e os benefícios disso para os pacientes ainda não foram estudados.

REFERÊNCIAS

- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2023 [cited 2024 Jan 2]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Chung KF, Wenzel S; European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task Force. From the authors: International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1378-1379. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120714>
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1777]. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
- Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0396OC>
- Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse W, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70201-2)
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-190. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>
- Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102-2110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402895>
- Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2082]. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>
- Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
- Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
- Upham JW, James AL. Remission of asthma: The next therapeutic frontier?. *Pharmacol Ther*. 2011;130(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.002>
- Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(3):317-328. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116432>
- Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koëter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax*. 2004;59(11):925-929. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.016246>
- Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB, et al. Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3997-4004. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.041>
- McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300819. <https://doi.org/10.1183/13993003.00819-2023>
- Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y, et al. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma. *J Clin Med*. 2023;12(8):2900. <https://doi.org/10.3390/jcm12082900>
- Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, Domingo C, Price RG, Pullan A, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Front Immunol*. 2023;14:1150162. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150162>
- Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther*. 2022;39(5):2065-2084. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
- Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved?. *Eur Respir J*. 2022;60(5):2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
- Lommatzsch M, Buhl R, Canonica GW, Ribas CD, Nagase H, Brusselle GG, et al. Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *Lancet Respir Med*. Epub online ahead of print. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00415-0)
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse W, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757-765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>



Mais um passo em direção à compreensão do sono em pacientes com pneumonite de hipersensibilidade

Paulo Mateus Madureira Soares Mariano¹, Pedro Rodrigues Genta¹

No número anterior do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Martins et al.⁽¹⁾ compararam pacientes com pneumonite de hipersensibilidade (PH) crônica e controles quanto à prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS), padrões de dessaturação noturna, e distribuição e eficiência do sono. Também foi testada a acurácia de questionários para a detecção de AOS. O estudo incluiu 40 pacientes com diagnóstico de PH crônica e 80 controles cujos resultados espirométricos estavam dentro dos parâmetros de normalidade. A seleção dos pacientes com PH crônica seguiu critérios específicos estabelecidos por Salisbury et al.,⁽²⁾ com controles pareados por sexo, idade e IMC. Parabenizamos os autores pelo estudo, dada a escassez de dados sobre AOS em pacientes com PH crônica.

Estudos anteriores relataram alta prevalência de AOS em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI): uma prevalência de 68-88%.⁽³⁻⁵⁾ Pequenos estudos observacionais mostraram prevalência semelhante de AOS em pacientes com DPI.⁽⁶⁾ A alta prevalência de AOS em pacientes com DPI pode ser explicada pela também alta prevalência de AOS em adultos, especialmente em idosos.⁽⁷⁾ Além disso, a potencial diminuição do volume pulmonar causada pela DPI pode aumentar a colapsabilidade das vias aéreas superiores em virtude da redução da tração traqueal na faringe.⁽⁸⁾ A associação entre DPI e AOS é potencialmente prejudicial; evidências anteriores mostram seu impacto negativo na dessaturação noturna e sobrevida.⁽⁹⁾

O principal achado do estudo de Martins et al.⁽¹⁾ foi que a prevalência de AOS foi semelhante em pacientes com PH crônica e controles pareados. Outro achado relevante foi que os questionários para avaliar a presença de AOS em indivíduos com PH crônica não são precisos. Além disso, o estudo revelou que a qualidade do sono dos pacientes com PH crônica era pior que a dos controles. No entanto, não é possível estimar se o comprometimento da qualidade do sono ocorreu em virtude da doença pulmonar de base ou da AOS. Estudos futuros devem comparar pacientes com PH crônica e controles, incluindo pacientes com e sem AOS para explorar como cada doença pode

contribuir para o comprometimento da qualidade do sono. Os autores também mostraram maior porcentagem de tempo total de sono com SpO₂ abaixo de 90% no grupo com PH crônica do que no grupo controle, o que poderia aumentar a morbidade.

Os autores apontaram várias limitações do estudo. A amostra foi relativamente pequena e os participantes foram recrutados em um único centro, limitação que restringe a generalização dos resultados e sua representação em diferentes contextos clínicos. O estudo também excluiu pacientes em estágios mais avançados de PH crônica, o que pode ter influenciado a prevalência de AOS e a interpretação dos resultados dos testes. Outra limitação foi a ausência de uma descrição detalhada dos resultados espirométricos no grupo controle. Apesar dessas limitações, os achados do estudo de Martins et al.⁽¹⁾ são importantes porque demonstram uma relação complexa e ainda não plenamente compreendida entre DPI, particularmente PH crônica, e AOS. O estudo ressalta a alta prevalência de AOS em pacientes com PH crônica e enfatiza a necessidade de uma investigação mais profunda da qualidade do sono e oxigenação noturna desses pacientes. Além disso, à semelhança de outros estudos, ressalta que os questionários do sono não são capazes de identificar com precisão a presença de AOS nessa população.^(4,10,11) Embora a prevalência seja alta, atualmente não se justifica a avaliação sistemática de pacientes com PH crônica quanto à presença de AOS. Estudos que avaliem o impacto do tratamento da AOS em indivíduos com PH crônica poderão, no futuro, determinar a utilidade do rastreamento sistemático da AOS.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ambos os autores contribuíram igualmente para a redação e revisão do manuscrito e aprovaram a versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Martins RB, Bittencourt LRA, Botelho AB, Resende ACL, Gomes PS, Tufik S, et al. Sleep parameters in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: a case-control study. *J Bras Pneumol.* 2023;49(5):e20230036. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230036>
2. 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>
3. Pihlilä A, Bingöl 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
 7. 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>
 8. Khor YH, Ryerson CJ, Landry SA, Howard ME, Churchward TJ, Edwards BA, et al. Interstitial lung disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101442. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101442>
 9. 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/jcsm.2758>
 10. Duarte RLM, Togeiro SMGP, Palombini LO, Rizzatti FPG, Fagundes SC, Magalhães-da-Silveira FJ, et al. Brazilian Thoracic Association Consensus on Sleep-disordered Breathing. *J Bras Pneumol*. 2022;48(4):e20220106. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220106>
 11. Zhang XL, Dai HP, Zhang H, Gao B, Zhang L, Han T, et al. Obstructive Obstructive Sleep Apnea in Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease and COPD. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(12):1807-1815. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8090>



Malformação arteriovenosa

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Mulher, 37 anos, queixando-se de tosse e febre há três dias. A radiografia de tórax mostrou nódulo na base do pulmão direito. A TC confirmou o achado, mostrando também vasos em relação íntima com o nódulo (Figura 1). O diagnóstico final foi de malformação arteriovenosa.

Nódulo pulmonar é definido como uma opacidade focal arredondada, com menos de 3 cm de diâmetro. Quando maior que 3 cm, é chamado de massa, e quando menor que 1 cm, de pequeno nódulo. Os nódulos podem ser solitários ou múltiplos e podem ter densidade de partes moles, líquido, cálcio, ar (nódulos escavados), gordura ou em padrão de vidro fosco. Nódulo pulmonar solitário é um problema frequente para radiologistas e pneumologistas, pela possibilidade de numerosas etiologias benignas e malignas. A detecção de nódulo pulmonar solitário em exames de imagem sempre é um achado preocupante, pois uma das principais etiologias é o carcinoma broncogênico. A TC tem extrema importância na avaliação dos aspectos morfológicos do nódulo, buscando características que possam sugerir benignidade. Alguns critérios podem sugerir essa benignidade, como estabilidade do nódulo por mais de 2 anos, presença de gordura ou de padrões específicos de calcificação.⁽¹⁾

Malformações arteriovenosas pulmonares (MAVPs) são conexões anormais entre a artéria pulmonar e a veia pulmonar, contornando o leito capilar normal, causando um *shunt* da direita para a esquerda. A maioria das MAVPs está associada à telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber), uma doença autossômica dominante caracterizada por malformações arteriovenosas em múltiplos tecidos e órgãos. As MAVPs podem ser divididas em tipo simples ou complexo de acordo com o número de artérias pulmonares nutridoras. Quanto aos sintomas, podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas de dispneia secundária a hipoxemia, sequelas de embolização paradoxal ou ruptura. A epistaxe é o sintoma mais comum, observado na quase totalidade dos adultos com telangiectasia hemorrágica hereditária. A TC é considerada o método de escolha para o diagnóstico. O aspecto clássico da doença é o de um nódulo periférico bem definido, que pode ser arredondado ou multilobulado. São identificadas a artéria que alimenta o nódulo e uma ou mais veias de drenagem, que são tipicamente mais calibrosas que as artérias nutridoras. A projeção de intensidade máxima e as reconstruções tridimensionais ajudam a definir a complexa anatomia vascular das lesões.^(2,3)

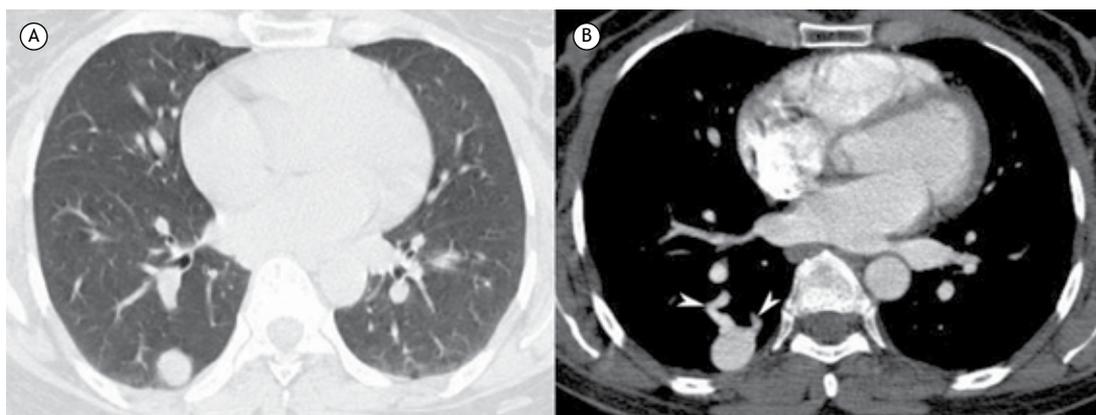


Figura 1. TC do tórax com janelas para pulmão (em A) e mediastino (em B) mostrando nódulo de contornos bem definidos no lobo inferior direito. Em B, após a administração de meio de contraste, observa-se a presença de duas imagens vasculares (cabeças de seta) em íntima relação com o nódulo, que correspondem à artéria nutridora e à veia de drenagem.

REFERÊNCIAS

1. Webb WR, Muller NL, Naidich DP, editors. High-resolution CT of the lung. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Kaufman CS, McDonald J, Balch H, Whitehead K. Pulmonary Arteriovenous Malformations: What the Interventional Radiologist Should Know. *Semin Intervent Radiol.* 2022;39(3):261-270. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1751260>
3. Lee HN, Hyun D. Pulmonary Arteriovenous Malformation and Its Vascular Mimickers. *Korean J Radiol.* 2022;23(2):202-217. <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0417>

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



Ensaio clínico randomizado: vantagens e armadilhas no estudo da causalidade

Diego Caruso^{1,2}, Juliana C Ferreira^{2,3}

CENÁRIO PRÁTICO

Uma empresa farmacêutica desenvolveu um novo medicamento para melhorar o controle da asma e solicita a uma respeitada equipe de pesquisadores que elabore um estudo para comparar a "melhoralina" (novo medicamento) com a "normalralina" (tratamento padrão). Os pesquisadores acreditam que o melhor desenho deve ser um ensaio clínico randomizado (ECR) comparando os dois medicamentos e medindo a melhora do VEF₁ após três meses de tratamento como desfecho principal. Porém, estão preocupados com os custos, o comprometimento de tempo e a necessidade de uma equipe organizada para minimizar as perdas de seguimento, bem como com a logística para mensurar o desfecho primário. Eles se perguntam quais são os prós e os contras de se realizar um ECR neste caso.

Na pesquisa clínica e epidemiológica, os estudos analíticos visam avaliar a potencial associação causa-efeito entre uma intervenção e um desfecho para garantir que a causalidade seja a melhor explicação possível entre todas as opções disponíveis.

Para estabelecer causalidade, a pergunta de estudo que gostaríamos de responder é: qual seria o desfecho se os pacientes recebessem uma intervenção experimental (cenário factual) em comparação com o que teria acontecido se os mesmos pacientes tivessem recebido um tratamento controle, no mesmo momento de suas vidas, em condições idênticas (cenário contrafactual)? Como não podemos testar isso na vida real, o melhor substituto é selecionar aleatoriamente pacientes "semelhantes" para receber a intervenção ou o controle e comparar os desfechos. O desfecho do grupo controle é o cenário contrafactual.⁽¹⁾ Embora não seja perfeito, esse modelo serviu como conceito central inspirando o início de experimentos randomizados e sua inferência estatística por Ronald Fisher por volta dos anos 1920.

VANTAGENS DOS ECR

O ECR é um desenho de estudo robusto porque os participantes são designados aleatoriamente para receber a intervenção ou o controle, o que garante que tanto os potenciais fatores de confusão conhecidos quanto os desconhecidos sejam equilibrados no momento da randomização nos dois (ou mais) grupos de estudo. Este processo é realizado em duas etapas. Primeiro, a geração de uma lista aleatória; segundo, o cegamento da alocação, que é um procedimento para evitar que os pesquisadores saibam a qual grupo o próximo paciente

será sorteado. Existem algumas maneiras de se fazer isso, como usar envelopes opacos lacrados ou usar sistemas digitais de resposta automática acessados por telefone ou pela internet.

Qualquer tentativa de manipular o processo perturba o equilíbrio que tentamos alcançar. Outra vantagem dos ECR é que a medição das variáveis durante o estudo é prospectiva e garante que todos os participantes tenham medições feitas da mesma maneira ao longo do estudo, evitando viés de informação, minimizando dados faltantes e aumentando a validade interna.

O cegamento, quando possível, é outra vantagem dos ECR. Os participantes, os pesquisadores que acompanham os pacientes durante o estudo, os pesquisadores responsáveis por definir se os participantes vivenciaram ou não o desfecho e/ou o estatístico que analisa os dados podem ser impedidos de saber o grupo a que cada participante havia sido sorteado para minimizar vieses.

A realização de um ECR requer muito preparo, com um protocolo de estudo cuidadosamente elaborado, um manual de procedimentos (por exemplo, instruções específicas para realizar a espirometria), uma equipe e um líder experiente. Isso consome tempo e dinheiro; portanto, um cronograma e um orçamento realistas são essenciais.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES E ARMADILHAS

Os participantes de um ECR não são selecionados aleatoriamente na população de interesse. Eles geralmente são encaminhados por seus médicos ou são autorreferidos por meio de anúncios ou recomendações de outros pacientes, o que pode afetar a generalização. Além disso, as maravilhas da randomização estão no cerne dos ECR, mas como qualquer órgão vital, pode ser afetado por certas condições:

- Cruzamento: pacientes que são designados para um dos braços do estudo, mas, por motivos inesperados, recebem o tratamento do outro braço do estudo. Por exemplo, os participantes designados para o grupo intervenção obtêm inaladores contendo "normalralina" em uma farmácia.
- Falta de adesão: alguns participantes podem não aderir ao tratamento designado. No nosso exemplo, um paciente pode decidir parar de usar os seus inaladores para asma. Se essa proporção for elevada, ou se ocorrer com mais frequência num braço do que no outro, torna-se um potencial viés.

1. Hospital Dr. César Milstein, Buenos Aires, Argentina.

2. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.

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

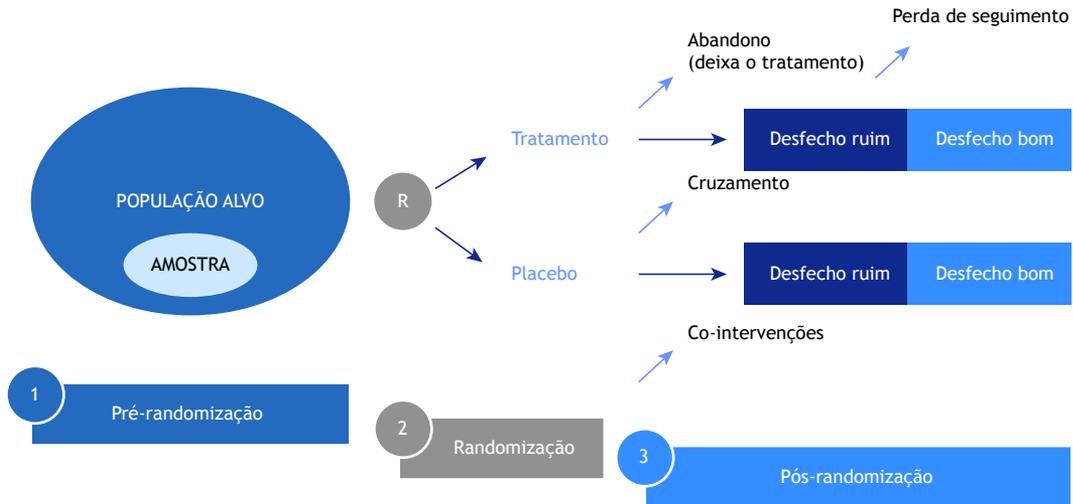


Figura 1. Estrutura e potenciais armadilhas em ensaios clínicos randomizados. Perda de seguimento, abandono, co-intervenções e cruzamento podem ocorrer em qualquer dos braços do estudo. R: randomização.

- Perda de seguimento: se um participante abandona o estudo e não pode ser contatado, não é possível determinar se ele experimentou ou não o desfecho do estudo, afetando a interpretação dos resultados.⁽²⁾
- Co-intervenções: quando os participantes recebem outras intervenções além da intervenção principal, pode ser difícil saber se devemos atribuir o benefício à intervenção do estudo ou à co-intervenção. No nosso exemplo, a adição

de corticosteróides para conseguir o controle da asma é uma co-intervenção.

Os investigadores decidiram realizar um ECR para testar se a "melhoralina" é superior ao cuidado habitual para tratar a asma, porque o ECR é o desenho mais robusto para determinar a causalidade se todas as premissas forem cumpridas. Para obter resultados válidos, o estudo precisará de planejamento cuidadoso, tempo, recursos e uma equipe dedicada.

REFERÊNCIAS

1. Höfler M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:28. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-28>
2. Bell ML, Kenward MG, Fairclough DL, Horton NJ. Differential dropout and bias in randomised controlled trials: when it matters and when it may not. *BMJ.* 2013;346:e8668. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8668>



O papel do laboratório de função pulmonar na investigação da disfunção diafragmática

Leticia Zumpano Cardenas¹, Pauliane Vieira Santana^{2,3},
André Luís Pereira de Albuquerque³

VISÃO GERAL

Uma mulher de 33 anos, previamente saudável, foi submetida a segmentectomia do lobo superior esquerdo para ressecção de um tumor mesenquimal mediastinal maligno. A cirurgia foi complicada por uma lesão da artéria subclávia; a hemostasia foi alcançada por meio da abertura do pericárdio. O pós-operatório transcorreu sem intercorrências, e a paciente recebeu alta da UTI. No entanto, ela foi readmitida na UTI no 5º dia do pós-operatório em virtude de insuficiência respiratória, tratada por meio de ventilação não invasiva (VNI) contínua. A avaliação complementar descartou congestão pulmonar, infecção e tromboembolismo. A radiografia de tórax revelou elevação do hemidiafragma esquerdo, o que levantou a suspeita de disfunção diafragmática (DD). Essa suspeita foi corroborada por extensas avaliações complementares,^(1,2) que incluíram o seguinte:

1. Os testes de função pulmonar (TFP) revelaram um padrão restritivo (queda considerável da CVF e do VEF₁). Infelizmente, os TFP não foram realizados na posição supina.
2. Redução da força muscular inspiratória em testes volitivos (redução da P_{Imáx} e da pressão inspiratória nasal durante a fungada) e não volitivos (redução significativa da pressão transdiafragmática de contração esquerda, porém apenas ligeira da pressão transdiafragmática de contração direita), além de queda paradoxal da pressão gástrica durante a inspiração.
3. Aumento do recrutamento de músculos inspiratórios extradiafragmáticos (escaleno e esternocleidomastoideo) na eletromiografia de superfície.
4. Assincronia toracoabdominal (ângulo de fase de 180° indicando padrão paradoxal) na pletismografia respiratória por indutância.

A ultrassonografia do diafragma (USD) confirmou a suspeita de DD. A USD mostrou redução acentuada da mobilidade do hemidiafragma esquerdo (durante a respiração tranquila e a respiração profunda), além de movimento paradoxal durante a fungada voluntária (*sniffing*). No entanto, o hemidiafragma esquerdo estava fino (espessura reduzida), com espessamento inspiratório reduzido. O hemidiafragma direito apresentava movimentos respiratórios profundos levemente reduzidos, embora sua espessura e espessamento permanecessem inalterados.⁽³⁾

RESUMO DO CASO

Nossa paciente apresentou DD causada por lesão traumática bilateral do nervo frênico durante a cirurgia cardíaca aberta, com DD mais grave no lado esquerdo.

A dispneia foi aliviada pela VNI e pode ser explicada pela DD bilateral, uma vez que a DD unilateral pode ser assintomática. O fato de a paciente ter sido progressivamente desmamada da VNI sugere que houve recuperação da função do diafragma.

Há relatos de disfunção do nervo frênico na cirurgia cardíaca aberta, por hipotermia (resfriamento cardíaco tóxico), estiramento mecânico do nervo frênico pelo afastador externo ou ambos. A paralisia do nervo frênico é uma complicação incomum após a cirurgia cardíaca; ela geralmente afeta apenas o nervo frênico esquerdo e resolve completamente em quase todos os casos.⁽⁴⁾

MENSAGENS CLÍNICAS

A DD permanece subdiagnosticada em virtude de sua apresentação inespecífica e da dificuldade em diagnosticá-la. Quando houver suspeita de DD, exames complementares podem ser solicitados para confirmar ou descartar o diagnóstico.⁽²⁾

Dispneia inexplicável (particularmente ortopneia), diafragma elevado em exames de imagem, padrão restritivo em TFP e P_{Imáx} reduzida podem levantar a suspeita de DD. Os testes diagnósticos de DD incluem eletromiografia de superfície, pletismografia respiratória por indutância e medição da pressão transdiafragmática durante a estimulação magnética bilateral do nervo frênico (*twitch*, isto é, contração muscular); entretanto, esses testes raramente estão disponíveis, e a medição da pressão transdiafragmática durante a contração muscular tem a desvantagem adicional de ser um teste invasivo.⁽²⁾ A USD, por outro lado, tem muitas vantagens, incluindo sua disponibilidade, sua reprodutibilidade e o fato de ser um teste não invasivo.⁽⁵⁾

Os seguintes achados da USD podem ajudar a confirmar o diagnóstico de DD, sugerindo a presença de paralisia diafragmática⁽⁵⁾:

- mobilidade ausente durante a respiração tranquila e a profunda, além de mobilidade ausente ou movimento paradoxal durante a fungada voluntária
- espessura reduzida do diafragma (diafragma fino e atrófico), além de ausência de espessamento inspiratório do diafragma
- A espessura normal do diafragma na presença de espessamento reduzido sugere a presença de paralisia diafragmática aguda ou subaguda.

Os seguintes achados da USD são diagnósticos de fraqueza do diafragma:

1. Departamento de Fisioterapia, AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

3. Serviço de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

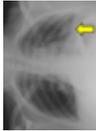
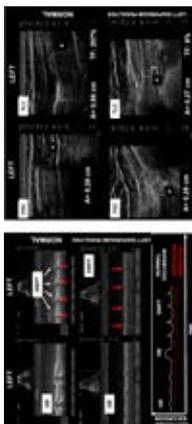
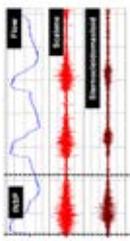
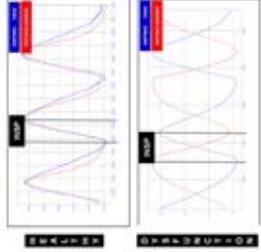
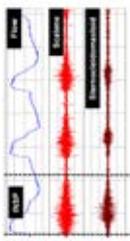
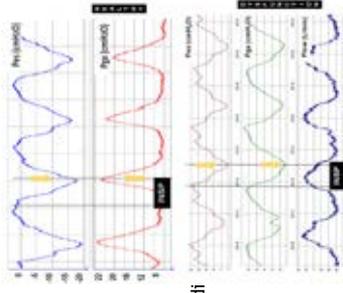
INVESTIGAÇÃO DE ROTINA		TESTES COMPLEMENTARES		
Suspeita clínica: dispneia inexplicável (particularmente ortopneia)	Testes complementares	Principais achados	Limitações	
Radiografia de tórax achado incidental: hemidiafragma elevado DDU		DDB	1. Baixa sensibilidade no acometimento precoce dos músculos respiratórios 2. Resultados falsos-negativos e falsos-positivos	
	TFP 1. Padrão restritivo 2. Posição supina ↑ do padrão restritivo	DDU = leve ↓ da CPT DDB = grave ↓ da CPT (70-79 %pred) Posição supina DDU: ↓ da CV 10-30% DDB: ↓ da CV > 30%	1. A posição supina pode não ser tolerada 2. Não podem ser realizados à beira do leito 3. Dependem do esforço do paciente 4. Baixa sensibilidade no acometimento precoce dos músculos respiratórios	1. Restrita à pesquisa do AF (na faixa da normalidade) 2. Grande variabilidade 3. Insensível no acometimento precoce dos músculos respiratórios
PImáx e SNIP	↓ da PImáx e ↓ da SNIP	↓↓↓ da PImáx e SNIP	1. Subestimação da força por falta de cooperação ou dor 2. A força inspiratória global é avaliada em vez da Pdi	1. Contaminação do sinal (ruído, artefatos e diafonia) 2. Valores de referência não disponíveis 3. A amplitude máxima (para normalização) pode ser submáxima 4. Restrita à pesquisa
USD		DD crônica - ↓ da espessura do diafragma E - ausência de espessamento DD aguda/subaguda - espessura normal do diafragma, MMS - ↓ do espessamento inspiratório do diafragma (FE)	1. Os valores de referência variam - de acordo com o sexo corporal 2. Pode ser difícil de visualizar o hemidiafragma esquerdo	↑ do recrutamento de músculos inspiratórios acessórios 
		DD crônica - ↓ da espessura do diafragma E - ausência de espessamento DD aguda/subaguda - espessura normal do diafragma, MMS - ↓ do espessamento inspiratório do diafragma (FE)	1. Invasivas 2. Desconfortáveis 3. Demoradas 4. Desafios técnicos 5. Restritas à pesquisa	Testes complementares  PRI pode mostrar ATA (ATA = AF > 20°)
		DD crônica - ↓ da espessura do diafragma E - ausência de espessamento DD aguda/subaguda - espessura normal do diafragma, MMS - ↓ do espessamento inspiratório do diafragma (FE)	1. Contaminação do sinal (ruído, artefatos e diafonia) 2. Valores de referência não disponíveis 3. A amplitude máxima (para normalização) pode ser submáxima 4. Restrita à pesquisa	EMGs 
		DD crônica - ↓ da espessura do diafragma E - ausência de espessamento DD aguda/subaguda - espessura normal do diafragma, MMS - ↓ do espessamento inspiratório do diafragma (FE)	1. Contaminação do sinal (ruído, artefatos e diafonia) 2. Valores de referência não disponíveis 3. A amplitude máxima (para normalização) pode ser submáxima 4. Restrita à pesquisa	Pdi e TwPdi 

Figura 1. Fluxograma de investigação da disfunção diafragmática (DD). DDU: DD unilateral; DDB: DD bilateral; TFP: testes de função pulmonar; SNIP: *sniff nasal inspiratory pressure* (pressão inspiratória nasal durante a fúngada); USD: ultrassonografia do diafragma; RT: respiração tranquila; RP: respiração profunda; FE: fração de espessamento; PRI: pletismografia respiratória por indução; TAA: assincronia toracoabdominal; AF: ângulo de fase; EMGs: eletromiografia de superfície; Pdi: pressão transdiafragmática; e TwPdi: pressão transdiafragmática durante a estimulação magnética bilateral do nervo frênico (*twitch*, isto é, contração muscular).

- redução da mobilidade e espessura do diafragma, além de redução do espessamento inspiratório do diafragma (abaixo do limite inferior da normalidade em indivíduos saudáveis, levando-se em conta o sexo e a posição do corpo)

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este estudo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):110-123. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004474>
2. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Resp J.* 2019;53(6):1801214. <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>
3. Caleffi-Pereira M, Pletsch-Assunção R, Cardenas LZ, Santana PV, Ferreira JG, Iamonti VC, et al. Unilateral diaphragm paralysis: a dysfunction restricted not just to one hemidiaphragm. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0698-1>
4. Aguirre VJ, Sinha P, Zimmet A, Lee GA, Kwa L, Rosenfeldt F. Phrenic nerve injury during cardiac surgery: mechanisms, management and prevention. *Heart Lung Circ.* 2013;22(11):895-902. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.06.010>
5. Santana PV, Cardenas LZ, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20200064. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200064>



Diagnóstico e tratamento da asma na infância: uma visão geral das diretrizes

Laissa Harumi Furukawa¹, Laura de Castro e Garcia¹, Marina Puerari Pieta¹, Miguel Ângelo de Castro¹, Leonardo Araújo Pinto^{1,2}, Paulo M Pitrez³

A asma é a doença respiratória crônica mais comum na infância em todo o mundo, com aproximadamente 15% das crianças e jovens afetados.⁽¹⁾ Esta revisão fornece um resumo conciso do diagnóstico e manejo da asma pediátrica, beneficiando os profissionais de saúde em diversos locais de saúde infantil.

DIAGNOSTICANDO ASMA EM CRIANÇAS

Na prática, o diagnóstico de asma deve ser estabelecido considerando padrões de sintomas característicos. A asma se distingue por sintomas flutuantes, que podem incluir sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse. Também é caracterizada pela limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Tanto os sintomas quanto a gravidade geralmente mudam com o tempo.⁽¹⁾ As variações são frequentemente desencadeadas por fatores como exercícios, aeroalérgenos e principalmente por infecções respiratórias virais, que podem causar exacerbações episódicas que podem ser graves ou até mesmo fatais.⁽¹⁾ Outros fatores que indicam o diagnóstico de asma são os sintomas respiratórios que pioram à noite ou ao acordar.⁽²⁾ Além da apresentação clínica característica, os pacientes com asma geralmente apresentam história pessoal de dermatite atópica ou rinite alérgica e/ou história familiar de doenças alérgicas.

O diagnóstico é estabelecido pela identificação do padrão clínico de sintomas respiratórios associados à limitação variável do fluxo aéreo expiratório, confirmada por meio da espirometria, mostrando redução do VEF₁ e/ou da relação VEF₁/CVF (< 0,9 em crianças), e variabilidade excessiva na função pulmonar, geralmente demonstrada por responsividade positiva ao broncodilatador (aumento do VEF₁ em relação ao valor basal em > 12% dos valores previstos).⁽²⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os diagnósticos diferenciais mais comuns e seus sintomas distintivos da asma em crianças são os seguintes: fibrose cística⁽³⁾ (hipocratismo digital, história familiar de fibrose cística, sintomas gastrointestinais); discinesia ciliar primária (sintomas presentes desde o nascimento, tosse persistente, sintomas nasais crônicos); bronquiectasias^(4,5) (tosse produtiva persistente, hipocratismo digital); anormalidade estrutural⁽⁵⁾ (sem variação na sibilância); e disfunção das cordas vocais⁽⁵⁾ (estridor, ruído respiratório induzido por exercício).

MANEJO DE EXACERBAÇÕES GRAVES

As exacerbações graves representam uma piora aguda ou subaguda dos sintomas e da função pulmonar em relação ao estado habitual do paciente ou, em alguns casos, um paciente pode apresentá-los pela primeira vez durante uma exacerbação. O objetivo do manejo é aliviar rapidamente a obstrução do fluxo aéreo brônquico e a hipoxemia, abordar a fisiopatologia inflamatória subjacente e prevenir recaídas. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos em todos os ambientes de PS⁽¹⁾:

- Avaliar a gravidade da exacerbação com base na dispneia, frequência respiratória e saturação de oxigênio; iniciar tratamento com *short-acting* β_2 agonist (SABA, β_2 -agonista de curta duração) e oxigenoterapia; e aderir a medidas de controle de infecção.⁽¹⁾
- Administrar SABA repetidamente; para a maioria dos pacientes, por inalador dosimetrado pressurizado com espaçador. O paciente deve ser monitorado quanto à resposta clínica e saturação de oxigênio após 1 h.
- Prescrever corticosteroides sistêmicos em exacerbações graves. Sulfato de magnésio intravenoso deve ser considerado para pacientes com exacerbações graves que não respondam ao tratamento inicial.⁽¹⁾
- Se houver sinais de exacerbação grave ou se o paciente apresentar sonolência, confusão ou tórax silente, transfira-o imediatamente para cuidados agudos ou UTI. Durante o transporte, utilizar SABA inalatório e brometo de ipratrópio, oxigenoterapia e corticoide sistêmico.⁽¹⁾

As evidências não indicam o uso rotineiro de antibióticos no tratamento de exacerbações agudas da asma, a menos que haja evidência de infecção pulmonar bacteriana (por exemplo, febre alta e persistente ou evidência radiológica de pneumonia bacteriana).⁽¹⁾ Da mesma forma, a radiografia de tórax de rotina não é recomendada, a menos que haja sinais físicos sugestivos de pneumotórax, pneumonia bacteriana ou inalação de corpo estranho.⁽³⁾

TERAPIAS DE MANUTENÇÃO

Os principais objetivos da terapia de manutenção são controlar os sintomas diários a fim de minimizar o risco de exacerbações e melhorar a função pulmonar. A avaliação destas questões deve ser feita de forma objetiva e periódica, utilizando ferramentas clínicas como o questionário de controle da asma da GINA ou o teste de controle da asma, que avalia retrospectivamente o controle da asma no prazo de quatro semanas, a cada consulta clínica, assim como testes de função pulmonar uma ou

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

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

3. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Idade	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
<6 anos	Considerar dose baixa de CI de forma intermitente ou diária	Dose baixa de CI diária	Dose baixa “duplicada” de CI	Continuar o uso de medicação controle e encaminhar para a avaliação de especialista.	
6-11 anos	Dose baixa de CI sempre que SABA for utilizado	Dose baixa de CI diária	Dose baixa de CI + LABA ou dose média de CI ou dose muito baixa de CI + formoterol	Dose média de CI + LABA ou baixa dose de CI + formoterol; encaminhar para especialista	Encaminhar para fenotipagem e/ou dose maior de CI + LABA com/sem terapia adicional (p.ex. anti-IgE, anti-IL4Ra, anti-IL-5)
>12 anos		Baixa dose de CI + formoterol somente quando necessário	Dose baixa de CI + formoterol como manutenção	Dose média de CI + formoterol como manutenção	Terapia adicional com LAMA, encaminhar para fenotipagem. Considerar dose alta de CI + LABA como manutenção com/sem anti-IgE, anti-IL4Ra, anti-IL-5
Manejo das exacerbações (crianças e adultos)	Salbutamol inalatório é o broncodilatador usual para o manejo da asma aguda e exacerbações leves ou médias. O uso de SABA inalatório (4-10 jatos a cada 20 min na primeira hora) ajuda a reverter rapidamente a limitação ao fluxo aéreo. Após a primeira hora, a dose necessária de SABA varia de 4-10 jatos a cada 3-4 h até 6-10 jatos a cada 1-2 h ou mais frequentemente.				

Figura 1. Quadro resumido do tratamento de manutenção da asma, separado por idade e etapas, seguido de resumo do manejo das exacerbações. CI: corticoide inalatório; SABA: β_2 -agonista de curta duração; LABA: β_2 -agonista de longa duração; e LAMA: antagonista muscarínico de longa duração. Baseado em Carvalho-Pinto et al.⁽⁷⁾

duas vezes ao ano.^(6,7) As terapias de manutenção seguem recomendações nacionais e internacionais baseadas em etapas (Figura 1) como segue:

- Para crianças com 6 anos ou menos, aquelas que não apresentam sintomas frequentes de asma que justifiquem o uso de medicação controle diariamente em geral estão na etapa 1. A partir da etapa 2, recomenda-se o uso de corticosteroides inalatórios (CI), e a dose de CI aumenta à medida que as etapas avançam. A partir da etapa 4, torna-se necessária uma avaliação especializada.⁽¹⁾
- Para crianças de 6 a 11 anos, o tratamento preferido na etapa 1 consiste no uso intermitente de CI em baixas doses sempre que SABA for administrado. Na etapa 2, o paciente necessita de doses baixas de CI diariamente. Na etapa 3, o tratamento preferido é CI em dose baixa + *long-acting* β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração), com CI em doses médias como terapia alternativa. Na etapa 4, doses médias de CI + LABA é a escolha preferida, seguida de encaminhamento para um especialista. Além disso, um *long-acting muscarinic antagonist* (LAMA, antagonista muscarínico de longa duração) pode ser usado como terapia complementar para pacientes na etapa 4. Na etapa 5, o paciente necessita de doses mais altas de CI + LABA ou de um terceiro medicamento complementar, exigindo a avaliação de um especialista. Produtos biológicos como anti-IgE (omalizumabe), anti-IL4R (dupilumabe) e anti-IL-5 (mepolizumabe) podem ser usados em pacientes com asma grave.
- Para pacientes com 12 anos ou mais, o tratamento preferido nas etapas 1 e 2 consiste no uso intermitente de CI em doses baixas +

formoterol, conforme necessário. Na etapa 3, a manutenção em doses baixas de CI + formoterol diariamente é a escolha preferida. Na etapa 4, doses médias de CI + formoterol é o tratamento preferencial. Na etapa 5, complementar a terapia com LAMA e encaminhar o paciente para avaliação do fenótipo clínico, considerando doses de manutenção altas de CI + LABA com ou sem anti-IgE, anti-IL4R, anti-IL-5 e anti-TLSP (tezepelumabe).⁽¹⁾ Corticosteroides orais em doses baixas podem ser considerados em pacientes com difícil acesso a produtos biológicos, assim como o uso de macrolídeos para pacientes com fenótipos T2 baixos.

Ao considerar a suspensão ou a diminuição do tratamento, é aconselhável fazê-lo quando os sintomas da asma e a função pulmonar permanecerem estáveis por pelo menos três meses.⁽¹⁾ Além disso, a educação dos pacientes é um dos pilares do tratamento da asma, envolvendo o uso correto de medicamentos inalatórios, adesão ao tratamento, reconhecimento de sinais de alerta e modificações no estilo de vida. É fundamental fornecer treinamento sobre a técnica inalatória ao paciente e a seus familiares, e a técnica deve ser revisada em todas as consultas médicas.⁽³⁾

APOIO FINANCEIRO

Leonardo A. Pinto recebe Bolsa de Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Bolsa n. 309074/2022-3).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

LHF, LG, MPP e MAC contribuíram na revisão da literatura e redação do manuscrito. PMP e LAP

contribuíram na redação, revisão e edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2023 [cited 2024 Feb 01]. 2023 GINA Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
2. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(1):20-34. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.10.004>
3. 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>
4. National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. London: the Institute; c2023 [cited 2024 Feb 01]. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (2023 update).
5. Ullmann N, Mirra V, Di Marco A, Pavone M, Porcaro F, Negro V, et al. Asthma: Differential Diagnosis and Comorbidities. *Front Pediatr*. 2018;6:276. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00276>
6. Zar HJ, Ferkol TW. The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):430-434. <https://doi.org/10.1002/ppul.23030>
7. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e202102732021>



Prescrição excessiva de β_2 -agonistas de curta duração: reflexões a partir do estudo SABINA no Brasil

Martti Anton Antila¹, Adelmir Souza-Machado^{2,4}, Marcelo Gervilla Gregório³,
Álvaro A Cruz^{4,5}, Luciene Angelini⁶, Maarten J H I Beekman⁷,
Gilmar Alves Zonzin⁸, Marcelo Fouad Rabahi⁹

1. Clínica de Alergia Martti Antila, Sorocaba (SP) Brasil.
2. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
3. Clínica RespSono, São Bernardo do Campo (SP) Brasil.
4. Fundação ProAR, Brasil.
5. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
6. AstraZeneca, São Paulo (SP) Brasil.
7. AstraZeneca, The Hague, the Netherlands.
8. Centro Médico Santa Maria, Barra Mansa (RJ) Brasil.
9. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 30 março 2023.

Aprovado: 28 novembro 2023.

O estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil foi realizado em cinco locais em diferentes regiões do país: Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os padrões de prescrição de *short-acting* β_2 agonists (SABAs, β_2 -agonistas de curta duração) e outros medicamentos para asma em pacientes tratados por especialistas e participantes do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal observacional realizado em cinco locais em diferentes regiões do Brasil. Os desfechos primários foram registrar as prescrições de SABAs e obter dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica na farmácia.

Resultados: Foram analisados dados a respeito de 218 pacientes com asma. Dos 218 pacientes, 80,3% receberam prescrição de SABA além da terapia de manutenção, com uma média de 11,2 frascos de SABA nos 12 meses anteriores. Destes, 71,4% receberam prescrição de ≥ 3 frascos e 42,2% receberam prescrição de ≥ 10 frascos. Nenhum dos pacientes recebeu prescrição de monoterapia com SABA. Do total de pacientes, 14,2% relataram que compraram SABAs sem receita médica na farmácia. Destes, 48,4% compraram ≥ 3 frascos de SABA. Foram prescritas doses fixas combinadas de corticosteroide inalatório e β_2 -agonista de longa duração para 95,0% dos pacientes. No ano anterior à visita do estudo, 45,0% dos pacientes receberam pelo menos um ciclo de tratamento de curta duração com corticosteroide oral. A asma estava bem controlada em 43,1% dos pacientes, parcialmente controlada em 34,9% e não controlada em 22,0%. Os pacientes relataram uma média de 1,1 exacerbações graves da asma, sendo que 49,1% apresentaram uma ou mais exacerbações graves. **Conclusões:** A prescrição excessiva e a compra de SABAs sem receita médica são comuns no Brasil e possivelmente levam à necessidade de uso de corticosteroides orais. A comunidade de profissionais de saúde deve colaborar para implantar recomendações baseadas em evidências e promover a educação em saúde para melhorar o manejo da asma no Brasil.

Descritores: Asma; Brasil; Broncodilatadores; Prescrições.

INTRODUÇÃO

No Brasil, existem aproximadamente 20 milhões de pacientes com asma.⁽¹⁾ Em um estudo no qual foram avaliados dados provenientes da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar, realizada em 2012 no Brasil, relatou-se que 23,2% dos adolescentes apresentavam sintomas de asma, e 12,4% tinham diagnóstico prévio da doença.⁽²⁾ Apesar das melhorias no diagnóstico e manejo da asma, da elaboração de novos agentes e alvos terapêuticos e da atualização das diretrizes internacionais de asma, uma grande proporção de pacientes no Brasil ainda apresenta doença mal controlada.⁽³⁾ De fato, as taxas de mortalidade da asma estão aumentando: dados provenientes de um banco de dados nacional mostram que 2.488 pacientes morreram de asma no Brasil em 2021, o que equivale a 7 óbitos por dia; além disso, houve mais de 120 mil internações hospitalares por asma naquele ano.⁽⁴⁾

Desde 2019, após a mais significativa mudança no manejo da asma em três décadas,^(5,6) a GINA recomendou que não se usassem *short-acting* β_2 agonists (SABAs,

β_2 -agonistas de curta duração) sem o uso concomitante de corticosteroides inalatórios (CI) em pacientes com asma com idade ≥ 12 anos.⁽⁷⁾ Em vez disso, com base em evidências clínicas provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados^(8,9) e estudos do mundo real,^(10,11) a GINA agora recomenda uma combinação de doses baixas de CI e o *long-acting* β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração) formoterol conforme necessário para o alívio dos sintomas em adultos e adolescentes com asma leve e para aqueles com asma moderada a grave em terapia de manutenção com CI + formoterol.⁽⁷⁾ Além disso, em 2020, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) também recomendou, por questões de segurança, que não se usasse a monoterapia com SABA para o tratamento da asma.⁽¹²⁾ Essa decisão baseou-se no acúmulo de evidências de que a monoterapia com SABA aumenta o risco de doença não controlada e de exacerbações graves da asma; o acréscimo de CI reduz esse risco.^(8,13)

Não há no momento dados suficientes a respeito dos padrões e tendências de prescrições de medicamentos

Endereço para correspondência:

Luciene Angelini. Rodovia Raposo Tavares, km 26,9, CEP 06707-000, Cotia, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3737-1200. E-mail: luciene.angelini@astrazeneca.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA (CNPJ n. 60.318.797/0001-00).

para asma. Em particular, não há dados suficientes a respeito da prevalência do uso excessivo de SABAs (cuja definição é o uso de ≥ 3 frascos/ano) no manejo da asma na América Latina. Assim, o programa *SABA use IN Asthma* (SABINA) foi elaborado para determinar a magnitude do uso de SABAs globalmente e seu impacto nos desfechos clínicos da asma por meio de uma análise de dados do mundo real de estudos observacionais grandes e harmonizados. Como parte do programa, o SABINA III, um estudo transversal observacional multicêntrico, foi realizado com 8.351 pacientes de 24 países em cinco continentes para descrever os padrões de prescrição de terapias orais para asma, com foco particular nas prescrições de SABAs, bem como para avaliar a compra de SABAs sem receita médica.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ O presente estudo relata resultados de uma subanálise de pacientes que participaram do estudo SABINA III no Brasil⁽¹⁴⁾ e que foram tratados por diferentes especialistas, com o objetivo de destacar as práticas atuais de manejo da asma no Brasil.

MÉTODOS

Já foi publicada uma descrição completa dos métodos do estudo SABINA III.⁽¹⁴⁾ Resumidamente, o SABINA Brasil foi um estudo transversal observacional realizado em cinco locais em diferentes regiões do país (Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) em serviços públicos e privados. Todos os pacientes foram avaliados por especialistas. O recrutamento ocorreu de março de 2019 a janeiro de 2020. Relatamos aqui dados agregados específicos por país. Os desfechos primários foram registrar as prescrições de SABAs nos 12 meses anteriores à visita do estudo e obter dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica na farmácia. Dados pré-especificados a respeito do histórico de exacerbações da asma e comorbidades, bem como informações a respeito dos medicamentos prescritos para o tratamento da asma foram extraídos, por profissionais de saúde, de prontuários médicos existentes e então cotejados e incluídos em um formulário eletrônico de relato de caso (e-FRC) durante uma única visita a cada local do estudo. Além disso, durante a visita, o controle dos sintomas da asma foi avaliado e dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica foram obtidos diretamente dos pacientes (com base no que se lembravam) e incluídos no e-FRC pelo investigador.

Em cada local, estavam aptos para a inclusão no estudo os pacientes com idade ≥ 12 anos que preenchessem os seguintes critérios: (i) diagnóstico médico de asma documentado em prontuário médico; (ii) ≥ 3 consultas anteriores com o mesmo profissional de saúde ou no mesmo consultório; (iii) prontuário médico com dados referentes a ≥ 12 meses antes da visita do estudo. Foram excluídos os pacientes com outras doenças respiratórias crônicas, tais como DPOC, ou com doença respiratória aguda.

As prescrições de SABAs nos 12 meses anteriores à visita do estudo foram categorizadas em 0, 1-2, 3-5, 6-9, 10-12 e ≥ 13 frascos; a definição de prescrição

excessiva foi a prescrição de ≥ 3 frascos de SABA/ano.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ As prescrições de CI nos 12 meses anteriores foram categorizadas de acordo com a dose média diária prescrita (baixa, média ou alta).⁽¹⁹⁾ Outras variáveis foram características sociodemográficas, classificação da gravidade da asma pelo investigador (com base na avaliação clínica e orientada pelas etapas de tratamento da GINA 2017: etapas 1-2, asma leve; etapas 3-5, asma moderada a grave),⁽¹⁹⁾ duração da asma e tratamentos prescritos para a asma, incluindo monoterapia com SABA; SABA além da terapia de manutenção; CI; doses fixas combinadas de CI + LABAs; *burst* de corticosteroide oral (CO), cuja definição foi um ciclo curto de tratamento com corticosteroide intravenoso ou CO durante 3-10 dias, ou uma dose única de corticosteroide intramuscular para tratar uma exacerbação; e tratamento prolongado com CO (cuja definição foi qualquer tratamento com CO durante > 10 dias) e antibióticos. Também foram registrados dados a respeito da compra de SABAs sem receita médica na farmácia.

Foram avaliados os seguintes desfechos de saúde relacionados à asma: controle dos sintomas da asma no momento da visita do estudo (em conformidade com a definição da GINA 2017)⁽¹⁹⁾ e número de exacerbações graves da asma 12 meses antes da visita; a definição de exacerbação grave da asma foi uma piora dos sintomas da asma que tenha resultado em hospitalização, visita ao pronto-socorro ou necessidade de *burst* de CO, em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.⁽²⁰⁾

Este estudo foi realizado em conformidade com o protocolo do estudo, a Declaração de Helsinque e a aprovação do comitê institucional de ética em pesquisa (CAAE n. 15624819.0.1001.5599). Todos os pacientes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística descritiva foi usada para caracterizar os pacientes com base em seus dados demográficos basais e características clínicas. As variáveis contínuas foram resumidas em número de valores não faltantes, média \pm desvio padrão e mediana [intervalo interquartil]. As variáveis categóricas foram resumidas em contagens de frequência e porcentagens.

RESULTADOS

Foram recrutados 220 pacientes, e 219 foram incluídos no estudo. Um paciente foi excluído em virtude da duração da asma (< 12 meses). Dos cinco locais participantes, 55,0% dos pacientes foram recrutados em São Paulo ou Sorocaba (SP), 25% foram recrutados em Volta Redonda (RJ), 14,5% foram recrutados em Salvador (BA) e 5,5% foram recrutados em Goiânia (GO). Todos os pacientes participantes estavam sob cuidados especializados: 63,3% estavam sendo tratados por pneumologistas e 36,7% por alergistas.

A média de idade dos pacientes foi de $49,0 \pm 17,1$ anos; a maioria era do sexo feminino (70,6%) e nunca havia fumado (82,5%). Um total de 69,3%

dos pacientes apresentavam IMC ≥ 25 kg/m²: 33,5% apresentavam sobrepeso e 35,8% estavam obesos. Um total de 68,3% dos pacientes fizeram o ensino médio ou faculdade/pós-graduação. Pouco mais da metade dos pacientes (51,8%) relataram reembolso integral de cuidados de saúde para medicamentos e consultas (Tabela 1).

No total, 95,0% dos pacientes foram classificados em pacientes com asma moderada a grave (etapas 3-5 do tratamento da asma conforme a GINA) e 5,0% foram classificados em pacientes com asma leve (etapas 1-2). Neste estudo, 41,7% dos pacientes estavam na etapa 4 do tratamento da asma conforme a GINA e 37,2% estavam na etapa 5. A média de duração da asma foi de $23,2 \pm 18,7$ anos. Os pacientes relataram uma média de $1,1 \pm 1,9$ exacerbações graves no ano anterior ao estudo; 49,1% apresentaram uma ou mais exacerbações graves. Observou-se que 13,5% dos pacientes com asma moderada a grave apresentaram ≥ 3 exacerbações graves nos 12 meses anteriores. Os sintomas da asma foram considerados bem controlados em 43,1%, parcialmente controlados em 34,9% e não controlados em 22,0%. Um total de 39,0% dos

pacientes apresentavam 1-2 comorbidades; 45,9% relataram ≥ 3 comorbidades (Tabela 2).

Um total de 80,3% dos pacientes receberam prescrição de SABA além da terapia de manutenção para alívio dos sintomas, com média de $11,2 \pm 12,2$ frascos de SABA. Desses pacientes, 71,4% receberam prescrição de ≥ 3 frascos de SABA e 42,3% receberam prescrição de ≥ 10 frascos de SABA nos 12 meses anteriores (Figura 1A). Não houve registro de prescrição de monoterapia com SABA.

Um total de 14,2% dos pacientes relataram que compraram SABAs sem receita médica na farmácia. Destes, 48,4% compraram ≥ 3 frascos de SABA nos 12 meses anteriores (Figura 1B).

Um total de 34,4% dos pacientes receberam prescrição de monoterapia com CI, com média de $10,5 \pm 8,4$ frascos prescritos nos 12 meses anteriores. A maioria dos pacientes recebeu prescrição de doses altas ou médias de CI (49,3% e 42,7%, respectivamente); apenas 8,0% receberam prescrição de doses baixas (Tabela 3).

Uma dose fixa combinada de CI + LABA foi prescrita para quase todos os pacientes (95,0%). A maioria

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes participantes do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil, de acordo com a gravidade da asma.

Característica		Gravidade da asma classificada pelo investigador		
		Asma leve (n = 11)	Asma moderada a grave (n = 207)	Todos os pacientes (N = 218)
Idade, anos	Média \pm dp	33,9 \pm 15,1	49,8 \pm 16,8	49,0 \pm 17,1
	Mediana [IIQ]	35,0 [15,0-59,0]	51,0 [12,0-91,0]	51,0 [12,0-91,0]
Faixa etária, anos, n (%)	12-17	1 (9,1)	4 (1,9)	5 (2,3)
	≥ 18 -54	8 (72,7)	112 (54,1)	120 (55,0)
	≥ 55	2 (18,2)	91 (44,0)	93 (42,7)
Sexo, n (%)	Feminino	4 (36,4)	150 (72,5)	154 (70,6)
	Masculino	7 (63,6)	57 (27,5)	64 (29,4)
IMC, kg/m ²	Média \pm dp	32,7 \pm 8,4	28,5 \pm 5,7	28,7 \pm 5,9
	Mediana [IIQ]	32,9 [20,6-45,7]	27,9 [18,1-47,9]	28,1 [18,1-47,9]
Grupos de IMC, kg/m ² , n (%)	< 18,5	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
	$\geq 18,5$ -24,9	2 (18,2)	64 (30,9)	73 (30,3)
	≥ 25 -29,9	3 (27,3)	70 (33,8)	348 (33,5)
	≥ 30	6 (54,5)	72 (34,8)	78 (35,8)
Escolaridade, n (%)	Ensino fundamental 1	1 (9,1)	39 (18,8)	40 (18,3)
	Ensino fundamental 2	1 (9,1)	26 (12,6)	27 (12,4)
	Ensino médio	5 (45,5)	77 (37,2)	82 (37,6)
	Ensino superior/ Pós-graduação	4 (36,4)	63 (30,4)	67 (30,7)
	Desconhecida	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,9)
Plano de saúde/financiamento de medicamentos, n (%)	Não reembolsado	4 (36,4)	38 (18,4)	42 (19,3)
	Parcialmente reembolsado	4 (36,4)	32 (15,5)	36 (16,5)
	Totalmente reembolsado	1 (9,1)	112 (54,1)	113 (51,8)
	Unknown	2 (18,2)	25 (12,1)	27 (12,4)
Tabagismo, n (%)	Fumante	1 (9,1)	4 (1,9)	5 (2,3)
	Ex-fumante	2 (18,2)	31 (15)	33 (15,2)
	Nunca fumou	8 (72,7)	171 (83)	179 (82,5)

Tabela 2. Características da asma nos pacientes participantes do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil, de acordo com a gravidade da asma.

Característica		Gravidade da asma classificada pelo investigador		
		Asma leve (n = 11)	Asma moderada a grave (n = 207)	Todos os pacientes (N = 218)
Duração da asma, anos	Média ± dp	18,3 ± 13,8	23,4 ± 19,0	23,2 ± 18,7
	Mediana [IIQ]	15,0 [6,0-58,0]	17,0 [1,0-85,0]	17,0 [1,0-85,0]
Número de exacerbações graves da asma nos últimos 12 meses	Média ± dp	1,2 ± 2,0	1,1 ± 1,8	1,1 ± 1,9
Número de exacerbações graves da asma nos últimos 12 meses por grupo, n (%)	0 exacerbações	8 (72,7)	103 (49,8)	111 (50,9)
	1 exacerbação	0 (0,0)	45 (21,7)	45 (20,6)
	2 exacerbações	0 (0,0)	31 (15,0)	31 (14,2)
	3 exacerbações	0 (0,0)	16 (7,7)	16 (7,3)
Classificação da GINA, n (%)	Etapa 1	3 (27,3)	12 (5,8)	15 (6,9)
	Etapa 2	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (0,5)
	Etapa 3	10 (90,9)	0 (0,0)	10 (4,6)
	Etapa 4	0 (0)	35 (16,9)	35 (16,1)
	Etapa 5	0 (0)	91 (44,0)	91 (41,7)
Nível de controle dos sintomas da asma, n (%)	Bem controlados	0 (0)	81 (39,1)	81 (37,2)
	Parcialmente controlado	4 (36,4)	90 (43,5)	94 (43,1)
	Não controlado	5 (45,5)	71 (34,3)	76 (34,9)
Número de comorbidades, n (%)	0	2 (18,2)	46 (22,2)	48 (22)
	1-2	0 (0,0)	33 (15,9)	33 (15,1)
	3-4	5 (45,5)	80 (38,6)	85 (39,0)
	≥ 5	4 (36,4)	58 (28,0)	62 (28,4)
		2 (18,1)	36 (17,5)	38 (17,5)

(45,9%) recebeu prescrição de doses médias de CI; 33,8% receberam prescrição de doses altas e 20,3%, de doses baixas (Figura 1C; Tabela 3).

No ano anterior à visita do estudo, pelo menos um ciclo de tratamento com *burst* de CO foi prescrito para 45,0% dos pacientes. No total, 24,2% dos pacientes, a maioria dos quais tinha asma moderada a grave, receberam prescrição de antibióticos para a asma.

DISCUSSÃO

O SABINA Brasil foi o primeiro estudo a analisar as práticas de prescrição de SABAs e a compra de SABAs sem receita médica em uma amostra composta por pacientes com asma em diferentes regiões do Brasil; portanto, este estudo fornece informações valiosas a respeito dos hábitos de prescrição de medicamentos para asma na atenção especializada no Brasil. No geral, os achados mostram uma demanda não atendida de mais educação, treinamento para o manejo da asma e outras opções de tratamento, tais como terapia adicional com imunobiológicos, com destaque para o fato de que a prescrição excessiva de SABAs é uma área de notável preocupação no Brasil. Esse tópico foi abordado em uma declaração de posicionamento a respeito do uso de SABAs no manejo da asma na América Latina, onde a dependência excessiva de SABAs é uma grande preocupação de saúde pública que precisa ser abordada em todos os níveis de atenção à saúde.⁽²¹⁾

Diferentemente do que foi observado em muitos dos países participantes do SABINA III, todos os pacientes

no Brasil (100%) foram acompanhados por especialistas em centros de referência em asma; isso explica o achado de que a maioria (95,0%) dos pacientes foi classificada em pacientes com asma moderada a grave e recebeu prescrição de doses fixas combinadas de CI + LABAs; nenhum dos pacientes recebeu prescrição de monoterapia com SABA. Em 2020, as etapas 4 e 5 do tratamento recomendado pela SBPT incluíam a prescrição de SABAs como terapia de resgate. Como os pacientes foram atendidos por especialistas, não houve nenhum registro de prescrição de monoterapia com SABA, em conformidade com as diretrizes. Não obstante, é importante enfatizar que, embora estivessem sob cuidados especializados, quase um quarto dos pacientes (22,0%) relataram asma não controlada nos 12 meses anteriores à visita do estudo. Além disso, em pacientes que receberam prescrição de SABA além da terapia de manutenção, 71,4% e 42,3% receberam prescrição de ≥ 3 e ≥ 10 frascos, respectivamente, nos 12 meses anteriores. Fatores que podem ter contribuído para essas altas taxas de prescrição de SABAs incluem o fornecimento gratuito de certos medicamentos para o tratamento da asma, inclusive salbutamol, no Sistema Único de Saúde⁽²²⁾ e o alto custo dos inaladores com CI + LABAs.⁽²³⁾ Crucialmente, os pacientes também obtiveram SABAs de fontes não regulamentadas: 14,2% compararam SABAs sem receita médica. Destes, 48,4% compraram ≥ 3 frascos. Esse achado reforça a dependência excessiva de terapia com SABAs para alívio dos sintomas e é preocupante porque a compra de SABAs aumenta

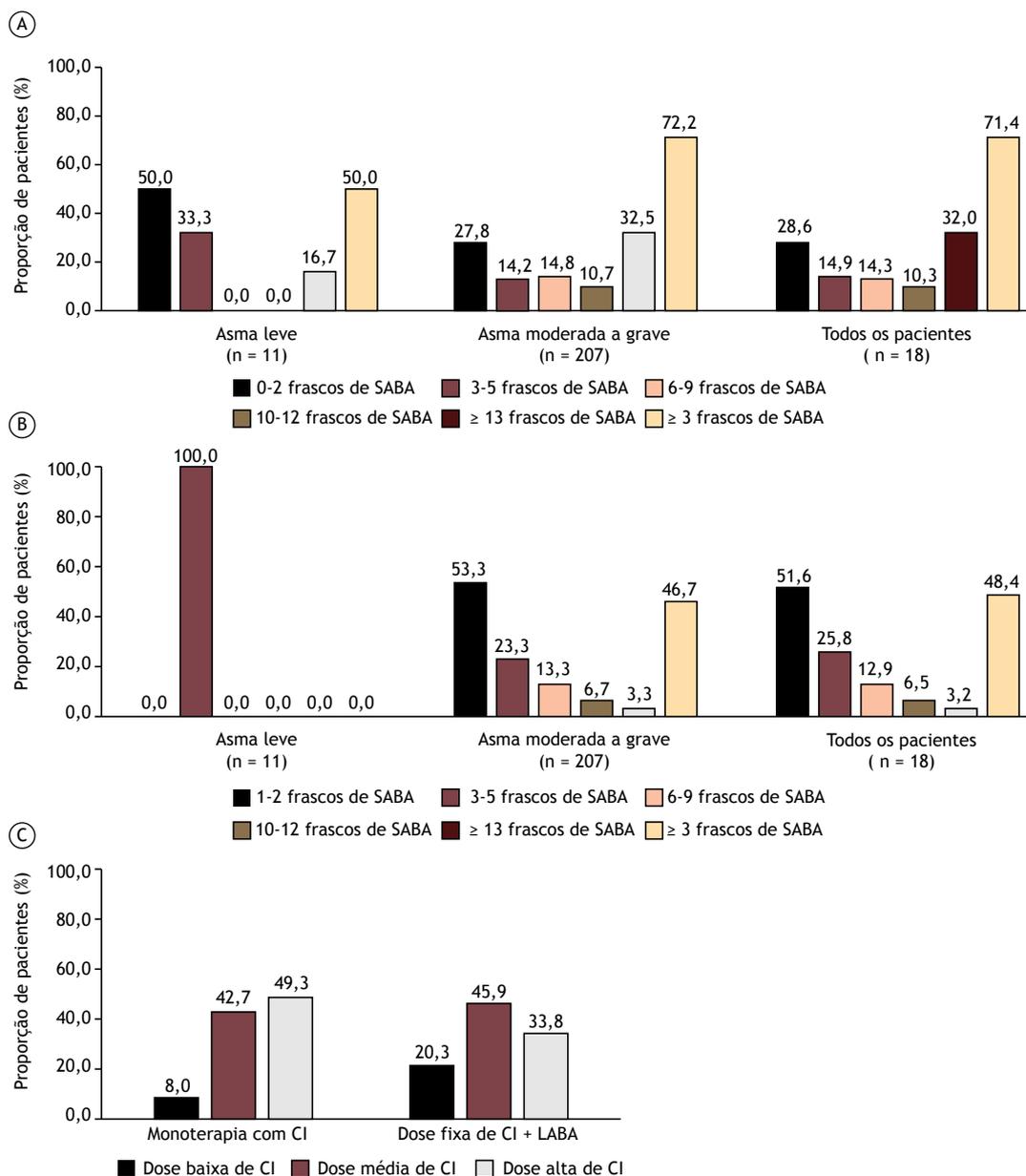


Figura 1. Em A, prescrição de short-acting β_2 agonists (SABAs, β_2 -agonistas de curta duração), de acordo com a gravidade da asma; em B, compra de SABAs sem receita médica, de acordo com a gravidade da asma; em C, prescrição de corticosteroides inalatórios (CI), de acordo com a dose, nos 12 meses anteriores à visita do estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil. LABA: long-acting β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração).

ainda mais o potencial de uso excessivo.⁽²⁴⁾ Como a compra de SABAs sem receita médica tem sido associada a uma diminuição das consultas médicas, a um aumento das visitas ao pronto-socorro e ao baixo uso de medicamentos prescritos, contribuindo assim para o tratamento subótimo da asma,⁽²⁵⁻²⁷⁾ é essencial melhorar a acessibilidade aos cuidados de saúde, tornar os medicamentos mais baratos e regular melhor a compra de SABAs sem receita médica.

A prevalência de asma não controlada foi menor no SABINA Brasil do que em estudos anteriores realizados no Brasil⁽³⁾ e na América Latina,⁽²⁸⁻³⁰⁾ o que indica melhores desfechos da asma com cuidados

especializados. Não obstante, a elevada taxa de exacerbações graves da asma e a baixa proporção de pacientes com asma bem controlada ilustram claramente uma oportunidade significativa para melhorar ainda mais o manejo da asma. Além disso, as altas taxas de prescrição excessiva de SABAs, juntamente com o fato de que menos de 50% dos pacientes participantes do SABINA Brasil relataram asma bem controlada, reforçam ainda mais a necessidade de estratégias para superar os obstáculos que atualmente limitam o alcance do controle da asma em todo o país para diminuir a morbidade e mortalidade da doença. Isso é particularmente importante porque o aumento da exposição a SABAs

Tabela 3. Prescrição de outros medicamentos nos 12 meses anteriores ao estudo *SABA use IN Asthma* (SABINA) no Brasil.

	Gravidade da asma classificada pelo investigador		
	Asma leve (n = 11)	Asma moderada a grave (n = 207)	Todos os pacientes (N = 218)
Prescrição de CI, n (%)			
Não	7 (63,6)	136 (65,7)	143 (65,6)
Sim	4 (36,4)	71 (34,3)	75 (34,4)
<i>Frascos ou inaladores de CI prescritos nos últimos 12 meses</i>			
Média ± dp	10,0 ± 10,5	10,5 ± 8,4	10,5 ± 8,4
Mediana [IIQ]	7,5 [1,0-24,0]	10,0 [1,0-48,0]	10,0 [1,0-48,0]
<i>Dose diária total de CI, n (%)</i>			
Dose baixa	1 (25,0)	5 (7,0)	6 (8,0)
Dose média	2 (50,0)	30 (42,3)	32 (42,7)
Dose alta	1 (25,0)	36 (50,7)	37 (49,3)
Prescrição de doses fixas combinadas de CI + LABAs, n (%)			
Não	6 (54,5)	5 (2,4)	11 (5,0)
Sim	5 (45,5)	202 (97,6)	207 (95,0)
<i>Dose diária total de CI, n (%)</i>			
Dose baixa	5 (100,0)	37 (18,3)	42 (20,3)
Dose média	0 (0,0)	95 (47,0)	95 (45,9)
Dose alta	0 (0,0)	70 (34,7)	70 (33,8)
Prescrição de tratamento de curta duração com doses elevadas de CO (<i>bursts</i> de CO), n (%)			
Não	7 (63,6)	113 (54,6)	120 (55,0)
Sim	4 (36,4)	94 (45,4)	98 (45,0)
<i>Dose diária total, mg/dia</i>			
Média ± dp	40,0 ± 0,0	47,2 ± 68,3	46,9 ± 66,9
Mediana [IIQ]	40,0 [40,0-40,0]	40,0 [5,0-500,0]	40,0 [5,0-500,0]
<i>Numero de dias por prescrição</i>			
Média ± dp	5,0 ± 0,0	5,5 ± 2,0	5,5 ± 2,0
Mediana [IIQ]	5,0 [5,0-5,0]	5,0 [1,0-15,0]	5,0 [1,0-15,0]
Prescrição de antibióticos para a asma, n (%)			
Não	10 (90,9)	153 (73,9)	163 (75,8)
Sim	1 (9,1)	51 (24,6)	52 (24,2)

CI: corticosteroides inalatórios; LABA: *long-acting* β_2 agonist (β_2 -agonista de longa duração); e CO: corticosteroides orais.

aumenta o risco de exacerbações graves.^(14,16-18) De fato, o estudo SABINA I, realizado no Reino Unido, mostrou que o uso de ≥ 3 frascos de SABA por ano aumentou significativamente o risco de exacerbações e a utilização de cuidados de saúde (atenção primária e consultas ambulatoriais hospitalares).⁽¹⁷⁾ Além disso, achados da Suécia (SABINA II) mostraram que o aumento do número de reservatórios coletados aumentou o risco de exacerbações; também se observou uma relação entre uso aumentado de SABAs e risco aumentado de mortalidade.⁽¹⁸⁾ Ainda, dados agregados provenientes de todos os 24 países participantes do SABINA III, bem como a coorte latino-americana do SABINA III, que incluiu 1.096 pacientes da Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica e México, indicaram que, em comparação com 1-2 prescrições de SABAs por ano, ≥ 3 prescrições de SABAs por ano apresentaram relação com chances cada vez menores de asma controlada ou parcialmente controlada e taxas cada vez mais altas de exacerbações graves em diferentes gravidades da asma e contextos de atenção primária e especializada.^(14,16)

Durante mais de 50 anos, a terapia com SABA conforme a necessidade foi a abordagem terapêutica preferida para o alívio dos sintomas. Embora as diretrizes agora endossem a terapia de alívio com CI, os resultados de vários estudos clínicos e estudos de evidências do mundo real documentaram a magnitude da monoterapia com SABA.^(14,16,31-35) Portanto, o acesso à terapia combinada deve ser priorizado, particularmente porque o uso de CI + formoterol como terapia de manutenção e alívio reduz as taxas de exacerbação, aliviando assim a carga sobre os serviços de saúde.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Essas abordagens devem ser seguidas de iniciativas educacionais dirigidas aos pacientes e às partes interessadas relevantes, incluindo médicos e farmacêuticos, para aumentar a conscientização e compreensão a respeito das recomendações mais recentes de tratamento. A elaboração de programas nacionais de asma com base em diretrizes atuais baseadas em evidências, que possam ser adaptadas a contextos e práticas clínicas, juntamente com a criação de recursos locais, desempenharão um papel essencial nesse esforço. Além dessas medidas, mudanças nas

diretrizes de tratamento baseado em evidências como as propostas pela GINA⁽⁶⁾ e pela SBPT,⁽¹²⁾ que agora recomendam CI + formoterol conforme necessário como terapia de alívio de escolha para adultos e adolescentes em todas as etapas do tratamento, representam um passo significativo no combate ao uso excessivo de SABAs e na redução do risco de exacerbações graves em todas as gravidades da asma.

Os achados deste estudo precisam ser considerados no contexto de uma série de limitações. Primeiro, embora os pacientes tenham sido recrutados em diferentes regiões do Brasil, só foi possível obter uma amostra relativamente pequena. Segundo, não foram coletados dados a respeito do número de cigarros consumidos por fumantes e ex-fumantes (em anos-maço). Terceiro, todos os pacientes foram recrutados na atenção especializada; portanto, a população do estudo pode não ser representativa da população de pacientes com asma no Brasil ou propiciar uma avaliação precisa de como os pacientes com asma estão sendo manejados no país. Quarto, o recrutamento ocorreu antes da aprovação dos imunobiológicos no sistema público de saúde, e os pacientes estavam sob os cuidados de um especialista, em conformidade com as recomendações brasileiras. Quinto, é possível que nem todas as prescrições de SABAs tenham se traduzido em uso real; portanto, é perfeitamente possível que o uso de SABAs tenha na verdade sido menor. Sexto, a prescrição excessiva de SABAs, especialmente no pronto-socorro, e o círculo vicioso de compra de SABAs sem receita médica na farmácia, resultando em automedicação e tratamento aleatório, podem ter aumentado o potencial de avaliações incorretas dos pacientes. Sétimo, o fato de nenhum paciente ter sido atendido por médicos da atenção primária foi um desvio do desenho original especificado no protocolo e pode ter resultado em melhores práticas de prescrição e melhores desfechos dos pacientes em comparação com os registrados em estudos SABINA dos quais participaram médicos da atenção primária. Além disso, isso impossibilitou a comparação dos resultados dos cuidados primários e especializados. Por outro lado, a exclusão de pacientes da atenção primária neste estudo reforça a necessidade de mais educação e treinamento de clínicos gerais para garantir que sejam capazes de diagnosticar e manejar pacientes com asma complexa, sem a necessidade de centros de referência. Finalmente, não foram investigados os fatores que potencialmente contribuem para o uso excessivo de SABAs, uma área que requer mais estudos e avaliações. Apesar dessas limitações, este estudo fornece dados do mundo real sobre os padrões de prescrição de SABAs e a compra de SABAs sem receita médica no Brasil; o estudo mostra que a asma continua a ser um grande fardo social e econômico em todo o país e reforça a necessidade de aderir às diretrizes mais recentes de tratamento para melhorar os desfechos do tratamento de pacientes com asma no Brasil.

Em suma, os resultados do SABINA Brasil mostram prescrição excessiva de SABAs (≥ 3 frascos/ano) em quase três quartos dos pacientes (71%), sendo que

42% receberam prescrições para ≥ 10 frascos de SABA. Além disso, a prescrição excessiva de SABAs apresentou relação com asma não controlada e risco aumentado de exacerbações graves da doença, colocando os pacientes em maior risco de eventos adversos e até mesmo de mortalidade. A prescrição excessiva de SABAs e a compra de SABAs sem receita médica foram comuns nesta análise e possivelmente levaram à necessidade de uso de CO. A comunidade de profissionais de saúde deve colaborar para implantar recomendações baseadas em evidências e promover a educação em saúde para melhorar o manejo da asma.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados subjacentes aos achados descritos neste manuscrito podem ser obtidos conforme a política de compartilhamento de dados da AstraZeneca, descrita em [https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/ Submission/Disclosure](https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Disclosure). Os dados referentes a estudos listados diretamente no Vivli podem ser solicitados através do Vivli em www.vivli.org. Os dados referentes a estudos não listados no Vivli podem ser solicitados através do Vivli em <https://vivli.org/members/enquiries-about-studies-not-listed-on-the-vivli-platform/>. A página dos membros do Vivli da AstraZeneca também está disponível, com mais detalhes: <https://vivli.org/ourmember/astrazeneca/>.

AGRADECIMENTOS

O apoio editorial foi fornecido pela *Cactus Life Sciences* (parte da *Cactus Communications*, Mumbai, Índia) conforme as diretrizes de Boas Práticas de Publicação (GPP3, disponíveis em <http://www.ismpp.org/gpp3>) e foi financiado pela AstraZeneca. A AstraZeneca financiou todos os estudos SABINA, esteve envolvida no desenho do estudo, elaborou o protocolo do estudo, conduziu os estudos e realizou as análises. A AstraZeneca também teve a oportunidade de revisar o manuscrito antes do envio para apreciação.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MJHIB projetou o estudo. Todos os autores contribuíram para a análise e interpretação dos dados e para a redação e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

MAA participou de ensaios clínicos da AbbVie, AstraZeneca, EMS, Eurofarma, GlaxoSmithKline, Humanigen, Janssen, Novartis, Sanofi e Veru, e recebeu da Abbott, Aché, AstraZeneca, Chiesi, Eurofarma, IPI ASAC e Sanofi honorários por participação em congressos e por atividades de consultoria. ASM faz palestras e elabora ensaios clínicos para a AstraZeneca e Sanofi; tem um projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e é Professor Associado 4 do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, em Salvador (BA). MGG elabora ensaios clínicos para a AstraZeneca.

AAC é Professor de Medicina da Universidade Federal da Bahia e diretor executivo da Fundação ProAR, em Salvador (BA). Recebeu honorários por palestras e/ou conselhos consultivos da Abdi Ibrahim, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Crossject, Eurofarma, Glenmark, GlaxoSmithKline, Mylan, Novartis e Sanofi. LA

é funcionária da AstraZeneca. MJHIB era funcionário da AstraZeneca na época em que o estudo foi realizado. GAZ elabora ensaios clínicos para a AstraZeneca e é Professor Assistente de Medicina no Centro Universitário de Volta Redonda. MFR foi o autor principal de estudos clínicos da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e Eurofarma.

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
- Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Suppl 1:106-115. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>
- Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma*. 2019;56(3):244-251. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>
- Brasil, Ministério da Saúde. Plataforma integrada de vigilância em saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2023 [cited 2023 Sep 26]. Painel de Monitoramento da Mortalidade CID-10. Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/mortalidade/cid10/>
- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1901046. <https://doi.org/10.1183/13993003.01046-2019>
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2023 Jan 25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2022 [cited 2023 Jan 25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715274>
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715275>
- Cheng SL, Ho ML, Lai YF, Wang HC, Hsu JY, Liu SF, et al. Budesonide/Formoterol Anti-Inflammatory Reliever and Maintenance or Fluticasone Propionate/Salmeterol Plus As-Needed, Short-Acting β_2 Agonist: Real-World Effectiveness in pAtients without Optimally Controlled asThma (REACT) Study [published correction appears in *Drug Des Devel Ther*. 2021 Feb 12;15:515-516]. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5441-5450. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S266177>
- Zhong N, Lin J, Mehta P, Ngamjanyaporn P, Wu TC, Yunus F. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma patients across Asia: SMARTASIA study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-22>
- Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>
- Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med*. 1991;325(6):388-392. <https://doi.org/10.1056/nejm199108083250603>
- Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2101402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01402-2021>
- Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, Beekman MJHI, Arnetorp S, van der Valk RJP. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1901858. <https://doi.org/10.1183/13993003.01858-2019>
- Montero-Arias F, Garcia JCH, Gallego MP, Antila MA, Schonfeldt P, Mattaruccio WJ, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study. *J Asthma*. 2023;60(3):574-587. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2082305>
- Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, Coulton K, Nan C, van der Valk RJP, et al. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting β_2 -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020;37(10):4190-4208. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01444-5>
- Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- Global Initiative for Asthma (GINA) homepage on the Internet. Bethesda: GINA [cited 2023 Jan 25]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060st>
- Nannini LJ, Lunning S, Rojas RA, Antunez JM, Miguel Reyes JL, Cano Salas C, et al. Position statement: asthma in Latin America. IS short-acting beta-2 agonist helping or compromising asthma management?. *J Asthma*. 2021;58(8):991-994. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1777563>
- Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, Silveira VD, Pinto LA. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med*. 2016;121:21-25. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.008>
- The Global Asthma Network (GAN) [homepage on the Internet]. c2023; [cited 2023 Jan 25]. The Global Asthma Report 2018. Available from: <http://globalasthmareport.org/2018/index.html>
- Blakeston S, Harper G, Zabala Mancebo J. Identifying the drivers of patients' reliance on short-acting β_2 -agonists in asthma. *J Asthma*. 2021;58(8):1094-1101. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1761382>
- Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016688. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016688>
- Gibson P, Henry D, Francis L, Cruickshank D, Dupen F, Higginbotham N, et al. Association between availability of non-prescription beta 2 agonist inhalers and undertreatment of asthma. *BMJ*. 1993;306(6891):1514-1518. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6891.1514>
- Henry DA, Sutherland D, Francis L. The use of non-prescription salbutamol inhalers by asthmatic patients in the Hunter Valley, New South Wales. Newcastle Retail Pharmacy Research Group. *Med J Aust*. 1989;150(8):445-449. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1989.tb136566.x>
- Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari CP, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):19. <https://doi.org/10.1183/13993003.01402-2021>

- org/10.1186/1939-4551-6-19
29. Alith MB, Gazzotti MR, Nascimento OA, Jardim JR. Impact of asthma control on different age groups in five Latin American countries. *World Allergy Organ J.* 2020;13(4):100113. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100113>
 30. Neffen H, Moraes F, Viana K, Di Boscio V, Levy G, Vieira C, et al. Asthma severity in four countries of Latin America. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0871-1>
 31. Alzaabi A, Al Busaidi N, Pradhan R, Shandy F, Ibrahim N, Ashtar M, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists and asthma management in the Gulf region: a multicountry observational study. *Asthma Res Pract.* 2022;8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40733-022-00085-5>
 32. Khattab A, Madkour A, Ambaram A, Smith C, Muhwa CJ, Mecha JO, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the African cohort of the SABINA III study. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(11):1983-1995. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2100649>
 33. Al Zaabi A, Busaidi N, Al Mutairy S, Yorgancioğlu A, Aksu K, Al-Jahdali H, et al. Overprescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma symptom control: results from five Middle Eastern countries included in the SABINA International (III) study. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16(7):833-847. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2099841>
 34. FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd LD, Al Efraij K, Sadatsafavi M. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med.* 2017;131:135-140. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.014>
 35. Azzi EA, Kritikos V, Peters MJ, Price DB, Srouf P, Cvetkovski B, et al. Understanding reliever overuse in patients purchasing over-the-counter short-acting beta₂ agonists: an Australian community pharmacy-based survey. *BMJ Open.* 2019;9(8):e028995. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-028995>
 36. Ställberg B, Ekström T, Neij F, Olsson P, Skoogh BE, Wennergren G, et al. A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma. *Respir Med.* 2008;102(10):1360-1370. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.017>
 37. Jenkins CR, Bateman ED, Sears MR, O'Byrne PM. What have we learnt about asthma control from trials of budesonide/formoterol as maintenance and reliever? [published correction appears in *Respirology.* 2020 Oct;25(10):1103-1104]. *Respirology.* 2020;25(8):804-815. <https://doi.org/10.1111/resp.13804>
 38. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):725-736. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x>



Desfechos clínicos antes e depois da videofluoroscopia da deglutição em crianças com 24 meses de idade ou menos

Fabiola Luciane Barth¹, Deborah Salle Levy^{1,2}, Marisa Gasparin¹,
Cláudia Schweiger^{1,3}, Denise Manica^{1,3}, Camila Dalbosco Gadenz⁴,
Paulo José Cauduro Maróstica^{1,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Faculdade de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Serviço de Pneumologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 20 setembro 2023.

Aprovado: 4 dezembro 2023.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

A deglutição e a alimentação exigem a coordenação ativa do mecanismo orofaríngeo, estruturas craniofaciais, trato gastrointestinal, sistema cardiopulmonar, sistema musculoesquelético, sistema nervoso central e sistema nervoso periférico.⁽¹⁾ Disfagia orofaríngea (DOF) refere-se ao comprometimento da mecânica da deglutição oral, faríngea ou orofaríngea.⁽²⁾

A taxa de diagnóstico de DOF tem aumentado em decorrência da melhoria das técnicas de diagnóstico e do tratamento de crianças cujas condições de saúde são complexas.⁽²⁻⁴⁾ A DOF está relacionada a um maior risco de aspiração (aguda ou recorrente) de secreções, líquidos ou partículas alimentares⁽⁵⁾ e é uma causa grave de morbidade e mortalidade em crianças (além de ser uma causa de morbidade nos cuidadores).^(1,6-8) Algumas crianças com DOF continuam a apresentar infecções do trato respiratório inferior e outras doenças respiratórias mesmo após o tratamento. Pacientes com infecções

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto conjunto da videofluoroscopia da deglutição (VFD) e intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição nos desfechos clínicos em crianças com disfagia orofaríngea (DOF). **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico longitudinal não controlado em que pacientes com DOF foram avaliados antes e depois da VFD. Foram incluídas no estudo crianças com idade \leq 24 meses e diagnóstico clínico de DOF, submetidas à VFD para a investigação e manejo da DOF. Os participantes do estudo receberam intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição após terem sido submetidos à VFD, sendo então acompanhados em um ambulatório de disfagia pediátrica para o monitoramento das dificuldades de alimentação e deglutição. Os desfechos respiratórios e alimentares foram comparados antes e depois da VFD. **Resultados:** Eventos de penetração/aspiração foram observados em 61% das VFD ($n = 72$), e intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição foram recomendadas a 97% dos participantes do estudo. Após a VFD, houve uma redução das chances de receber antibioticoterapia (OR = 0,007) e da duração da antibioticoterapia ($p = 0,014$), bem como das chances de internação hospitalar ($p = 0,024$) e do tempo de internação ($p = 0,025$). A alimentação por via oral e enteral em conjunto tornou-se mais comum do que a alimentação exclusivamente por via oral ou enteral ($p = 0,002$). **Conclusões:** Houve alta proporção de crianças que apresentaram penetração/aspiração na VFD. As intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição após a VFD parecem estar associadas à redução da morbidade respiratória nessa população.

Descritores: Fluoroscopia; Transtornos de deglutição; Doenças respiratórias; Pneumonia aspirativa; Apoio nutricional.

recorrentes do trato respiratório inferior sem outros sinais evidentes de disfunção da deglutição devem ser investigados quanto à presença de disfagia.^(7,9)

Já se estabeleceu uma relação entre o comprometimento da biomecânica da deglutição, avaliado por videofluoroscopia da deglutição (VFD), e o aumento da morbidade respiratória.⁽⁹⁻¹⁵⁾ A DOF deve ser considerada em qualquer criança que apresente dificuldades respiratórias inespecíficas.⁽⁷⁾ Pouco se sabe sobre o valor preditivo da VFD ou até que ponto ela pode contribuir para o manejo da DOF, especialmente no tocante a aspectos respiratórios, nutricionais e do desenvolvimento.^(13,14) Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto conjunto da VFD e intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição nos desfechos clínicos em crianças com DOF.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico longitudinal não controlado realizado no Hospital de Clínicas de Porto

Endereço para correspondência:

Fabiola Luciane Barth. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8000. E-mail: flbarth@hcpa.edu.br ou fblbarth@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Alegre, um hospital terciário em Porto Alegre (RS). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 2015.0418). A amostra do estudo foi composta por pacientes acompanhados no Ambulatório de Disfagia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes foram encaminhados ao ambulatório por especialistas do nosso hospital. O ambulatório oferece aos pacientes com disfagia e seus familiares/cuidadores principais apoio quanto à segurança de alimentação em consultas mensais ou mais frequentes, conforme necessário.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade ≤ 24 meses; sintomas respiratórios crônicos; avaliação clínica da deglutição por fonoaudiólogo(a) e, em seguida, VFD para a avaliação e manejo da DOF, em conformidade com as diretrizes da *American Speech-Language-Hearing Association*.⁽¹⁶⁾ Foram excluídas as crianças cujos prontuários médicos eletrônicos não continham informações sobre a VFD e aquelas em que já haviam se passado mais de seis meses desde a VFD.

Os desfechos de interesse foram comparados entre dois períodos de seis meses (antes e depois da VFD). Para as crianças com idade < 6 meses, o período de análise anterior à VFD correspondeu a sua idade. Foram avaliados os seguintes desfechos: via de alimentação, hospitalização e antibioticoterapia para infecções respiratórias. Após a análise dos resultados da VFD, os cuidadores principais receberam orientações a respeito do tratamento da DOF, em conformidade com as recomendações da *American Speech-Language-Hearing Association*,⁽¹⁷⁾ e os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Disfagia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os dados foram extraídos retrospectivamente dos prontuários médicos dos pacientes.

As intervenções terapêuticas consistiram em mudanças na consistência dos alimentos, na postura de alimentação, no posicionamento do paciente e no uso de utensílios adaptados às necessidades do paciente.⁽¹⁷⁾ Durante a VFD, foram feitos esforços para manter práticas domiciliares bem estabelecidas, embora tenham sido feitas, quando necessário, modificações visando aumentar a segurança da deglutição.

Todas as VFD foram realizadas com fluoroscopia contínua (sistema de fluoroscopia *Axiom Iconos R100*; *Siemens Healthineers*, Erlangen, Alemanha), com duração total máxima de 150 s, resolução padrão de 30 quadros por segundo e exposição à radiação tão baixa quanto possível (*as low as reasonably achievable*), obtendo-se informações relevantes no menor tempo possível.⁽¹⁸⁾ As imagens foram registradas em formato digital em um sistema de comunicação e arquivamento de imagens para que, em seguida, fossem analisadas. O sulfato de bário foi usado como meio de contraste na concentração de 30%. Os resultados foram armazenados digitalmente. A VFD foi realizada e analisada por um(a) fonoaudiólogo(a) e um(a) radiologista com no mínimo 20 anos de experiência em DOF pediátrica e estudos radiográficos de deglutição.

Todas as imagens de VFD foram obtidas com o paciente em posição lateral. O cuidador principal teve a oportunidade de acompanhar o paciente, usando os equipamentos de proteção necessários. As variáveis de desfecho deste estudo foram a presença ou ausência de penetração isoladamente e a presença ou ausência de aspiração. O resultado mais grave entre todas as consistências avaliadas foi considerado. Nos casos em que os pacientes apresentavam evidências anteriores ou atuais de aspiração, nem todas as consistências alimentares foram testadas, já que a aspiração era uma preocupação.

A caracterização dos pacientes incluiu dados neonatais. Para os nascidos prematuros, a idade foi corrigida com base na idade gestacional ao nascimento para a análise. Comorbidades como comprometimento do sistema nervoso central, doenças respiratórias e doenças genéticas foram categorizadas.

Os desfechos respiratórios foram a duração da antibioticoterapia (em dias), o número de hospitalizações e o tempo de internação (em dias) associados a pneumonia, asma, bronquiolite, bronquite, insuficiência respiratória aguda e outras infecções das vias aéreas superiores e inferiores. As doenças respiratórias foram analisadas como variável única em virtude da complexidade diagnóstica dos sinais e sintomas em pacientes com DOF^(6,7) e sua relação com manifestações de doenças respiratórias.^(7,9,10,12,14,15)

As vias de alimentação foram classificadas da seguinte forma: alimentação exclusivamente por via oral; alimentação por via oral e enteral; alimentação exclusivamente por via enteral. As intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição após a VFD foram classificadas da seguinte forma: sem modificações; manutenção ou início da alimentação por via oral; interrupção ou manutenção da suspensão da alimentação por via oral (contraindicação de alimentação por via oral e encaminhamento obrigatório para terapia fonoaudiológica); manutenção ou início da alimentação por via oral e enteral concomitantemente.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade da distribuição. As variáveis contínuas foram descritas em forma de mediana [intervalo interquartil], e as variáveis categóricas foram descritas em forma de frequências absolutas e relativas. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado de Pearson.

Para grupos pareados, foram usados o teste de McNemar e o teste de Wilcoxon. Os grupos não pareados foram comparados por meio do teste U de Mann-Whitney ou do teste de Kruskal-Wallis. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 21.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Modelos de regressão linear múltipla e modelos lineares generalizados foram usados para avaliar associações e correlações entre desfechos clínicos antes e depois da VFD, sendo ajustados de

modo a levar em conta a idade dos pacientes no momento do exame. As associações foram expressas em forma de OR e IC95%.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 72 crianças. Destas, 43 (59,72%) foram submetidas à VFD durante a hospitalização. Além disso, 21 (29,17%) haviam sido orientadas a modificar a consistência dos alimentos. As características clínicas dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1.

Na VFD, a maioria dos participantes do estudo apresentou penetração/aspiração. Os eventos de aspiração foram silenciosos na maioria dos casos. Embora 38,9% dos participantes do estudo apresentassem VFD sem penetração/aspiração, apenas

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes participantes (n = 72).^a

Característica	Resultado
Idade	6 [2,00-13,75]
< 12 meses	50 (69,4)
≥ 12 meses	22 (30,6)
Características do recém-nascido	
Sexo masculino	44 (61,1)
Mediana da idade gestacional, semanas/dias (n = 65)	37 [34]/2 [5-39]
Nascimento prematuro (n = 65)	28 (43,1)
Baixo peso ao nascer (n = 45)	14 (31,1)
Tempo de internação, dias (n = 71)	37 [13,5-60,0]
Comorbidades	
Doença respiratória	49 (68,1)
Doença genética	33 (45,8)
Comprometimento do SNC	33 (45,8)
Cirurgia das vias aéreas superiores	23 (31,9)
Comprometimento cardíaco	25 (34,7)
Comprometimento digestivo	18 (25)
Prematuridade (n = 65)	28 (43,1)
Número de comorbidades	2 [1-2]

SNC: sistema nervoso central. ^aDados expressos em forma de mediana [IIQ] ou n (%).

Tabela 2. Resultados da videofluoroscopia da deglutição e estratégias de alimentação recomendadas (n = 72).^a

Resultado da VFD	Participante
Ausência de penetração/aspiração	28 (38,9)
Penetração	25 (34,7)
Aspiração	19 (26,4)
Aspiração silenciosa (n = 19)	17 (89,47)
Aspiração com tosse (n = 19)	2 (10,53)
Estratégia de alimentação recomendada	
Nenhuma	2 (2,8)
Alimentação oral apenas	37 (51,4)
Iniciar ou manter alimentação enteral exclusiva	18 (25)
Alimentação oral + enteral	15 (20,8)

VFD: videofluoroscopia da deglutição. ^aDados expressos em forma de n (%).

2 (2,8%) não receberam a recomendação de mudar as estratégias de alimentação (Tabela 2).

As crianças que apresentaram penetração/aspiração na VFD eram mais jovens (mediana da idade: 4,5 meses; IIQ: 1-12,75 meses) do que as que não o fizeram (mediana da idade: 8,5 meses; IIQ: 4,25-15,75 meses; p = 0,039). As crianças nascidas prematuramente (n = 28) apresentaram maior frequência de penetração/aspiração (n = 20; 71,42%) do que as nascidas a termo (n = 19; 52,73%), embora a diferença não tenha sido significativa (p = 0,129).

No tocante às vias de alimentação, não houve diferenças significativas entre os grupos antes e depois da VFD, sendo respectivamente 31 (43,1%) e 29 (40,3%) para a alimentação por via oral (p = 0,0842), 22 (30,6%) e 25 (34,7%) para a alimentação por via oral e enteral (p = 0,711), e 19 (26,4%) e 18 (25%) para a alimentação por via enteral (p = 1). No entanto, no tocante a mudanças nas vias de alimentação durante o período de acompanhamento, houve alteração significativa no número de pacientes em cada grupo (p = 0,002).

Quando comparamos os seis meses antes e depois da VFD, notamos que houve melhora nos desfechos respiratórios. O modelo de regressão logística ajustado pela idade mostrou que a probabilidade de hospitalização diminuiu em 85% (p < 0,001) e a probabilidade de não usar antibióticos aumentou em 1,47 vezes (p = 0,007) após a VFD e as intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição (Tabela 3). O modelo multivariado (Tabela 4) mostrou redução do tempo de internação hospitalar (p = 0,024) e da duração da antibioticoterapia (p = 0,014). O número de internações (p = 0,037) não permaneceu significativo após o ajuste para que se levasse em conta a idade (p = 0,072).

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou os desfechos clínicos antes e depois da VFD em um grupo de crianças encaminhadas a um ambulatório de disfagia pediátrica. No período que se seguiu à VFD e às intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição, a probabilidade de hospitalização e uso de antibióticos foi menor, assim como o foram o tempo de internação hospitalar e a duração da antibioticoterapia para infecções respiratórias. Os modelos estatísticos ajustados pela idade confirmaram os resultados e a força das associações, à exceção do número de hospitalizações. Acreditamos que embora o número de internações hospitalares não tenha mudado, a gravidade dessas internações era maior antes da VFD, como evidenciaram outros indicadores de morbidade respiratória.

Benfer et al.⁽¹⁹⁾ relataram que, em crianças, as chances de apresentar DOF diminuem com o aumento da idade e aumentam com o aumento do nível no *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS, Sistema de Classificação da Função Motora Grossa). No entanto, os autores observaram que a redução da DOF foi significativa apenas para crianças com níveis I

e II no GMFCS. Embora com o tempo e o tratamento conservador muitos bebês com aspiração melhora (dentro de 1-2 anos),^(14,20) os autores relataram que faltavam dados detalhados a respeito das intervenções e que eles não foram capazes de determinar se as alterações estavam relacionadas à realização de intervenções alimentares ou se refletiam a história natural inicial da paralisia cerebral (cuja média foi de 27,3 meses na amostra em questão).⁽¹⁹⁾ Por outro lado, nosso estudo avaliou os desfechos clínicos antes e depois das intervenções (VFD e manejo especializado da DOF) por um período máximo de 12 meses, com controle da idade. Durante o acompanhamento, a prevalência da alimentação por via oral e enteral aumentou em comparação com a da alimentação exclusivamente por via oral ou enteral, o que ressalta a importância do tratamento personalizado.

No presente estudo, o predomínio de crianças com idade < 12 meses no momento da VFD e a associação entre penetração/aspiração em crianças mais novas podem ser explicados pelo processo de maturação fisiológica. A deglutição segura exige a coordenação ativa do sistema nervoso central e periférico, do sistema cardiopulmonar e do trato gastrointestinal, que se desenvolvem durante a infância.^(1,21) Além do processo de maturação, menos alterações na VFD em crianças mais velhas podem refletir a adoção de melhores práticas alimentares pelos cuidadores, de forma espontânea ou sob supervisão profissional.

Observamos uma alta prevalência de penetração/aspiração na VFD na população do estudo. Na literatura, o achado mais comum de comprometimento da deglutição é a penetração/aspiração. Embora concordemos que seja importante ampliar e descrever medidas quantitativas de deglutição para auxiliar na tomada de decisão clínica,^(22,23) o objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica dos pacientes; os resultados da VFD foram usados como dados complementares. Em virtude do risco de exposição à radiação, os encaminhamentos para a realização de VFD devem ser cuidadosamente considerados, idealmente em conjunto com a avaliação clínica da deglutição por um profissional experiente, que possa identificar sinais que sugiram a presença de aspiração.^(2,7,16,20) A ausência de mecanismos de proteção das vias aéreas contra a aspiração (aspiração silenciosa) foi prevalente

no presente estudo, corroborando achados anteriores na população pediátrica,^(2,22,24,25) especialmente em crianças com idade < 24 meses e reflexos vagais protetores ainda não completamente desenvolvidos.⁽²⁾

As intervenções terapêuticas de alimentação e deglutição após a VFD na maioria das crianças do presente estudo, inclusive naquelas com sinais e sintomas de DOF menos óbvios que penetração/aspiração, são justificadas pelo objetivo principal da VFD, que é avaliar a segurança da alimentação e a eficácia de estratégias compensatórias de alimentação.^(2,7,16,22,23) Durante o período de acompanhamento, as estratégias de alimentação foram modificadas apesar da ausência de achados graves na VFD. Portanto, acreditamos que os achados da VFD por si só não propiciam a avaliação e manejo adequados de crianças com DOF.⁽¹⁰⁾ O diagnóstico e tratamento da DOF devem se basear na impressão clínica (avaliação clínica e histórico de episódios de pneumonia aspirativa) e em achados objetivos de alterações na biomecânica da deglutição.⁽²⁶⁾

No presente estudo, achados de DOF na VFD seguidos de manejo terapêutico relacionaram-se com redução da morbidade respiratória. Isso sugere que a proteção das vias aéreas pode ser alcançada por meio de maior atenção à DOF. Encontramos dois estudos nos quais foram avaliados os desfechos antes e depois de intervenções em crianças com comprometimento do desenvolvimento neurológico. Silverio & Henrique⁽²⁷⁾ relataram uma diminuição de eventos respiratórios após a terapia fonoaudiológica; entretanto, seus achados basearam-se apenas em protocolos de diagnóstico clínico de DOF. Sullivan et al.⁽²⁸⁾ realizaram VFD em alguns de seus pacientes e observaram uma diminuição do número de infecções pulmonares após a gastrostomia.

Muitas das crianças do presente estudo passaram a receber alimentação tanto por via oral como por via enteral durante o período de acompanhamento. Isso significa que a alimentação por via oral foi iniciada em pacientes que anteriormente recebiam apenas alimentação por via enteral e que houve um aumento do número de crianças que originalmente recebiam alimentação por via oral e que passaram a receber a alimentação tanto por via oral como por via enteral. Esses achados sugerem que a recomendação de estratégias de alimentação complementar também se baseou em aspectos nutricionais, e não apenas na DOF. Estudos anteriores aventaram a hipótese de que existe — ou de fato mostraram que existe — uma relação entre doenças que se manifestam durante o período de acompanhamento e o insucesso da alimentação exclusivamente por via oral.^(6,29) Além disso, sabe-se que a alimentação exclusivamente por

Tabela 3. Modelo de regressão logística ajustado pela idade no momento da videofluoroscopia da deglutição.

Variável	OR ajustada (IC95%)	p
Hospitalização	0,152 (0,068-0,338)	< 0,001
Uso de antibióticos	2,47 (1,286-4,744)	0,007

Tabela 4. Diferença de médias ajustadas pela idade antes e depois da videofluoroscopia da deglutição.

Variável	Antes (dias)	Depois (dias)	Diferença de médias (IC95%)	p
Tempo de internação hospitalar*	45,96	32,77	13,19 (1,73-24,65)	0,024
Número de hospitalizações**	1,44	1,01	0,43 (0,2-0,88)	0,072
Duração da antibioticoterapia*	25,35	16,36	8,99 (1,94-16,05)	0,014

*Modelo linear generalizado com distribuição gama. **Regressão de Poisson.

via oral não é suficiente para uma nutrição adequada em alguns pacientes.^(7,30)

Nosso modelo estatístico ajustado pela idade mostrou menor probabilidade de uso de antibióticos, menor tempo de internação hospitalar e menor duração da antibioticoterapia após a VFD. Esses dados apoiam a conclusão de que a atenção especializada reduz a morbidade respiratória em crianças com DOF, e essa redução desempenha um papel importante no bem-estar dos pacientes e de suas famílias. É um desafio estabelecer uma relação causal entre aspiração e sintomas respiratórios; é preciso analisar fatores que são sabidamente difíceis de isolar em estudos retrospectivos.⁽⁹⁾ Apesar de algumas limitações e fatores de confusão, os achados relevantes do presente estudo permanecem significativos após o ajuste pela idade, e, portanto, necessitam de mais atenção. A investigação e o tratamento da DOF foram realizados quando houve suspeita de que a causa das manifestações clínicas não era completamente compreendida pelo contexto da doença. Isso não resolve as questões metodológicas, mas reforça a importância dos dados. A DOF muitas vezes não é reconhecida como causa de sintomas respiratórios crônicos,^(7,15) e sua apresentação respiratória pode ser menos característica do que se pensava.⁽⁶⁾

As limitações do presente estudo incluem o caráter retrospectivo, a coleta de dados provenientes de prontuários médicos, a ausência de um grupo controle, os diferentes diagnósticos respiratórios relacionados com antibioticoterapia e hospitalização e a heterogeneidade da população do estudo. Estudos com populações homogêneas e intervenções randomizadas devem ser realizados para esclarecer o impacto da DOF e seu manejo na morbidade respiratória, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares e promover o reconhecimento dos centros de referência em DOF, ainda escassos na maioria dos locais.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram da concepção e planejamento do estudo; da interpretação dos achados; da redação e/ou revisão de todas as versões preliminares e da versão final do manuscrito; e da aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, Dodrill P, Cohen SS, et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):124-129. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002188>
- Lefton-Greif MA. Pediatric dysphagia. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):837-ix. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.05.007>
- Bae SO, Lee GP, Seo HG, Oh BM, Han TR. Clinical characteristics associated with aspiration or penetration in children with swallowing problem. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(6):734-741. <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.6.734>
- Horton J, Atwood C, Gnagi S, Teufel R, Clemmens C. Temporal Trends of Pediatric Dysphagia in Hospitalized Patients. *Dysphagia.* 2018;33(5):655-661. <https://doi.org/10.1007/s00455-018-9884-9>
- Bock JM, Varadarajan V, Brawley MC, Blumin JH. Evaluation of the natural history of patients who aspirate. *Laryngoscope.* 2017;127 Suppl 8(Suppl 8):S1-S10. <https://doi.org/10.1002/lary.26854>
- Lefton-Greif MA, Carroll JL, Loughlin GM. Long-term follow-up of oropharyngeal dysphagia in children without apparent risk factors. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(11):1040-1048. <https://doi.org/10.1002/ppul.20488>
- Tutor JD, Gosa MM. Dysphagia and aspiration in children. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(4):321-337. <https://doi.org/10.1002/ppul.21576>
- Lefton-Greif MA, Okelo SO, Wright JM, Collaco JM, McGrath-Morrow SA, Eakin MN. Impact of children's feeding/swallowing problems: validation of a new caregiver instrument. *Dysphagia.* 2014;29(6):671-677. <https://doi.org/10.1007/s00455-014-9560-7>
- Taniguchi MH, Moyer RS. Assessment of risk factors for pneumonia in dysphagic children: significance of videofluoroscopic swallowing evaluation. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36(6):495-502. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11879.x>
- Pavithran J, Puthiyottill IV, Narayan M, Vidhyadharan S, Menon JR, Iyer S. Observations from a pediatric dysphagia clinic: Characteristics of children at risk of aspiration pneumonia. *Laryngoscope.* 2019;129(11):2614-2618. <https://doi.org/10.1002/lary.27654>
- Krummrich P, Kline B, Krival K, Rubin M. Parent perception of the impact of using thickened fluids in children with dysphagia. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(11):1486-1494. <https://doi.org/10.1002/ppul.23700>
- Morton R, Minford J, Ellis R, Pinnington L. Aspiration with dysphagia: the interaction between oropharyngeal and respiratory impairments. *Dysphagia.* 2002;17(3):192-196. <https://doi.org/10.1007/s00455-002-0051-x>
- Kemps G, Sewitch M, Birnbaum R, Daniel SJ. Contrast pooling in videofluoroscopic swallowing study as a risk factor for pneumonia in children with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(8):1306-1309. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.05.039>
- Casazza GC, Graham ME, Asfour F, O'Gorman M, Skirko J, Meier JD. Aspiration in the otherwise healthy Infant-Is there a natural course for improvement?. *Laryngoscope.* 2020;130(2):514-520. <https://doi.org/10.1002/lary.27888>
- Duncan DR, Amirault J, Mitchell PD, Larson K, Rosen RL. Oropharyngeal Dysphagia Is Strongly Correlated With Apparent Life-Threatening Events. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):168-172. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001439>
- American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) [homepage on the Internet]. Rockville (MD): ASHA; c2023 [cited 2023 Nov 24]. Videofluoroscopic Swallow Study (VFSS). Available from: <https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/pediatric-feeding-and-swallowing/videofluoroscopic-swallow-study/>
- American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) [homepage on the Internet]. Rockville (MD): ASHA; c2023 [cited 2023 Nov 24]. Pediatric Dysphagia. Available from: <https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/pediatric-dysphagia/>
- Martin-Harris B, Canon CL, Bonilha HS, Murray J, Davidson K, Lefton-Greif MA. Best Practices in Modified Barium Swallow Studies. *Am J Speech Lang Pathol.* 2020;29(2S):1078-1093. https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-19-00189
- Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. Oropharyngeal Dysphagia and Cerebral Palsy. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20170731. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0731>
- Lawlor CM, Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(2):183-191. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.3622>
- Jadcherla SR. Advances with Neonatal Aerodigestive Science in the Pursuit of Safe Swallowing in Infants: Inverted Review. *Dysphagia.* 2017;32(1):15-26. <https://doi.org/10.1007/s00455-016-9773-z>
- Dharmarathna I, Miles A, Allen J. Predicting penetration-aspiration through quantitative swallow measures of children: a videofluoroscopic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(6):1907-1916. <https://doi.org/10.1007/s00455-021-00189-9>

- org/10.1007/s00405-021-06629-4
23. Dharmarathna I, Miles A, Fuller L, Allen J. Quantitative video-fluoroscopic analysis of swallowing in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;138:110315. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110315>
 24. Weir K, McMahon S, Barry L, Masters IB, Chang AB. Clinical signs and symptoms of oropharyngeal aspiration and dysphagia in children. *Eur Respir J.* 2009;33(3):604-611. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090308>
 25. Gasparin M, Schweiger C, Manica D, Maciel AC, Kuhl G, Levy DS, et al. Accuracy of clinical swallowing evaluation for diagnosis of dysphagia in children with laryngomalacia or glossoptosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(1):41-47. <https://doi.org/10.1002/ppul.23484>
 26. Low J, Wyles C, Wilkinson T, Sainsbury R. The effect of compliance on clinical outcomes for patients with dysphagia on videofluoroscopy. *Dysphagia.* 2001;16(2):123-127. <https://doi.org/10.1007/s004550011002>
 27. Silverio CH, Henrique CS. Evolution indicators of patients with cerebral palsy and oropharyngeal dysphagia after therapeutic intervention. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2009; 14(3):381-386. <https://doi.org/10.1590/S1516-80342009000300015>
 28. Sullivan PB, Morrice JS, Vernon-Roberts A, Grant H, Eltumi M, Thomas AG. Does gastrostomy tube feeding in children with cerebral palsy increase the risk of respiratory morbidity?. *Arch Dis Child.* 2006;91(6):478-482. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.084442>
 29. McSweeney ME, Kerr J, Amirault J, Mitchell PD, Larson K, Rosen R. Oral Feeding Reduces Hospitalizations Compared with Gastrostomy Feeding in Infants and Children Who Aspirate. *J Pediatr.* 2016;170:79-84. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.028>
 30. Rudolph CD, Link DT. Feeding disorders in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49(1):97-vi. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(03\)00110-X](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(03)00110-X)



Determinantes clínicos do teste do degrau incremental modificado em adultos com bronquiectasia não fibrocística

Melike Mese Buran¹, Sema Savci², Aylin Tanriverdi³,
Buse Ozcan Kahraman⁴, Damla Gunduz⁵, Can Sevinc⁵

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Dokuz Eylül, Izmir, Turquia.
2. Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Acibadem Mehmet Ali Aydınlar, Istanbul, Turquia.
3. Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Çankırı Karatekin, Çankırı, Turquia.
4. Faculdade de Fisioterapia e Reabilitação, Universidade Dokuz Eylül, Izmir, Turquia.
5. Departamento de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Dokuz Eylül, Izmir, Turquia.

Submetido: 22 de setembro de 2023.
Aceito: 16 de novembro de 2023.

Estudo realizado no Departamento de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Dokuz Eylül, Izmir, Turquia.

RESUMO

Objetivos: Este estudo teve como objetivo principal investigar os determinantes clínicos do Teste do Degrau Incremental Modificado (TDIM) em adultos com bronquiectasia não fibrocística (BNFC). Um objetivo secundário foi comparar as respostas cardiopulmonares após o TDIM e o Teste Graduado de Caminhada (TGC), dois testes de campo máximos amplamente adotados e limitados por sintomas em doenças respiratórias crônicas.

Métodos: Quarenta e seis pacientes com bronquiectasia clinicamente estável participaram deste estudo transversal. O TDIM e TGC foram realizados para determinar a capacidade de exercício, enquanto a gravidade da doença, fadiga e qualidade de vida foram avaliadas usando o Índice de Gravidade da Bronquiectasia (BSI), a Escala de Gravidade da Fadiga (FSS) e o Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ), respectivamente. A força muscular do quadríceps foi avaliada usando um dinamômetro manual, a velocidade de caminhada com um dispositivo de sensor inercial sem fio e o nível de atividade física (passos/dia) com um pedômetro. **Resultados:** O escore BSI, a força muscular do quadríceps, a contagem diária de passos e o escore total do SGRQ explicaram 61,9% da variação no TDIM ($p < 0,001$, $R^2 = 0,67$, $AR^2 = 0,619$). O escore BSI ($r = -0,412$, $p = 0,004$), a força muscular do quadríceps ($r = 0,574$, $p = 0,001$), a contagem diária de passos ($r = 0,523$, $p < 0,001$), a velocidade de caminhada ($r = 0,402$, $p = 0,006$), o escore FSS ($r = -0,551$, $p < 0,001$) e o escore total do SGRQ ($r = -0,570$, $p < 0,001$) correlacionaram-se com o TDIM. Os pacientes atingiram maiores frequências cardíacas (FC), FC%, dessaturação, dispneia e fadiga nas pernas no TDIM em comparação com o TGC ($p < 0,05$). **Conclusões:** A gravidade da doença, a força muscular do quadríceps, o nível de atividade física e a qualidade de vida foram determinantes do TDIM. As vantagens do TDIM, incluindo uma resposta cardiopulmonar mais elevada que no TGC e maior portabilidade, que facilita sua utilização em diversos ambientes, fazem do TDIM a escolha preferencial para investigar a capacidade de exercício limitada por sintomas em pacientes com BNFC.

Palavras-chave: bronquiectasia, capacidade de exercício, teste de degraus, atividade física, velocidade de caminhada, qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A bronquiectasia é uma doença respiratória crônica e progressiva na qual não apenas a capacidade funcional de exercício, a qualidade de vida e a habilidade para realizar atividades diárias são comprometidas, mas também ocorre envolvimento pulmonar e extrapulmonar.^(1,2) Na bronquiectasia, a presença crônica de escarro, sintomas de fadiga, dispneia e um declínio na força e resistência muscular periférica afetam negativamente a capacidade funcional de exercício.^(3,4)

Os testes de caminhada de campo mais comumente utilizados para avaliar a capacidade funcional de exercício em pacientes com bronquiectasia são o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e o teste graduado da caminhada (TGC).⁽⁵⁾ Os testes de degrau oferecem vantagens devido a sua maior portabilidade em comparação com os testes de caminhada e à necessidade de menos espaço durante sua aplicação, tornando-os adequados para uso em

qualquer ambiente.⁽⁶⁾ Os testes de degrau podem ser autocontrolados ou controlados externamente, como o TC6M e o TGC. Eles também podem ser realizados com carga constante ou incremental, semelhante aos protocolos de cicloergômetro e esteira.⁽⁶⁾ O Teste do Degrau Incremental Modificado (TDIM) é um teste de degrau de campo máximo limitado aos sintomas que avalia a capacidade de exercício com taxas de degrau gradualmente crescentes.⁽⁷⁾ Este teste é confiável e responsivo à reabilitação pulmonar em indivíduos com doença respiratória crônica estável.⁽⁸⁾ Na bronquiectasia, o TDIM foi avaliado em apenas um estudo, e o número de passos (NDPs) no TDIM correlacionou-se fortemente com a função pulmonar, a distância percorrida no TC6M e frequência cardíaca.⁽⁷⁾ O TGC, o teste de caminhada de campo máximo mais comumente utilizado, e o TDIM são válidos para medir a capacidade máxima de exercício e têm demonstrado respostas cardiopulmonares máximas em indivíduos com bronquiectasia.^(7,9) Portanto, a duração

Correspondência para:

Melike Mese Buran, Bairro Yunus Emre, Rua Sarki, 6/2, Ankara, Turquia. Telefone: +90507 004 52 10. E-mail: pt.melikemeses@gmail.com

Auxílio financeiro: Este estudo não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

da tolerância ao exercício, o estresse cardiopulmonar e a percepção do esforço em pacientes com bronquiectasia são comparáveis usando o TGC e o TDIM.

Os determinantes da capacidade de exercício na bronquiectasia foram investigados anteriormente em poucos estudos. Enquanto os preditores do TGC foram relatados como sendo idade, composição corporal, função respiratória, falta de ar e atividade física na vida diária em um estudo,⁽⁹⁾ idade e sexo também foram descritos em outro.⁽¹⁰⁾ Os escores de sintomas e atividade do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) e o escore da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) foram identificados como preditores do TC6M.⁽¹¹⁾ Embora os fatores que limitam a capacidade de exercício na bronquiectasia sejam multifatoriais, eles ainda não foram explicitamente estudados. Considerando todas essas informações, explorar os determinantes da capacidade de exercício em indivíduos com bronquiectasia torna-se essencial. Nos últimos anos, a importância do TDIM, um teste de degrau para avaliar a capacidade de exercício em indivíduos com doenças pulmonares crônicas, aumentou; no entanto, nenhum estudo na literatura investigou seus determinantes clínicos. O TDIM proporciona novas oportunidades para avaliar a capacidade de exercício, prescrever treinamento físico e reavaliar os resultados de programas de exercícios em ambientes nos quais os testes tradicionais de caminhada no campo são inviáveis.⁽⁸⁾ Identificar variáveis clínicas e funcionais que explicam o TDIM na bronquiectasia pode servir como indicadores potenciais para se beneficiar de programas de reabilitação pulmonar.

Portanto, o objetivo principal deste estudo foi determinar quais fatores influenciam a capacidade de exercício medida pelo TDIM usando diferentes parâmetros clínicos e funcionais, incluindo a gravidade da doença, força muscular, o nível de atividade física, a velocidade de caminhada e avaliação da qualidade de vida em indivíduos com bronquiectasia não fibrocística (BNFC). O objetivo secundário foi comparar os resultados obtidos com o TDIM e o TGC.

MÉTODOS

Este estudo descritivo e transversal envolveu pacientes diagnosticados com bronquiectasia que foram acompanhados no Departamento de Pneumologia da Universidade Dokuz Eylül, em Izmir, Turquia, entre setembro de 2019 e março de 2021. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Dokuz Eylül (2019/18-21), e consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes. O estudo incluiu indivíduos diagnosticados com BNFC, confirmado por TCAR, que estavam clinicamente estáveis (sem uso de antibióticos há quatro semanas) e não tinham participado de programas regulares de reabilitação pulmonar. Aqueles com problemas cardíacos graves, doenças neurológicas ou ortopédicas e/ou malignidades foram excluídos.

As características físicas e sociodemográficas dos participantes foram registradas. Imagens de TCAR foram

obtidas de seus prontuários clínicos. Um teste de função pulmonar (Sensor Medics Vmax 22, SensorMedics, Inc., Anaheim, CA, EUA) foi realizado para medir o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) seguindo as diretrizes recomendadas pela *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society*.⁽¹²⁾

A avaliação da percepção de dispneia foi realizada usando a escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC), um sistema de pontuação categórica que varia de 0 a 5 pontos. Esta escala envolve escolher a declaração que melhor representa o grau de dispneia entre cinco declarações diferentes sobre dispneia.⁽¹³⁾

A gravidade da doença foi avaliada usando o Índice de Gravidade da Bronquiectasia (BSI). Tal índice é uma ferramenta válida para identificar pacientes com risco aumentado de mortalidade, hospitalização e exacerbações futuras. Ele compreende oito parâmetros, que incluem idade, índice de massa corpórea (IMC), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), hospitalizações anteriores, frequência de exacerbações, o escore na escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) para dispneia, o status de colonização (*Pseudomonas aeruginosa* ou outros organismos) e a extensão dos achados radiológicos; maiores escores no BSI indicam maior gravidade da doença. De acordo com a pontuação do BSI, a gravidade da doença pode ser categorizada como leve (0-4 pontos), moderada (5-8 pontos) ou grave (≥ 9 pontos).⁽¹⁴⁾

O TDIM foi utilizado, conforme descrito anteriormente, para avaliar a capacidade de exercício.⁽⁷⁾ O teste de degrau começou a uma taxa de 10 passos/min, com incrementos de um passo introduzidos a cada 30 segundos. A taxa de passos progrediu em intervalos regulares por meio de estímulos auditivos previamente gravados em um disco.⁽⁷⁾

O TGC também foi usado para avaliar a capacidade de exercício.⁽¹⁵⁾ Esse teste foi realizado em um corredor vazio e silencioso de 10 m, e a velocidade de caminhada foi guiada por um sinal sonoro, que começou em 0,5 m/s e aumentou progressivamente.

Dois TDIMs e dois TGCs foram realizados no mesmo dia, com um período de repouso de pelo menos 30 minutos entre eles. O segundo conjunto de testes foi realizado assim que os sinais vitais dos participantes retornaram aos níveis basais para garantir condições clínicas consistentes para cada paciente em ambos os testes. Os NDPs mais altos no TDIM⁽⁷⁾ e a melhor distância no TGC foram registrados.⁽⁵⁾ Os valores de saturação de oxigênio e frequência cardíaca (pulso-oximetria - Beurer PO30 Oxímetro de Pulso, Alemanha), dispneia (Escala Modificada de Borg) e fadiga (Escala de Estresse Percebido (EEP)) foram avaliados antes e após os testes. Os testes foram interrompidos em casos de o participante declarar incapacidade de continuar, do pesquisador observar que o participante não estava com condições para continuar o teste, dois sinais sonoros consecutivos foram perdidos ou SpO₂ < 80%. Os motivos para interromper os testes, o

NDPs total e o tempo para conclusão do teste foram registrados. A frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) foi determinada usando a fórmula $[220 - \text{idade}]$, o que permitiu calcular a porcentagem de FC_{máx} atingida no final dos testes.⁽¹⁶⁾

A velocidade de caminhada foi avaliada utilizando um dispositivo de sensor inercial sem fio (G-Sensor-BTS Bioengineering-S.p.A., Itália) preso à cintura do participante com uma correia semielástica ao nível de L4-L5.⁽¹⁷⁾ Os participantes foram instruídos a caminhar ao longo de um percurso de 8 metros em uma velocidade autodeterminada, e a velocidade de caminhada foi registrada em m/s.

Um dinamômetro manual (Lafayette Instrument Co., Lafayette, IN, EUA) foi utilizado para avaliar a força muscular do quadríceps. A medição envolveu um exercício isométrico de extensão do joelho a 90° de flexão, repetido três vezes, com o melhor valor registrado em Newtons (N).⁽¹⁸⁾ Percentuais de força muscular foram calculados com base em valores de referência.⁽¹⁹⁾

O nível de atividade física (passos/dia) foi avaliado usando um pedômetro (CW-700, Pedômetro Digi-walker, Yamax-Corp., Tóquio, Japão), um dispositivo prático e adequado para pacientes com bronquiectasia.⁽²⁰⁾ O pedômetro foi usado na cintura no lado dominante na linha média da coxa por sete dias consecutivos, exceto durante o banho ou natação. O total de passos em uma semana, a distância percorrida (quilômetros), a duração da atividade (horas) e o gasto calórico (kcal) foram obtidos do pedômetro, e os valores médios diários desses parâmetros foram calculados.⁽²¹⁾

A Escala de Gravidade da Fadiga (FSS) foi utilizada para estimar o nível de fadiga dos participantes.⁽²²⁾ Na FSS, escores ≥ 4 pontos indicam a presença de fadiga grave. O Questionário Respiratório de Saint George⁽²³⁾ foi utilizado para avaliar a qualidade de vida, já que o SGRQ permite comparações com estudos anteriores,^(11,23) e há fortes evidências que apoiam sua validade, confiabilidade interna e reprodutibilidade.⁽²⁴⁾ As versões turcas da FSS e SGRQ foram validadas e são consideradas confiáveis.^(25,26)

A análise estatística foi realizada usando o software IBM SPSS, versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Todas as variáveis foram expressas em média \pm desvio padrão, frequência e porcentagem quando apropriado. A normalidade da distribuição foi avaliada usando o teste de normalidade por assimetria e curtose e histogramas. Quando aplicável, a correlação entre os NDPs no TDIM e as variáveis foi determinada por meio de análises de correlação de Pearson/Spearman. Os coeficientes de correlação foram interpretados como fracos para $r = 0,2-0,3$, moderados para $r = 0,3-0,5$ e fortes para $r \geq 0,5$.⁽²⁷⁾ Significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. O teste t pareado foi usado para comparar os resultados nos testes TGC e TDIM. Dados categóricos nos testes de exercício foram comparados com o teste qui-quadrado.

Um modelo de regressão foi desenvolvido para identificar os determinantes do TDIM. Variáveis independentes mostrando uma correlação significativa com o TDIM foram incluídas no modelo. A adequação do modelo foi avaliada utilizando estatísticas de resíduos e de ajuste apropriadas.

Com base em um estudo semelhante em que os preditores do TGC foram previamente determinados,⁽¹⁰⁾ o tamanho amostral foi calculado como sendo 46 pacientes, considerando um tamanho de efeito esperado de 0,727, um alfa de 0,05 e um poder estatístico de 0,95, usando o software G*Power, versão 3.1.

RESULTADOS

Um total de 48 indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão participaram do estudo. Quarenta e seis foram avaliados, e seus dados foram analisados (Figura 1). Vinte e seis (56%) participantes eram do sexo feminino, enquanto 20 eram do sexo masculino. Suas características demográficas e clínicas estão mostradas na Tabela 1.

A classificação da gravidade da doença entre os indivíduos foi a seguinte: 30 (65,2%) tinham bronquiectasia leve, 10 (21,7%) moderada e seis (13,1%) grave. Os pacientes alcançaram 35% da força muscular do quadríceps em relação aos valores estimados. Além disso, 25 (54,3%) pacientes relataram sentir fadiga grave.

As correlações entre os NDPs no TDIM dos pacientes e seus parâmetros clínicos podem ser observadas na Tabela 2. O NDPs no TDIM mostrou uma forte correlação com a distância percorrida no TGC ($r = 0,788$, $p < 0,001$), força muscular dos quadríceps ($r = 0,574$, $p = 0,001$), número diário de passos ($r = 0,523$, $p <$

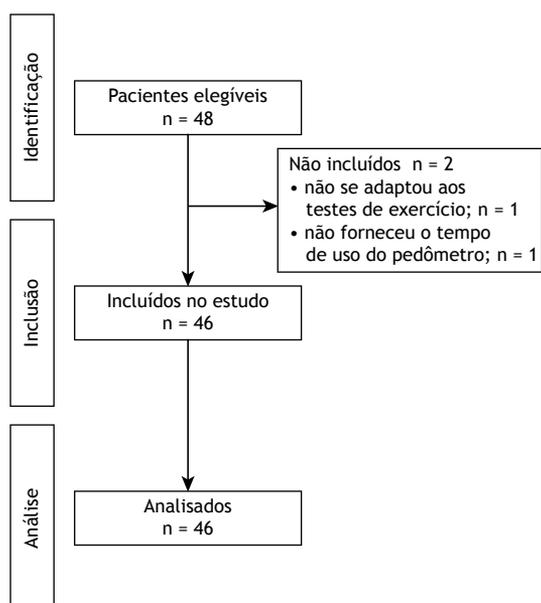


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos participantes do estudo.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de indivíduos com bronquiectasia.

Variáveis	Média (DP)	Intervalo
Idade (anos)	59,30 (7,72)	41 - 74
Peso corporal (kg)	73,98 (12,59)	48 - 97
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	27,93 (4,41)	20,20 - 37,90
Massa livre de gordura (kg)	51,12 (10,29)	30,80 - 74,40
Duração da doença (anos)	13,43 (11,36)	1 - 50
História de tabagismo (maços-ano)	10,28 (21,25)	0 - 120
Etiologia, n (%)		
Idiopática	16 (35)	-
Complicações pós-infecção	12 (27)	-
Doenças autoimunes	9 (19)	-
Doença respiratória (asma, DPOC)	9 (19)	-
Outras razões (inalação tóxica)		
Uso de medicamentos, n (%)		
Broncodilatador inalatório	21 (45,65)	-
Corticoide inalatório	7 (15,21)	-
Mucolíticos	4 (8,69)	-
Anti-hipertensivos	10 (21,73)	-
Medicamento redutor de glicose	4 (8,69)	-
Medicamento modificador lipídico	2 (4,34)	-
VEF1 (pred%)	75,58 (19,13)	27 - 110
CVF (pred%)	81,04 (17,89)	41 - 118
Escore MRC	1,71 (0,54)	1 - 3
Escore BSI	4,5 (2,68)	2 - 12
Velocidade de caminhada em 8 m (m/s)	1,16 (0,16)	0,86 - 1,63
Quadríceps (N)	122,54 (24,46)	77,47 -180,44
Número de passos (passos/dia)	6,418,74 (2,225,30)	2,813,00 -11,479,00
Distância caminhada (km/dia)	3,94 (1,58)	1,54 - 7,48
Gasto energético (kcal/dia)	260,16 (117,76)	92,94 -626,47
Duração total de atividade física (min/dia)	67,8 (21,00)	31,2 - 112,8
Escore da Escala de Gravidade da Fadiga	5,45 (3,22)	2,25 - 12,75
SGRQ total	32,36 (12,40)	9,36 - 63,67
SGRQ sintomas	40,86 (16,53)	0,00 - 76,23
SGRQ atividade	44,02 (15,79)	11,16 - 79,79
SGRQ impacto	22,51 (14,28)	4,51 - 64,09

N = 46 participantes; valores expressos como média (DP); MRC = Escala de Dispneia do *Medical Research Council*; BSI = Índice de Gravidade da Bronquiectasia; SGRQ = Questionário Respiratório de Saint George; VEF1 = Volume Expiratório Forçado em 1s; CVF = Capacidade Vital Forçada.

0,001), distância caminhada ($r = 0,629$, $p < 0,001$), gasto energético total ($r = 0,528$, $p < 0,001$), escore FSS ($r = -0,551$, $p < 0,001$), escore total do SGRQ ($r = -0,570$, $p < 0,001$), escore de atividade do SGRQ ($r = -0,541$, $p < 0,001$) e o escore de impacto do SGRQ ($r = -0,525$, $p < 0,001$). Enquanto isso, o NDPs no TDIM apresentou uma correlação moderada com o VEF1 (pred%) ($r = 0,456$, $p = 0,001$), CVF (pred%) ($r = 0,403$, $p = 0,005$), BSI ($r = -0,412$, $p = 0,004$), velocidade de caminhada em 8 metros ($r = 0,402$, $p = 0,006$) e duração da atividade ($r = 0,378$, $p = 0,001$).

Um modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para identificar os determinantes do NDPs no TDIM (Tabela 3). Nossos achados indicam que o escore do BSI ($p = 0,004$), a força muscular dos quadríceps ($p = 0,002$), o número diário de passos no pedômetro ($p = 0,039$) e o escore total do SGRQ ($p = 0,003$) explicaram a variação no NDPs no TDIM em 61,9% [$F = 13,190$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,67$, $AR^2 = 0,619$].

O desempenho no TGC e TDIM, as respostas fisiológicas e a percepção do exercício pelos pacientes estão apresentadas na Tabela 4. Não foram observadas diferenças nos valores de repouso de FC, dispneia ou fadiga nas pernas entre o TGC e o TDIM ($p > 0,05$). A SpO₂ em repouso foi significativamente mais alta antes do TDIM do que do TGC ($p = 0,038$, $96,58 \pm 1,32$ vs. $96,26 \pm 1,55$, respectivamente). As mudanças nos parâmetros de FC, dispneia e fadiga nas pernas durante o TDIM foram significativamente maiores em comparação ao TGC ($p < 0,001$). Enquanto 64% da FC_{máx} foi atingida no TGC, 82% foi atingida no TDIM. Três participantes (6%) no TGC e 27 (59%) no TDIM atingiram a FC_{máx} e completaram os testes. Mudanças na SpO₂ entre o repouso e o exercício $\geq 4\%$ foram consideradas dessaturação. Todos os participantes que apresentaram dessaturação no TGC também mostraram no TDIM.

Tabela 2. Análise univariada das variáveis e do número de passos no TDIM.

Variáveis	NDPs no TDIM	
	r	p
Idade (anos)	-0,290†	0,050
Sexo	0,008‡	0,957
Altura (m)	0,137†	0,364
Peso corporal (kg)	0,100†	0,508
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	0,024†	0,873
Massa livre de gordura (kg)	0,195†	0,195
Duração da doença (anos)	-0,193‡	0,198
História de tabagismo (maços-ano)	0,092‡	0,542
VEF1 (pred%)	0,456†	0,001*
CVF (pred%)	0,403†	0,005*
Escore BSI	-0,412 ‡	0,004*
Distância no TGC (m)	0,788†	<0,001*
Velocidade de caminhada em 8 m (m/s)	0,402†	0,006*
Quadríceps (N)	0,574†	<0,001*
Número de passos (passos/dia)	0,523†	<0,001*
Distância caminhada (km/dia)	0,629†	<0,001*
Gasto energético (kcal/dia)	0,528†	<0,001*
Duração total de atividade física (min/dia)	0,378†	0,001*
Escore da Escala de Gravidade da Fadiga	-0,551‡	<0,001*
SGRQ total	-0,570†	<0,001*
SGRQ sintomas	-0,190†	0,206
SGRQ atividade	-0,541†	<0,001*
SGRQ impacto	-0,525‡	<0,001*

N = 46 participantes; TGC = Teste Graduado de Caminhada; TDIM = Teste do Degrau Incremental Modificado; MRC = Escala de Dispneia do *Medical Research Council*; BSI = Índice de Gravidade da Bronquiectasia; SGRQ = Questionário Respiratório de Saint George; VEF1 = Volume Expiratório Forçado em 1s, CVF = Capacidade Vital Forçada; NDPs = Número de Passos; * p < 0,05; †Pearson r, ‡Spearman rho.

DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a investigar os determinantes da capacidade de exercício com o TDIM em indivíduos com bronquiectasia usando diferentes parâmetros clínicos e funcionais. A gravidade da doença, a força muscular periférica, o nível de atividade física, a velocidade de caminhada, a fadiga e a qualidade de vida foram relacionadas ao NDPs no TDIM. A gravidade da doença, a força muscular periférica, o nível de atividade física e a qualidade de vida foram identificados como determinantes do TDIM. Além disso, os pacientes alcançaram maiores valores de FC, FC%, taxas de dessaturação, dispneia e fadiga nas pernas no TDIM em comparação com o TGC.

Corroborando os achados de estudos anteriores, foi observada uma diminuição na capacidade de exercício no TGC nos pacientes com bronquiectasia.^(10,28-31) Apenas um estudo avaliou a capacidade de exercício com o TDIM em indivíduos com bronquiectasia. Embora os valores de FC, NDPs médio e duração do teste durante o pico do exercício neste estudo fossem semelhantes aos relatados em um estudo anterior,⁽⁷⁾ os escores de SpO₂ (%) e dispneia foram diferentes. Tais discrepâncias podem ser atribuídas à melhor função respiratória dos participantes no presente estudo. A gravidade da doença não foi avaliada no estudo anterior,⁽⁷⁾ o que dificulta comparações.

Até onde sabemos, nenhum estudo na literatura explorou a relação entre os resultados do TDIM e TGC em pacientes com bronquiectasia. Considerando que ambos os testes são válidos para medir a capacidade máxima de exercício em indivíduos com bronquiectasia e provocam respostas cardiopulmonares máximas, é possível comparar o desempenho do paciente em ambos os testes. O valor de FCmáx% alcançado no TDIM foi maior em comparação com o TGC (82% vs. 64%), com mais participantes atingindo a FCmáx (n = 27 vs. n = 3) e completando o teste. Embora o TGC seja amplamente utilizado em estudos envolvendo pacientes com bronquiectasia,^(3,10) com base nesses resultados, o TDIM é considerado mais eficaz em aumentar a frequência cardíaca do que o TGC. O aumento no TDIM em intervalos mais frequentes pode ter acelerado a frequência cardíaca em pacientes com maior capacidade funcional. Portanto, o TDIM pode ser considerado um teste de exercício mais útil do que o TGC para indivíduos com alta capacidade funcional. Além disso, o teste de degraus tem uma vantagem sobre o teste de caminhada em termos de portabilidade e aplicabilidade em espaços menores, sendo adequado para situações que não dispõem de espaço adequado para o teste de caminhada de campo máximo.

A fadiga é observada em 74% dos pacientes com bronquiectasia,⁽³²⁾ resultando em comprometimento da tolerância ao exercício.⁽¹¹⁾ O escore da FSS mostrou

Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla das variáveis associadas ao número de passos no TDIM.

Variáveis independentes	B	EP	IC 95%	t	P
Constante	86,932	49,436	-13,092 a 186,895	1,758	0,087
Escore BSI	-6,028	1,971	-10,015 a 2,041	-3,058	0,004*
Quadríceps (N)	8,447	0,2504	3,381 a 13,512	3,381	0,002*
Número de passos (passos/dia)	0,006	0,003	0,00 a 0,012	2,138	0,039*
SGRQ total	-1,75	0,551	-2,865 a -0,635	-3,174	0,003*

*p < 0,05; t = teste estatístico; B = coeficiente de regressão não padronizada; EP = erro padrão; BSI = Índice de Gravidade da Bronquiectasia; SGRQ = Questionário Respiratório de Saint George.

Tabela 4. Variáveis no Pico do Exercício no TGC e TDIM.

Variáveis	TGC	TDIM	IC 95%	p
Desfecho	401.67 (73.65) metros	152.93 (55.00) passos	-	-
Tempo, min	6.86 (0.80)	8.36 (2.02)	-116.42 a -6.92	< 0.001*
SpO ₂ , %	95.45 (3.69)	95.13 (3.83)	-0.87 a 0.22	0.238
Δ SpO ₂	- 0.8 (3.12)	1.45 (3.03)	-1.20 a -0.10	0.021*
Δ SpO ₂ ≥ 4%, n	4 (2 moderado, 2 grave)	7 (1 leve, 4 moderado, 2 grave)	-	< 0.001*
Frequência cardíaca, batimentos/min	102.06 (16.35)	132.02 (19.90)	24.29 a 35.62	< 0.001*
Frequência cardíaca, % máxima predita	63.60 (10.54)	82.15 (11.70)	21.97 a 10.90	< 0.001*
Dispneia	1.67 (1.30)	3.21 (1.47)	1.05 a 2.03	< 0.001*
Fadiga das pernas	6.85 (6.52)	12.19 (2.76)	-11.17 a -9.67	< 0.001*
Razões para encerrar o teste				
SpO ₂ < 80%, n (%)	-	2 (4.34)	-	-
Fadiga das pernas, n (%)	4 (8.69)	15 (32.60)	-	-
Dispneia, n (%)	-	4 (8.69)	-	-
Fadiga das pernas e dispneia, n (%)	-	7 (15.21)	-	-

N = 46 participantes; TGC = Teste Graduado de Caminhada; TDIM = Teste do Degrau Incremental Modificado; valores expressos em média (DP) * p < 0,05 entre testes.

uma forte correlação com o NDPs no TDIM, consistente com os resultados obtidos em um estudo anterior⁽¹¹⁾ que relatou uma associação entre fadiga física e a redução da tolerância ao exercício na bronquiectasia. Devido ao deslocamento vertical contínuo do corpo durante o teste de degraus, a carga de trabalho nos músculos aumenta, causando fadiga e dessaturação.⁽³³⁾ Embora a fadiga não seja relatada como uma limitação nos testes de caminhada, ela é considerada como um sintoma limitante em testes envolvendo escadas ou atividades envolvendo degraus.⁽³⁴⁾ Mais participantes no TDIM encerraram o teste devido à fadiga nas pernas do que no TGC. Estudos sobre bronquiectasia mostraram que a força muscular dos quadríceps diminui e afeta a capacidade de exercício.^(4,28,30) No presente estudo, a força muscular dos quadríceps correlacionou-se fortemente com a capacidade de exercício, podendo ser um preditor da capacidade de exercício. A dessaturação foi observada em testes de degraus em estudos que analisaram diferentes doenças pulmonares.^(35,36) Aqui, a dessaturação foi observada mais em indivíduos com diferentes níveis de gravidade da doença no TDIM em comparação com o TGC, indicando que o teste de degraus é mais sensível à dessaturação. Este achado é consistente com outro estudo⁽³³⁾ em que a dessaturação foi mais prevalente no TDIM do que no teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em pacientes com DPOC.⁽³³⁾

Indivíduos com bronquiectasia frequentemente percebem dispneia, o que afeta significativamente a capacidade de exercício.^(4,9) Embora a dispneia tenha sido relatada como a principal razão para encerrar o TDIM, isso não foi relatado no TGC. Mais participantes encerraram o teste devido à fadiga nas pernas no TDIM do que no TGC. Ao avaliar as respostas dos participantes aos dois testes de exercício em relação à fadiga nas pernas e dispneia, o teste de degraus foi identificado como o teste mais limitado pelos sintomas de acordo com os participantes. Portanto, este teste reflete melhor as respostas cardiopulmonares e os sintomas diante do aumento da carga. Testes de exercício aplicados em uma taxa ou carga de trabalho incremental em indivíduos saudáveis são recomendados para durar de 8 a 12 minutos.⁽³⁷⁾ A duração média do TDIM foi de 8,36 minutos, enquanto a do TGC foi de 6,86 minutos. Este resultado atende ao tempo mínimo recomendado para observar as respostas cardiopulmonares máximas durante o pico do exercício, que é de 8 minutos, indicando que o teste de degraus é bem tolerado.

Observou-se que escores elevados de BSI estão moderadamente associados a uma diminuição na capacidade de exercício e que a pontuação do BSI é um determinante do TDIM. Um número limitado de estudos avaliou o efeito da gravidade da doença na capacidade de exercício na bronquiectasia. Um estudo anterior

relatou que pacientes com doença moderada a grave alcançaram valores menores de distância percorrida ao caminhar do que aqueles com bronquiectasia leve.⁽³⁸⁾ No presente estudo, como a distribuição dos participantes de acordo com a classificação de gravidade da doença não era homogênea, não foram feitas comparações entre grupos em termos de capacidade de exercício. No entanto, foi encontrada uma correlação negativa moderada entre a gravidade da doença e a capacidade de exercício, corroborando a literatura.

A diminuição na velocidade de caminhada em indivíduos com doença pulmonar crônica está associada ao estado de saúde geral e reflete os efeitos multissistêmicos da doença, além das alterações na função pulmonar.⁽³⁹⁾ Na DPOC, a velocidade de caminhada tem sido associada à capacidade de exercício.^(39,40) O único estudo que avaliou a velocidade de caminhada na bronquiectasia não encontrou uma relação entre a velocidade de caminhada em 4 metros e a duração do comportamento sedentário.⁽³⁸⁾ Neste estudo, avaliamos a velocidade de caminhada na bronquiectasia usando um dispositivo objetivo e encontramos uma correlação moderada entre a velocidade de caminhada e a capacidade de exercício.

Além disso, identificamos uma relação entre o nível de atividade física e o NDPS no TDIM na bronquiectasia, sendo o primeiro um determinante do TDIM. A contagem diária de passos dos participantes foi inferior ao valor mínimo de 7.000 passos/dia.⁽²¹⁾ Nossos resultados corroboram estudos que relataram que o nível de atividade física de indivíduos com bronquiectasia diminuiu e está associado à capacidade de exercício.⁽²⁸⁻³⁰⁾

A forte associação entre o TDIM e os escores de SGRQ nos domínios atividade, impacto e total é consistente com estudos anteriores que investigaram a relação entre a capacidade de exercício e o SGRQ na bronquiectasia.^(11,23) O domínio de sintomas do SGRQ avalia a frequência, gravidade e duração dos sintomas, enquanto o domínio de atividade analisa as limitações físicas e os prejuízos associados aos sintomas respiratórios.⁽²³⁾ Desta forma, pode haver uma falta de correlação entre o domínio de sintomas do SGRQ e a capacidade de exercício, dada a gravidade da doença era leve/moderada. Além disso, a correlação entre o escore de atividade do SGRQ e o TDIM em nosso estudo pode ser explicada pelos baixos níveis de atividade física em nossos pacientes. Não é inesperado que a pontuação total do SGRQ seja um preditor do TDIM. No entanto, nosso estudo apoia a visão de que as limitações físicas, assim como os sinais e sintomas respiratórios, são clinicamente relevantes ao avaliar a capacidade de exercício em pacientes com bronquiectasia leve a moderada.

O presente estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, os parâmetros de troca gasosa não puderam ser medidos durante os testes de exercício devido aos requisitos dos equipamentos. Durante o

teste de degraus, favorecido na prática clínica devido à facilidade de uso e baixo custo, os participantes atingiram as frequências cardíacas máximas previstas estimadas através da fórmula $[220 - idade]$, e o teste de exercício foi consideravelmente bem-sucedido. Foram comparadas as respostas aos testes TGC e TDIM, mas não os parâmetros de troca gasosa. Em segundo lugar, ambos os testes máximos foram realizados no mesmo dia. No entanto, foram fornecidos intervalos de descanso suficientes entre os testes. Os testes foram realizados uma segunda vez quando os sinais vitais dos participantes voltaram aos níveis basais para garantir que as mesmas condições clínicas fossem mantidas para cada paciente em ambos os testes. Por fim, usamos um pedômetro para avaliar os níveis de atividade física em vez de um acelerômetro, que oferece uma medição mais precisa da intensidade da atividade física. Entretanto, tanto acelerômetros quanto pedômetros são ferramentas viáveis para avaliar a atividade física em indivíduos com bronquiectasia, registrando a contagem diária de passos.⁽²⁰⁾

Em conclusão, a gravidade da doença, a força muscular dos quadríceps, os níveis de atividade física e a qualidade de vida foram independentemente relacionados à capacidade de exercício. Embora o TGC seja um dos testes de campo mais amplamente utilizados, o TDIM pode ser preferido para avaliar a capacidade de exercício de pacientes com bronquiectasia devido as suas vantagens em gerar maiores respostas cardiopulmonares e exigir menos espaço do que o TGC. A intensidade do exercício pode ser calculada e a prescrição de exercícios pode ser planejada estimando a carga de trabalho⁽⁶⁾ ou o consumo de oxigênio⁽³³⁾ com o número de degraus subidos, que é um dos parâmetros de desfecho do TDIM.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MMB: Investigação, Conceituação, Metodologia, Análise formal, Redação - Rascunho Original, Redação - Revisão e Edição; SS: Conceituação, Metodologia, Redação - Rascunho Original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão; AT: Conceituação, Metodologia, Análise formal, Redação - Revisão e Edição; BOK: Conceituação, Metodologia, Análise formal, Redação - Revisão e Edição; DG: Conceituação, Metodologia, Recursos; CS: Conceituação, Metodologia, Redação - Revisão e Edição, Recursos, Supervisão.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial à Professora Simone Dal Corso, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP), Brasil, por sua assistência inestimável ao longo de todo o processo de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines

for the management of adult bronchiectasia. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.

2. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British thoracic society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010 Jul 1;65(SUPPL. 1):i1-58. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136119>.
3. Lee AL, Cecins N, Holland AE, Hill CJ, McDonald CF, Burge AT, et al. Field Walking Tests Are Reliable and Responsive to Exercise Training in People With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(6):439-45. <https://doi.org/10.1097/HCR.000000000000130>.
4. Ozalp O, Inal-Ince D, Calik E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Savci S, et al. Extrapulmonary features of bronchiectasis: muscle function, exercise capacity, fatigue, and health status. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):3. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-7-3>.
5. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhon MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
6. De Andrade CH, De Camargo AA, De Castro BP, Malaguti C, Dal Corso S. Comparison of cardiopulmonary responses during 2 incremental step tests in subjects with COPD. *Respir Care*. 2012;57(11):1920-6. <https://doi.org/10.4187/respcare.01742>.
7. Camargo AA, Lanza FC, Tupinambá T, Corso SD. Reproducibility of step tests in patients with bronchiectasis. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(3):255-62. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000089>.
8. Burge AT, Rodrigues JC Jr, Abramson MJ, Cox NS, Bondarenko J, Webb E, et al. Application of the Modified Incremental Step Test for Pulmonary Rehabilitation. *Phys Ther*. 2021;101(5):pzab044. <https://doi.org/10.1093/PTJ/PZAB044>.
9. De Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanasio RA, Lanza FC, Sampaio LM, et al. Incremental shuttle walking test: a reproducible and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(5):892-9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.11.019>.
10. Yildiz S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Arıkan H, et al. Clinical Determinants of Incremental Shuttle Walk Test in Adults with Bronchiectasis. *Lung*. 2018;196(3):343-9. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0094-x>.
11. Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med*. 2009;103(5):780-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.005>.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>.
14. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index: An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC>.
15. Cartledge MK, Smith MP, Bedi P, Donaldson S, Clarke A, Mantoani LC, et al. Validation of the Incremental Shuttle Walk Test as a Clinical End Point in Bronchiectasis. *Chest*. 2018;154(6):1321-9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.019>.
16. Fox EL, Bowers RW, Foss ML. The physiological basis of physical education and athletics. William C. Brown Publication: Philadelphia; 1988:734. p. 435. Disponível em: https://books.google.com.tr/books/about/The_Physiological_Basis_of_Physical_Educ.html?id=b0NOAQAAIAAJ&redir_esc=y.
17. Awotidebe TO, Atiwie RN, Oke KI, Akindede MO, Adedoyin RA, Olaogun MO, et al. Relationships among exercise capacity, dynamic balance and gait characteristics of Nigerian patients with type-2 diabetes: an indication for fall prevention. *J Exerc Rehabil*. 2016;12(6):581-8. <https://doi.org/10.12965/jer.1632706.353>.
18. Bohannon RW. Test-Retest Reliability of Hand-Held Dynamometry During a Single Session of Strength Assessment. *Phys Ther*. 1986;66(2):206-9. <https://dx.doi.org/10.1093/ptj/66.2.206>.
19. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. Normative Values for Isometric Muscle Force Measurements Obtained With Hand-held Dynamometers. *Phys Ther*. 1996;76(3):248-59. <https://doi.org/10.1093/ptj/76.3.248>.
20. O'Neill B, McDonough SM, Wilson JJ, Bradbury I, Hayes K, Kirk A, et al. Comparing accelerometer, pedometer and a questionnaire for measuring physical activity in bronchiectasis: a validity and feasibility study? *Respir Res*. 2017;18(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0497-2>.
21. Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, Clemes SA, De Cocker K, Giles-Corti B, et al. How many steps/day are enough? For adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:79. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-79>.
22. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.
23. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):536-41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9607083>.
24. Spinou A, Fragkos KC, Lee KK, Elston C, Siegert RJ, Loebinger MR, et al. The validity of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71(8):683-94. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207315>.
25. Polatlı M, Yorgancıoğlu A, Aydemir Ö, Yılmaz Demirci N, Kırkil G, Atış Nayci S, et al. St. George solumun anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tüberküloz ve Toraks*. 2013;61(2):81-7. Disponível em: <https://toad.halileksi.net/wp-content/uploads/2022/07/st-george-solumun-anketi-toad.pdf>.
26. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloğlu V, Akbiyik DI, Güney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res*. 2007;30(1):81-5. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3280146ec4>.
27. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. ed. New York: Academic Press; 2013. 567 p.
28. De Camargo AA, Boldorini JC, Holland AE, De Castro RA, Lanza FC, Athanasio RA, et al. Determinants of Peripheral Muscle Strength and Activity in Daily Life in People With Bronchiectasis. *Phys Ther*. 2018;98(3):153-161. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzx123>.
29. José A, Ramos TM, De Castro RA, De Oliveira CS, De Camargo AA, Athanasio RA, et al. Reduced Physical Activity With Bronchiectasis. *Respir Care*. 2018;63(12):1498-1505. <https://doi.org/10.4187/respcare.05771>.
30. Cakmak A, Inal-Ince D, Sonbahar-Ulu H, Bozdemir-Ozel C, Ozalp O, Calik-Kutukcu E, et al. Physical activity of patients with bronchiectasis compared with healthy counterparts: A cross-sectional study. *Heart Lung*. 2020;49(1):99-104. <https://doi.org/10.1016/j.hrling.2019.09.004>.
31. Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Gonçalves CG, et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 2012;106(2):243-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.023>.
32. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100(12):2183-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.012>.
33. Dal Corso S, De Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2013;107(12):1993-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.013>.
34. Dreher M, Waltersbacher S, Sonntag F, Prettin S, Kabitz HJ, Windisch W. Exercise in severe COPD: is walking different from stair-climbing? *Respir Med*. 2008;102(6):912-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.01.002>.
35. Hadelı KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest*. 2001;120(1):88-92. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.88>.
36. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, De Fuccio MB, De Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(2):330-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00094006>.
37. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1451. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.167.10.950>.
38. McKeough ZJ, Large SL, Spencer LM, Cheng SW, McNamara RJ. An observational study of self-reported sedentary behaviour in people with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(5):399-406. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.05.005>.
39. Karpman C, Benzo R. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1315-20. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54481>.
40. DePew ZS, Karpman C, Novotny PJ, Benzo RP. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respir Care*. 2013;58(12):2113-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.02471>.



Situação vacinal e desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico

Pedro Nogueira Costa¹, João Oliveira Pereira¹, Aurea Higon Cañigral², Elena Martinez Quintana², Juan Miguel Sanchez-Nieto², Pablo Bayoumy Delis², Ana Renedo Villarroya², Laura Lopez Gomez², Nuria Alonso Fernandez², Andrés Carrillo Alcaraz²

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
2. Unidad de Cuidados Intensivos y Ventilación No Invasiva, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

Recebido: 1 abril 2023.
Aprovado: 4 dezembro 2023.

Trabalho realizado na Unidad de Cuidados Intensivos y Ventilación No Invasiva, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características clínicas e desfechos de pacientes com insuficiência respiratória aguda por COVID-19 com base na situação vacinal no momento da admissão na UTI. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com um banco de dados prospectivo de pacientes admitidos na UTI de um hospital universitário em Múrcia, na Espanha, entre 1º de janeiro de 2021 e 1º de setembro de 2022. Dados clínicos, analíticos e sociodemográficos foram coletados e analisados com base na situação vacinal dos pacientes. Por meio de pareamento por escore de propensão, foram realizados ajustes de modo a levar em conta as variáveis de confusão. Além disso, foram calculadas as OR ajustadas e IC95%. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 276 pacientes. Destes, 8,3% apresentavam vacinação completa, 12% apresentavam vacinação incompleta e 79,7% não haviam sido vacinados. Embora os pacientes com vacinação completa apresentassem mais comorbidades, os com vacinação incompleta apresentavam doença mais grave. A proporção de pacientes com insuficiência respiratória aguda grave foi maior nos não vacinados, seguidos daqueles com vacinação incompleta. Não foram observadas diferenças significativas entre os diferentes grupos quanto a complicações, tempo de suporte ventilatório ou tempo de internação na UTI/hospital. Na amostra selecionada pelo pareamento por escore de propensão, o número de pacientes com complicações graves e a taxa de mortalidade hospitalar foram maiores em pacientes não vacinados, mas as diferenças não foram significativas. **Conclusões:** Este estudo não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa dos desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico e vacinados contra o SARS-CoV-2. No entanto, os IC foram amplos e as estimativas pontuais de mortalidade favoreceram os pacientes que receberam pelo menos uma dose de vacina contra a COVID-19.

Descritores: COVID-19; Vacinação; Cuidados críticos.

INTRODUÇÃO

Desde o início da pandemia de COVID-19, sucessivas ondas epidêmicas foram controladas principalmente por medidas de isolamento social e pela adoção generalizada de precauções de barreira para prevenir a transmissão do SARS-CoV-2.⁽¹⁾ No fim de 2020, diferentes vacinas foram introduzidas com o objetivo de prevenir a transmissão e diminuir a gravidade da doença.^(2,3) A gravidade da doença pode ser avaliada pela extensão da pneumonia na TC de tórax,^(4,5) pela necessidade de internação hospitalar e/ou na UTI, pela necessidade de suporte respiratório e pela mortalidade.⁽⁶⁻¹¹⁾ Várias meta-análises mostram que existe relação entre vacinação e diminuição da gravidade da doença, mas as evidências a respeito do efeito da vacinação na transmissão viral são menos robustas.⁽⁹⁻¹¹⁾ As vacinas de RNA mensageiro têm sido as mais administradas em todo o mundo e, apesar de sua eficácia imperfeita na prevenção da transmissão viral, têm sido associadas à redução da hospitalização, admissão na UTI e mortalidade, embora os mecanismos subjacentes ainda não tenham sido totalmente compreendidos.⁽¹²⁾

É menos claro o papel da vacinação prévia em pacientes com COVID-19 em estado crítico e com necessidade de internação na UTI ou com SDRA. Vários estudos analisaram os desfechos de pacientes internados na UTI com base na situação vacinal, mas os resultados são conflitantes.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Em um estudo multicêntrico realizado na Grécia com 256 pacientes com SDRA, a mortalidade foi menor em indivíduos com vacinação completa.⁽¹⁴⁾ Em um estudo realizado em uma UTI na Espanha, a vacinação completa relacionou-se com menos complicações e menor mortalidade, embora as diferenças não tenham sido significativas.⁽¹³⁾ Por outro lado, não se observou nenhuma diferença de mortalidade entre pacientes vacinados e não vacinados em estudos multicêntricos realizados na Itália⁽¹⁵⁾ e na Austrália.⁽¹⁶⁾ Todos os estudos supracitados foram realizados entre junho de 2021 e fevereiro de 2022, quando as variantes predominantes do SARS-CoV-2 eram a Delta e depois a Ômicron. A comparação dos resultados dos estudos é dificultada pelas diferentes classificações da situação vacinal e pela exclusão de pacientes com vacinação incompleta em alguns estudos.⁽¹⁵⁾

Endereço para correspondência:

Pedro Nogueira Costa. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3004-561, Coimbra, Portugal.
Tel.: 351 918838104 ou 351 239400400. E-mail: pedromnogueiracosta@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e desfechos de pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) decorrente de COVID-19 com base na situação vacinal no momento da admissão na UTI.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com um banco de dados prospectivo de pacientes admitidos na UTI de um hospital universitário em Múrcia, na Espanha. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Pacientes

Nosso estudo incluiu todos os pacientes com idade ≥ 18 anos admitidos consecutivamente na UTI entre 1º de janeiro de 2021 e 1º de setembro de 2022 por IRA decorrente de COVID-19. Os critérios diagnósticos foram a confirmação microbiológica de COVID-19, isto é, resultado positivo no teste de RT-PCR (REALQUALITY RQ-2019-nCoV; AB ANALITICA s.r.l., Pádua, Itália ou QuantiTect Probe RT-PCR Kit; QIAGEN, Hilden, Alemanha), e a presença de infiltrados pulmonares em exame de imagem.

O suporte respiratório inicial foi adaptado ao estado clínico do paciente. A oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo foi usada preferencialmente em pacientes com $FR < 25$ ciclos/min e relação $PaO_2/FiO_2 = 150-200$ mmHg. Nos casos de hipoxemia grave ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg), a abordagem de escolha foi a ventilação não invasiva com pressão positiva, principalmente CPAP. A ventilação não invasiva (VNI) foi fornecida pelos ventiladores VISION® e V60® (Philips Respironics, Murrysville, PA, EUA). A CPAP foi iniciada com pressão de 10 cmH_2O e, se necessário, aumentada progressivamente até que chegasse a 15 cmH_2O . Nos casos em que se selecionou a BiPAP, a *expiratory positive airway pressure* (EPAP, pressão positiva expiratória nas vias aéreas) inicial também foi de 10-15 cmH_2O , sem que a pressão positiva inspiratória nas vias aéreas excedesse a EPAP em mais de 5 cmH_2O . A máscara oronasal foi a interface de escolha no início do suporte ventilatório. A intubação endotraqueal e a ventilação mecânica invasiva foram as principais intervenções usadas para prevenir a parada cardiorrespiratória iminente. Independentemente do suporte respiratório, o objetivo era manter uma SpO_2 de 92-96% nos casos de IRA hipoxêmica e uma SpO_2 de 88-92% nos casos de IRA hipercápnica. Nos pacientes submetidos a VNI, administrou-se fentanil rotineiramente para aumentar a tolerabilidade. No entanto, houve casos em que foi necessário mudar para outro medicamento ou complementá-lo com sedativos ou neurolépticos, particularmente em casos de intolerância persistente ou delírio. Ventilação protetora e pronação periódica foram usadas em pacientes submetidos a intubação endotraqueal e ventilação mecânica invasiva.

Variáveis do estudo e análise estatística

Dados clínicos e analíticos foram coletados no momento da admissão e durante a hospitalização.

Variáveis sociodemográficas, clínicas (isto é, sinais e sintomas relatados pelo próprio paciente) e analíticas foram analisadas. O estado clínico e a gravidade da doença foram determinados pela pontuação obtida no *Simplified Acute Physiology Score II* no momento da admissão⁽¹⁷⁾ e pela pontuação diária no SOFA.⁽¹⁸⁾ A carga de comorbidades foi avaliada pelo Índice de Comorbidade de Charlson.⁽¹⁹⁾

As ondas de COVID-19 foram as seguintes: 1ª onda, de 3 de novembro de 2020 a 23 de abril de 2021; 2ª onda, de 13 de agosto de 2020 a 8 de dezembro de 2020; 3ª onda, de 23 de dezembro de 2020 a 24 de março de 2021; 4ª onda, de 6 de abril de 2021 a 26 de maio de 2021; 5ª onda, de 9 de julho de 2021 a 29 de outubro de 2021 e 6ª onda, de 9 de novembro de 2021 a 23 de março de 2022. Após a 6ª onda, houve apenas casos esporádicos de COVID-19.

As principais variáveis referentes aos pacientes estão minuciosamente descritas na Tabela S1 do material suplementar. Os desfechos primários do estudo foram a mortalidade hospitalar e as complicações decorrentes da COVID-19 e do suporte respiratório usado. Foram analisadas as seguintes complicações: hiperglicemia (\geq duas medidas consecutivas de glicemia ≥ 180 mg/dL e necessidade de insulina); sangramento grave (queda ≥ 2 g/L do nível de hemoglobina); lesão renal aguda (aumento $\geq 1,5$ vezes dos níveis de creatinina em relação ao valor basal acompanhado de oligúria); agitação/delírio hiperativo (perturbação aguda e flutuante da consciência e das funções cognitivas acompanhada de hiperatividade muscular com necessidade de medicação para controle); fraqueza muscular adquirida na UTI (eletromiografia mostrando polineuropatia ou miopatia da doença crítica); doença tromboembólica (um ou mais episódios de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar); fibrilação atrial (não presente no momento da admissão); acidente vascular cerebral (déficit neurológico sustentado causado por doença cerebral isquêmica ou hemorrágica); barotrauma (presença de ar na cavidade pleural ou mediastino durante o suporte respiratório) e infecção hospitalar (infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter, pneumonia nosocomial ou infecção do trato urinário).

Os pacientes foram categorizados com base na situação vacinal no momento da infecção pelo SARS-CoV-2, da seguinte forma: a) vacinação completa: pacientes que receberam a(s) dose(s) necessária(s) de vacina, inclusive a(s) dose(s) de reforço (caso tenha(m) sido aprovada(s) pelas autoridades de saúde), e que apresentaram COVID-19 entre 14 dias e 5 meses depois da última dose; b) vacinação incompleta: pacientes que não receberam todas as doses recomendadas de vacina, inclusive a(s) dose(s) de reforço, se aprovada(s), ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose; c) sem vacinação: pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19. A situação vacinal e o tipo de vacina administrada (caso tivesse sido administrada) foram determinados por meio de um banco de dados disponível on-line na comunidade autônoma de Múrcia, na Espanha.

Foram feitos três tipos de comparações. Primeiro, todos os três grupos de pacientes foram comparados com base na situação vacinal (vacinação completa, vacinação incompleta ou sem vacinação). Segundo, os pacientes com vacinação incompleta e os não vacinados foram agrupados e comparados com os pacientes com vacinação completa. Finalmente, os pacientes com vacinação completa e aqueles com vacinação incompleta também foram agrupados e comparados com aqueles sem vacinação.

As variáveis quantitativas são apresentadas em forma de média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), ao passo que as variáveis qualitativas são apresentadas em forma de frequências absolutas e relativas. As comparações entre as variáveis qualitativas foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson ou do teste exato de Fisher. Para comparações entre variáveis quantitativas e qualitativas com duas categorias, foi empregado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. Nos casos em que uma variável qualitativa possuía três ou mais categorias, as comparações foram feitas por meio de ANOVA ou do teste de Kruskal-Wallis. A análise em que pacientes não vacinados foram comparados àqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina foi realizada por meio de pareamento por escore de propensão (pareamento na razão de 1:1, sem reposição); o pareamento dentro da distância máxima tolerada (*caliper*) foi definido pelo escore de propensão. As variáveis usadas para o pareamento estavam presentes antes do início da COVID-19 e foram selecionadas para avaliar melhor a relação entre a situação vacinal e o prognóstico. As variáveis incluíram idade, sexo, obesidade, onda da pandemia de COVID-19 (agrupando os pacientes internados durante as ondas 3 e 4 e os internados durante as ondas 5, 6 e posteriormente), o Índice de Comorbidade de Charlson e o estado de imunossupressão. A distância máxima tolerada (*caliper*) de 0,1 do desvio padrão do logit do escore de propensão foi usada para o processo de pareamento. Para avaliar a eficácia do pareamento por escore de propensão em minimizar diferenças entre pacientes com e sem vacinação, foram calculadas as diferenças médias padronizadas para cada variável antes e depois do pareamento. Diferenças médias padronizadas $< 10\%$ foram consideradas indicativas de pareamento por escore de propensão bem-sucedido e de equilíbrio entre os dois grupos. As comparações entre os grupos pós-pareamento foram realizadas por meio do teste t de Student para dados pareados, do teste de Wilcoxon ou do teste de McNemar. Foram calculadas as OR ajustadas e IC95%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Todos os testes foram bicaudais, e o nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Entre o início da pandemia de COVID-19 e setembro de 2022, 465 pacientes com resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 foram admitidos na UTI. Destes, 189 foram excluídos do estudo. O fluxograma da seleção dos pacientes é apresentado na Figura S1. Foram incluídos no estudo 276 pacientes. Destes, 204 (73,9%) eram do sexo masculino, com média de idade de $58,8 \pm 13,8$ anos. Dos 276 pacientes incluídos no estudo, 23 (8,3%) receberam vacinação completa e 33 (12%) receberam vacinação incompleta, ao passo que 220 (79,7%) não receberam vacinação. Dos 33 pacientes com vacinação incompleta, 12 não receberam nenhum reforço que deveriam receber, 2 apresentaram COVID-19 duas semanas depois de receberem a segunda dose da vacina e 19 apresentaram a doença mais de 5 meses depois da última dose. O tipo de vacina e o número de doses recebidas nos grupos vacinados estão descritos na Tabela 1.

Características sociodemográficas, clínicas e background dos pacientes

Como se pode observar na Tabela 2, a idade foi a única característica sociodemográfica que diferiu nos três grupos de pacientes ($p = 0,009$). Embora os pacientes com vacinação completa tenham apresentado mais comorbidades, avaliadas pelo Índice de Comorbidade de Charlson ($p < 0,001$), a gravidade da doença foi maior no grupo com vacinação incompleta, seguido dos grupos com vacinação completa e sem vacinação ($p < 0,001$). A dispneia no momento do diagnóstico foi menos comum no grupo com vacinação completa ($p = 0,009$). Esses resultados se mantiveram quando os pacientes vacinados (completa ou parcialmente) foram comparados aos não vacinados, à exceção da dispneia, que não diferiu significativamente nos dois grupos.

O suporte respiratório de primeira linha e posterior não diferiu em nenhum dos grupos. No entanto, os níveis séricos de dímero D e LDH foram significativamente mais elevados no grupo não vacinado, ao contrário dos níveis de proteína C reativa, que foram mais elevados nos pacientes vacinados, completa ou parcialmente (Tabela 3). Embora nem a FR nem a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tenham diferido nas comparações realizadas, a proporção de pacientes com IRA mais grave ($\text{PaO}_2/$

Tabela 1. Tipo de vacina e número de doses recebidas.

Tipo de vacina [fabricante]	Vacinação completa			Vacinação incompleta		
	1ª dose (n = 23)	2ª dose (n = 23)	3ª dose (n = 11)	1ª dose (n = 33)	2ª dose (n = 19)	3ª dose (n = 8)
Vetor viral [AstraZeneca®]	9 (39,1)	9 (39,1)	3 (27,3)	4 (12,1)	2 (10,5)	-
Vacina de RNA mensageiro [Pfizer®]	8 (34,8)	8 (34,8)	-	23 (69,7)	15 (71,4)	2 (75)
Vetor viral [Jansen®]	5 (21,7)	-	-	2 (6,1)	4 (21,1)	-
Vacina de RNA mensageiro [Moderna®]	1 (4,3)	6 (26,1)	8 (72,7)	4 (12,1)	-	8 (72,7)

Tabela 2. Características sociodemográficas, clínicas e background dos pacientes.^a

Característica	Todos (n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
Sexo masculino, n (%)	204 (73,9)	161 (73,9)	24 (72,7)	19 (82,6)	0,619	185 (73,1)	0,321	43 (76,8)	0,733
Idade, anos	58,8 ± 13,8	57,5 ± 13,8	64,1 ± 12,8	63,5 ± 12,1	0,009	58,4 ± 13,92	0,090	63,8 ± 12,4	0,003
IMC, Kg/m ²	30,1 ± 5,7	30,1 ± 5,4	30,2 ± 7,5	29,9 ± 6,8	0,981	30,1 ± 5,7	0,860	30,1 ± 7,1	0,969
CURB-65	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3,5)	3 (2-3)	0,132	3 (2-3)	0,330	3 (2-3)	0,199
SAPS II	30,3 ± 9,2	29,2 ± 8,2	35,6 ± 12,8	32,8 ± 9,1	< 0,001	30,1 ± 9,2	0,169	34,5 ± 11,4	0,002
Admitido na UTI vindo de, n (%)					0,509				0,609
PS	82 (29,7)	66 (30,0)	11 (33,3)	5 (21,7)		112 (26,7)		16 (28,6)	
Enfermaria	155 (56,2)	125 (56,8)	18 (54,4)	12 (52,2)		231 (55,1)		30 (53,6)	
Outro hospital	39 (14,1)	29 (13,2)	4 (12,1)	6 (26,1)		76 (18,1)		10 (17,9)	
Comorbidades, n (%)									
Obesidade	117 (42,4)	94 (42,7)	13 (39,4)	10 (43,5)	0,931	107 (42,3)	0,912	23 (41,1)	0,823
Tabagismo	18 (5,5)	15 (6,8)	3 (9,1)	-	0,390	18 (7,1)	0,378	3 (5,4)	> 0,999
Hipertensão	117 (42,4)	92 (41,4)	17 (51,5)	9 (39,1)	0,517	108 (42,7)	0,741	26 (46,4)	0,534
Dislipidemia	100 (36,2)	74 (33,6)	15 (45,5)	11 (47,8)	0,202	89 (35,2)	0,227	26 (46,4)	0,087
Diabetes mellitus	76 (27,5)	55 (25)	13 (39,4)	8 (34,8)	0,162	68 (26,9)	0,416	21 (37,5)	0,062
Doença pulmonar crônica	51 (18,5)	40 (18,2)	6 (18,2)	5 (21,7)	0,915	46 (18,2)	0,778	11 (19,6)	0,801
Doença cardíaca crônica	26 (9,4)	18 (8,2)	3 (9,1)	5 (21,7)	0,106	21 (8,3)	0,051	8 (14,3)	0,163
Doença renal crônica	12 (4,3)	7 (3,2)	3 (9,1)	2 (8,7)	0,170	10 (4)	0,263	5 (8,9)	0,072
Doença hepática crônica	5 (1,8)	2 (0,9)	1 (3)	2 (8,7)	0,025	3 (1,2)	0,057	3 (5,4)	0,058
Câncer ativo	39 (14,1)	24 (10,9)	8 (24,2)	7 (30,4)	0,008	32 (12,6)	0,029	2 (3,6)	0,184
Acidente vascular cerebral	6 (2,2)	4 (1,8)	2 (6,1)	-	0,225	6 (2,4)	> 0,999	2 (3,6)	0,352
Doença autoimune	9 (3,3)	4 (1,8)	3 (9,1)	2 (8,7)	0,028	7 (2,8)	0,167	5 (8,9)	0,019
Imunossupressão	27 (9,8)	11(5)	6 (26,1)	10 (30,3)	< 0,001	21 (8,3)	0,016	16 (28,6)	< 0,001
Índice de Comorbidade de Charlson	0 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	2 (1-2)	< 0,001	0 (0-2)	< 0,001	2 (0-2)	< 0,001
Ordem de não intubar, n (%)	12 (4,3)	10 (4,5)	1 (3)	1 (4,3)	0,924	11 (4,3)	> 0,999	2 (3,6)	> 0,999

Continua...▶

Tabela 2. Características sociodemográficas, clínicas e background dos pacientes.^a (Continuação...)

Característica	Todos (n = 276)					p*	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	Grupo V Vacinação (n = 56)					
Sintomas, n (%)										
Dispneia	272 (98,6)	218 (99,1)	33 (100)	21 (91,3)	0,009	251 (99,2)	0,036	54 (96,4)	0,184	
Febre	206 (74,6)	160 (72,7)	26 (78,8)	20 (87)	0,277	186 (73,5)	0,156	46 (82,1)	0,226	
Tosse seca	233 (84,4)	186 (84,5)	29 (87,9)	18 (78,3)	0,617	215 (85)	0,374	47 (83,9)	0,910	
Expectoração	29 (10,5)	22 (10)	4 (12,1)	3 (13)	0,857	26 (10,3)	0,720	7 (12,5)	0,586	
Diarreia	29 (10,5)	25 (11,4)	2 (6,1)	2 (8,7)	0,623	27 (10,7)	>0,999	4 (7,1)	0,358	
Cefaleia	84 (30,4)	60 (27,3)	14 (42,4)	10 (43,5)	0,077	74 (29,2)	0,156	24 (42,9)	0,029	
Náusea/vômito	18 (6,5)	18 (8,2)	-	-	0,086	18 (7,1)	0,378	-	0,029	
Anosmia	22 (8)	17 (7,7)	4 (12,1)	1 (4,3)	0,548	21 (8,3)	> 0,999	5 (8,9)	0,791	
Ageusia	20 (7,2)	17 (7,7)	1 (3)	2 (8,7)	0,600	18 (7,1)	0,677	3 (5,4)	0,774	
Dor torácica	15 (5,4)	12 (5,5)	1 (3)	2 (8,7)	0,655	13 (5,1)	0,361	3 (5,4)	> 0,999	
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão no hospital	7 (5-10)	7 (5-10)	6,5 (4,5-10)	7 (5-11)	0,620	7 (5-10)	0,597	7 (5-10)	0,318	
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão na UTI	9 (6-11)	9 (7-11)	8,5 (6-11)	8 (5-14)	0,680	9 (7-11)	0,722	8 (6-12)	0,370	
Onda de COVID-19					< 0,001		< 0,001		< 0,001	
3 ^a	108 (39,1)	107 (48,6)	1 (3)	-		108 (42,7)		1 (1,8)		
4 ^a	11 (4)	10 (4,5)	-	1 (4,3)		10 (4)		1 (1,8)		
5 ^a	50 (18,1)	39 (17,7)	6 (18,2)	5 (21,7)		45 (17,8)		11 (19,6)		
6 ^a	88 (31,9)	61 (27,7)	16 (48,5)	11 (47,8)		77 (30,4)		27 (48,2)		
Depois da 6 ^a onda	19 (6,9)	3 (1,4)	10 (30,3)	6 (26,1)		13 (5,1)		16 (28,6)		
Primeira radiografia de tórax na UTI, n (%)					0,544		0,705		0,244	
Quadrantes afetados, 3-4	22 (9,1)	22 (10)	2 (6,1)	1 (4,3)		24 (9,5)		53 (94,6)		
Quadrantes afetados, 1-2	251 (90,9)	198 (90)	31 (93,9)	22 (95,7)		229 (90,5)		3 (5,4)		
Aumento de infiltrados em 48 h	214 (77,5)	170 (77,3)	23 (69,7)	21 (91,3)	0,159	193 (76,3)	0,098	44 (78,6)	0,835	

CURP-65; *mental Confusion*, Urea, *Respiratory rate*, *Blood pressure*, and *age* = 65 years (CURP-65 em português: Confusão Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos); e SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*. ^aDados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. ^{*}Comparação entre o Grupo I, o Grupo II e o Grupo III. ^{**}Comparação entre o Grupo III e o Grupo IV. [†]Comparação entre o Grupo I e o Grupo V. [‡]OBSERVAÇÃO: Grupo I (sem vacinação): pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19; Grupo II (vacinação incompleta): pacientes que não receberam todas as doses recomendadas da vacina contra a COVID-19, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose recebida; Grupo III (vacinação completa): pacientes que receberam as doses necessárias de acordo com o tipo de vacina, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada, com intervalo superior a 14 dias e inferior a 5 meses entre a última dose da vacina e a manifestação da COVID-19; Grupo IV (sem vacinação + vacinação incompleta, isto é, pacientes dos Grupos I e II); e Grupo V (vacinação, isto é, pacientes dos Grupos II e III).

Tabela 3. Variáveis respiratórias, analíticas e de tratamento.^a

Variável	Todos (n = 276)					p [†]
	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	Grupo V Vacinação (n = 56)	
Medicamentos, n (%)						
Antibióticos na admissão na UTI	113 (40,9)	83 (37,7)	12 (52,2)	101 (39,9)	30 (53,6)	0,031
Remdesivir	11 (4,0)	9 (4,1)	-	11 (4,3)	2 (3,6)	0,859
Tocilizumabe	152 (55,1)	110 (50,5)	18 (78,3)	134 (53,0)	41 (73,2)	0,002
Corticosteroides	276 (100)	220 (100)	23 (100)	253 (100)	56 (100)	> 0,999
Suporte respiratório na admissão na UTI, n (%)						
CNAF	3 (1,1)	3 (1,4)	-	3 (1,2)	-	0,351
CPAP	207 (75)	167 (75,9)	19 (82,6)	188 (74,3)	40 (71,4)	
BiPAP	58 (21)	45 (20,5)	4 (17,4)	54 (21,3)	13 (23,2)	
VMI	8 (2,9)	5 (2,3)	-	8 (3,2)	3 (5,34)	
Suporte respiratório durante a internação na UTI, n (%)						
CNAF	235 (85,1)	190 (86,4)	20 (87,0)	215 (85,0)	45 (80,4)	0,220
CPAP	237 (85,9)	189 (85,9)	21 (91,3)	216 (85,4)	48 (85,7)	0,900
BiPAP	174 (63,0)	139 (63,2)	15 (65,2)	159 (62,8)	35 (62,5)	0,875
VMI	78 (28,3)	61 (27,7)	7 (30,4)	71 (28,1)	17 (30,4)	0,646
Linfócitos, células × 10 ⁹ /L	560 (400-800)	500 (400-775)	600 (225-1,275)	500 (400-700)	500 (300-1,000)	0,825
Dimero D, ng/mL	894 (595-1,500)	865 (572-1,362)	767 (543-2,230)	900 (596-1,492)	1,141 (738-2,734)	0,017
Ferritina, ng/mL	911 (532-1,427)	934 (520-1,423)	833 (421-1,476)	911 (524-1,423)	781 (555-1,444)	0,359
Proteína C reativa, mg/L	10,7 (5,3-19,9)	9,6 (5,3-18,1)	15,4 (5,1-21,6)	10,7 (5,3-20)	15 (9,8-22,5)	0,004
LDH, U/L	630 (444-838)	592 (425-805)	381 (313-512)	570 (401-799)	403 (311-533)	< 0,001
FR, ciclos/min	30 ± 6	30 ± 6	28 ± 5	30 ± 6	29 ± 5	0,051
PaO ₂ /FiO ₂ na admissão na UTI, mmHg	115 ± 24	116 ± 24	117 ± 24	115 ± 24	113 ± 22	0,398
Pior valor, n (%)						
< 100 mmHg	145 (52,5)	121 (55,0)	7 (30,4)	138 (54,5)	24 (42,9)	
101-150 mmHg	130 (47,1)	99 (45,0)	15 (65,2)	115 (45,4)	31 (55,4)	0,001
151-200 mmHg	1 (0,4)	-	1 (4,3)	-	1 (1,8)	0,076
PEEP/EPAP/CPAP no início da VNI/VMI, mmHg						
No dia da intubação	12,1 ± 1,1	12,1 ± 1,2	12,0 ± 0,8	12,1 ± 1,2	11,9 ± 0,8	0,260
Pior valor durante a internação na UTI	12,7 ± 1,3	12,7 ± 1,3	12,4 ± 0,9	12,7 ± 1,3	12,7 ± 1,3	0,180

Continua...▶

Tabela 3. Variáveis respiratórias, analíticas e de tratamento.^a (Continuação...)

Variável	Todos (n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV Sem vacinação + vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
Pressão de platô, cmH ₂ O	24,9 ± 1,7	24,9 ± 1,6	25 ± 2,1	25,8 ± 1,3	0,343	24,9 ± 1,7	0,146	25,3 ± 1,8	0,342
No dia da intubação	27 ± 1,4	27 ± 1,3	26,8 ± 1,9	27,1 ± 1,6	0,862	26,9 ± 1,4	0,773	26,9 ± 1,7	0,836

CNAF: cânula nasal de alto fluxo; VMI: ventilação mecânica invasiva; EPAP: expiratory positive airway pressure (pressão positiva expiratória nas vias aéreas); e VNI: ventilação não invasiva. ^aDados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. *Comparação entre o Grupo I, o Grupo II e o Grupo III. **Comparação entre o Grupo III e o Grupo IV. †Comparação entre o Grupo I e o Grupo V. OBSERVAÇÃO: Grupo I (sem vacinação): pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19; Grupo II (vacinação incompleta): pacientes que não receberam todas as doses recomendadas da vacina contra a COVID-19, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose recebida; Grupo III (vacinação completa): pacientes que receberam as doses necessárias de acordo com o tipo de vacina, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada, com intervalo superior a 14 dias e inferior a 5 meses entre a última dose da vacina e a manifestação da COVID-19; Grupo IV (sem vacinação + vacinação incompleta, isto é, pacientes dos Grupos I e II); e Grupo V (vacinação, isto é, pacientes dos Grupos II e III).

FiO₂ < 100) foi maior nos não vacinados, seguidos dos parcialmente vacinados (p = 0,045). Não houve diferença entre os grupos quanto a nenhuma das variáveis relacionadas às pressões respiratórias/ventilatórias, EPAP/CPAP, PEEP, pressão de platô ou pressão de distensão.

Desfechos

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto a complicações, duração do suporte ventilatório ou tempo de internação na UTI/hospital (Tabela 4). Embora a taxa de mortalidade hospitalar tenha sido maior no grupo com vacinação incompleta (24,2%) do que nos grupos sem vacinação e com vacinação completa (20,5% e 17,4%, respectivamente), a diferença não foi significativa (p = 0,813). Não houve diferenças significativas nos desfechos do estudo entre os pacientes com vacinação completa e aqueles com vacinação incompleta ou sem vacinação, tampouco entre os pacientes com vacinação completa ou incompleta e aqueles sem vacinação.

Após o ajuste, o grupo de pacientes com pelo menos uma dose de vacina e o grupo de pacientes não vacinados apresentaram uma distribuição mais equilibrada de variáveis (Tabela 5). Embora o número de pacientes com complicações graves (OR = 1,49; IC95%: 0,68-3,26), VNI malsucedida (OR = 1,56; IC95%: 0,68-3,59) e mortalidade hospitalar (OR = 1,59; IC95%: 0,68-3,71) tenha sido maior no grupo sem vacinação, nenhum desses desfechos alcançou significância estatística. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de estudo quanto às complicações analisadas no presente estudo (Tabela 6).

DISCUSSÃO

Neste estudo, não observamos nenhuma relação entre a situação vacinal e os desfechos em pacientes em estado crítico internados na UTI por IRA decorrente de COVID-19.

Desde o início da pandemia de COVID-19, um imenso esforço tem sido feito para elaborar estratégias para conter a infecção pelo SARS-CoV-2. A elaboração de vacinas e a sua disponibilização à população foi uma das prioridades. As vacinas apresentam alta eficácia na prevenção de doença grave, resultando em menores taxas de hospitalização, internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica e, em última análise, mortalidade.⁽⁷⁻¹¹⁾ Esses achados foram observados em diferentes contextos geográficos.⁽²⁰⁻²⁴⁾ No entanto, em pacientes admitidos na UTI em estado crítico em virtude da COVID-19, os desfechos e sua relação com a situação vacinal são controversos.

Em um estudo pequeno realizado em 2021, Morales et al. mostraram que não houve diferenças significativas entre pacientes com vacinação completa, incompleta ou sem vacinação quanto ao tempo de internação ou à mortalidade.⁽¹³⁾ Grapsa et al. analisaram pacientes com SDRA causada por COVID-19 e a necessidade de ventilação mecânica invasiva e observaram menor

Tabela 4. Desfechos dos pacientes.^a

Desfecho	Todos (n = 276)	Grupo I Sem vacinação (n = 220)	Grupo II Vacinação incompleta (n = 33)	Grupo III Vacinação completa (n = 23)	p*	Grupo IV Sem vacinação + Vacinação incompleta (n = 253)	p**	Grupo V Vacinação (n = 56)	p†
SDRA, n (%)	259 (93,6)	206 (93,6)	32 (97,0)	21 (91,3)	0,660	238 (94,1)	0,641	53 (94,6)	> 0,999
Grau, n (%)	96 (37,1)	76 (36,9)	12 (37,5)	8 (38,1)	0,993	88 (37,0)	0,919	20 (37,7)	0,910
Moderado	163 (62,9)	130 (63,1)	20 (62,5)	13 (61,9)		150 (63,0)		33 (62,3)	
Grave	3,6 ± 1,2	3,6 ± 1,1	4,1 ± 1,9	3,6 ± 0,9	0,058	3,7 ± 1,2	0,745	3,9 ± 1,6	0,157
Pontuação no SOFA no momento da admissão na UTI	6,1 ± 3,7	5,9 ± 3,7	6,5 ± 3,7	6,2 ± 3,5	0,705	6,1 ± 3,7	0,816	6,4 ± 3,6	0,438
Pior valor durante a internação na UTI	99 (35,9)	84 (38,2)	9 (27,3)	6 (26,1)	0,282	93 (36,8)	0,307	15 (26,8)	0,112
Hiperglicemia, n (%)	10 (3,6)	10 (4,5)	-	-	0,267	10 (4,0)	> 0,999	-	0,221
Sangramento grave, n (%)	67 (24,3)	50 (22,7)	10 (30,3)	7 (30,4)	0,493	60 (23,7)	0,472	17 (30,4)	0,234
Lesão renal aguda, n (%)	64 (23,2)	49 (22,3)	7 (21,2)	8 (34,8)	0,296	56 (22,1)	0,169	15 (26,8)	0,523
Agitação/delírio hiperativo, n (%)	56 (20,3)	43 (19,5)	7 (21,2)	6 (26,1)	0,752	50 (19,8)	0,470	12 (23,2)	0,542
Fraqueza adquirida na UTI, n (%)	21 (7,6)	16 (7,3)	3 (9,1)	2 (8,7)	0,915	19 (7,5)	0,690	5 (8,9)	0,777
Doença tromboembólica, n (%)	22 (8,0)	20 (9,1)	-	2 (8,7)	0,197	20 (7,9)	0,703	2 (3,6)	0,268
Fibrilação atrial, n (%)	4 (1,4)	4 (1,8)	-	-	0,597	4 (1,6)	> 0,999	-	0,586
Acidente vascular cerebral, n (%)	46 (16,7)	39 (17,7)	4 (12,1)	3 (13,0)	0,642	43 (17,0)	0,776	7 (12,5)	0,349
Barotrauma, n (%)	102 (37,0)	82 (37,3)	9 (27,3)	11 (47,8)	0,286	91 (36,0)	0,259	20 (35,7)	0,781
Infecção hospitalar, n (%)	79 (29,5)	64 (29,8)	7 (23,3)	8 (34,8)	0,649	71 (29,0)	0,559	15 (28,3)	0,849
Falha da VNI de primeira linha	70 (27,3)	56 (27,3)	7 (24,1)	7 (31,8)	0,830	63 (26,0)	0,622	14 (27,5)	0,985
Falha da VNI de primeira linha com ordem de não intubar	5 (17,2)	4 (16,7)	1 (50,0)	-	0,344	5 (10,2)	> 0,999	1 (20,0)	> 0,999
Falha da VNI pós-extubação	6 (3-10)	5 (3-10)	7 (3-11)	6 (5-15)	0,865	5,5 (3-10)	0,852	6 (4-12)	0,813
Duração da VNI, dias	13 (6-29)	13 (6-28)	7 (2-19)	35 (10-56)	0,051	13 (6-25)	0,055	11 (4-35)	0,811
Duração da VMI, dias	31 (11,2)	24 (10,9)	2 (6,1)	5 (21,7)	0,178	26 (10,3)	0,156	7 (12,5)	0,736
Traqueotomia, n (%)	4 (1,4)	4 (1,4)	-	-	0,597	4 (1,6)	> 0,999	-	0,586
ECMO, n (%)	27 (14-43)	27 (15-45)	14 (6-31)	43 (26-87)	0,798	24 (13-43)	0,522	10 (6,0-16,5)	0,875
Tempo de internação na UTI, dias	32 (18-51)	39 (19-51)	17 (6-31)	50 (26-129)	0,583	30 (17-50)	0,300	18 (11-26)	0,628
Tempo de internação no hospital, dias	55 (19,9)	43 (19,5)	8 (24,2)	4 (17,4)	0,780	51 (20,2)	> 0,999	12 (21,4)	0,753
Mortalidade na UTI	46 (17,4)	35 (16,7)	8 (25,0)	3 (13,6)	0,454	43 (17,8)	0,625	11 (20,3)	0,522
Mortalidade na UTI com ordem de não intubar									

Continua...▶

Tabela 4. Desfechos dos pacientes.^a (Continuação...)

Desfecho	Todos					p [†]
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	
Mortalidade hospitalar	45 (20,5)	8 (24,2)	4 (17,4)	53 (19,3)	12 (21,4)	0,932
Mortalidade hospitalar com ordem de não intubar	37 (17,6)	8 (25,0)	3 (13,6)	45 (18,6)	11 (20,4)	0,640

VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; e ECMO: extracorpórea membrana oxygenation (oxigenação por membrana extracorpórea). ^aDados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. *Comparação entre o Grupo I, o Grupo II e o Grupo III. **Comparação entre o Grupo III e o Grupo IV. †Comparação entre o Grupo I e o Grupo V. OBSERVAÇÃO: Grupo I (sem vacinação): pacientes que não receberam nenhuma vacina contra a COVID-19; Grupo II (vacinação incompleta): pacientes que não receberam todas as doses recomendadas da vacina contra a COVID-19, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada ou que apresentaram COVID-19 menos de 14 dias ou mais de 5 meses depois da última dose recebida; Grupo III (vacinação completa): pacientes que receberam as doses necessárias de acordo com o tipo de vacina, incluindo doses de reforço (quando aprovadas pelas autoridades de saúde), para garantir a imunização adequada, com intervalo superior a 14 dias e inferior a 5 meses entre a última dose da vacina e a manifestação da COVID-19; Grupo IV (sem vacinação + vacinação incompleta, isto é, pacientes dos Grupos I e II); e Grupo V (vacinação, isto é, pacientes dos Grupos II e III).

mortalidade em pacientes com vacinação completa do que em controles não vacinados ou parcialmente vacinados.⁽¹⁴⁾ Graselli et al. mostraram que embora a vacinação tenha diminuído o risco de internação na UTI, a situação vacinal não se relacionou com a mortalidade hospitalar ou na UTI em pacientes admitidos na UTI.⁽¹⁵⁾ Finalmente, em um estudo multicêntrico com pacientes admitidos na UTI, Otto et al. mostraram que pacientes vacinados tiveram menos dias de ventilação mecânica invasiva, internação na UTI e internação hospitalar.⁽¹⁶⁾ Embora a mortalidade bruta tenha sido maior em pacientes vacinados, a mortalidade ajustada pela análise multivariada não mostrou nenhuma relação entre a situação vacinal e a mortalidade hospitalar ou na UTI.

Como em estudos anteriores, no presente estudo os pacientes vacinados eram mais velhos e apresentavam mais comorbidades,⁽¹³⁻¹⁶⁾ provavelmente porque indivíduos mais velhos e com comorbidades sejam o principal alvo das campanhas de vacinação. No grupo sem vacinação, observamos maior proporção de pacientes com IRA grave (PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg) no momento da admissão na UTI, bem como níveis aumentados de LDH e dímero D, parâmetros relacionados com pior prognóstico clínico.⁽²⁵⁾ No entanto, os níveis de proteína C reativa, um parâmetro relacionado com o processo inflamatório, foram maiores nos pacientes vacinados, especialmente naqueles com vacinação completa. Não obstante, os principais resultados referentes a complicações da COVID-19, tempo de internação na UTI/hospital e mortalidade não apresentaram relação com a situação vacinal. Foram contabilizadas as variações da prevalência de diferentes variantes do SARS-CoV-2 durante o período do estudo, o que poderia ter modificado os resultados da vacinação ao ajustar a variável "onda da pandemia de COVID-19" (agrupando os pacientes internados durante as ondas 3 e 4 e os internados durante as ondas 5, 6 e posteriormente) na análise pareada.

Embora estudos anteriores tenham usado diferentes definições de pacientes com vacinação incompleta, usamos a definição sugerida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, a qual também foi usada no supracitado estudo multicêntrico realizado na Grécia.⁽¹⁴⁾ Essa definição leva em conta o recebimento ou não da dose de reforço, conforme recomendação das autoridades de saúde. A fim de avaliar o impacto potencial da vacinação nos desfechos clínicos em pacientes em estado crítico, fizemos comparações dividindo os pacientes em três grupos com base em sua situação vacinal. O objetivo dessas comparações foi avaliar quaisquer diferenças ou associações entre a situação vacinal e os desfechos clínicos. Em virtude das dúvidas a respeito do papel da vacinação incompleta nos desfechos dos pacientes, realizamos análises adicionais agrupando pacientes parcialmente vacinados e pacientes não vacinados e comparando pacientes não vacinados àqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina. Nenhuma dessas análises, incluindo a análise de pareamento por escore de propensão comparando

Tabela 5. Comparação das características sociodemográficas, clínicas e analíticas dos pacientes pareadas pelo escore de propensão.^a

Variável	Vacinação (n = 52)	Sem vacinação (n = 52)	p	SMD, %
Sexo masculino, n (%)	39 (75)	39 (75)	> 0,999	-
Idade, anos	63,1 ± 12,6	61,9 ± 13,7	0,551	8,3
Comorbidades, n (%)				
Obesidade	22 (43,3)	20 (38,5)	0,845	5,4
Tabagismo atual	3 (5,8)	2 (3,8)	> 0,999	6,2
Hipertensão	24 (46,2)	22 (42,3)	0,832	5,9
Dislipidemia	23 (44,2)	20 (38,5)	0,690	8,3
Diabetes mellitus	18 (34,6)	16 (30,8)	0,804	6,9
Doença pulmonar crônica	11 (21,2)	11 (21,2)	> 0,999	-
Doença cardíaca crônica	7 (13,5)	5 (9,6)	0,727	9,8
Doença renal crônica	5 (9,6)	4 (7,7)	> 0,999	4,6
Doença hepática crônica	3 (5,8)	2 (3,8)	> 0,999	6,2
Câncer ativo	2 (3,8)	3 (5,8)	> 0,999	6,5
Acidente vascular cerebral	2 (3,8)	2 (3,8)	> 0,999	8,0
Doença autoimune	1 (1,9)	2 (3,8)	> 0,999	8,0
Imunossupressão	10 (19,2)	10 (19,2)	> 0,999	-
Índice de Comorbidade de Charlson	2 (1-3)	2 (1-3)	0,963	6,3
Onda de COVID-19, n (%)				
3 ^a a 5 ^a	13 (25,0)	14 (26,9)	> 0,999	3,3
6 ^a e depois	39 (75,0)	38 (73,1)		
Admitido na UTI vindo do PS, n (%)	12 (23,1)	12 (23,1)	> 0,999	-
CURB-65	3 (2-3)	3 (2-3)	0,204	17,1
SAPS II	33,4 ± 10,1	32,2 ± 7,2	0,328	13,7
Ordem de não intubar, n (%)	2 (3,8)	3 (5,8)	> 0,999	6,2
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão no hospital	7 (5-9)	7 (5-10)	0,337	11,1
Dias decorridos desde o início dos sintomas até a admissão na UTI	8 (6-12)	8 (7-12)	0,795	2,0
3-4 quadrantes afetados na primeira radiografia de tórax na UTI, n (%)	49 (94,2)	47 (90,4)	0,727	9,8
Aumento de infiltrados em 48 h, n (%)	42 (80,8)	35 (67,3)	0,167	22,6
Apoio respiratório na admissão na UTI, n (%)				
CPAP	37 (71,2)	39 (75,0)	0,851	5,2
BiPAP	12 (23,1)	13 (25,0)	> 0,999	2,7
Outros (CNAF/VMI)	3 (5,8)	1 (4,5)	0,625	13,9
Medicamentos, n (%)				
Antibióticos na admissão na UTI	27 (51,9)	17 (32,7)	0,076	28,0
Remdesivir	2 (3,8)	2 (3,8)	> 0,999	-
Tocilizumabe	36 (69,2)	33 (63,5)	0,648	9,5
Corticosteroides	52 (100)	52 (100)	> 0,999	-
Dímero D, ng/mL	1.281 (756-2.884)	1.068 (771-2.103)	0,278	2,3
Proteína C reativa, mg/L	12,8 (5,2-21,3)	15,0 (9,5-20,8)	0,006	31,6
LDH, U/L	399 (302-535)	531 (393-783)	0,003	44,8
FR, ciclos/min	29 ± 5	30 ± 7	0,557	8,2
PaO ₂ /FiO ₂ na admissão na UTI, mmHg	112 ± 21	114 ± 17	0,554	8,3

SMD: *standardized mean difference* (diferença média padronizada); CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age = 65 years* (CURP-65 em português: Confusão mental, Ureia, frequência Respiratória, Pressão arterial e idade = 65 anos); SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; CNAF: cânula nasal de alto fluxo; e VMI: ventilação mecânica invasiva. ^aDados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado.

pacientes não vacinados a pacientes que receberam pelo menos uma dose de vacina, mostrou um melhor prognóstico em pacientes com vacinação completa ou incompleta. Múltiplos fatores podem contribuir para o fato de a vacinação não proteger contra a COVID-19 crítica, incluindo a idade, o tipo de vacina, a variante do vírus e a imunossupressão.⁽²⁶⁾ Além disso, outros fatores desconhecidos podem contribuir para a falta

de eficácia da vacina em pacientes vacinados com COVID-19 grave. Apesar desses achados, na ausência de uma diferença estatisticamente significativa, é importante observar que as proporções de pacientes com complicações graves, VNI malsucedida e mortalidade hospitalar foram maiores em pacientes não vacinados do que naqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina na amostra pareada pelo

Tabela 6. Comparação dos desfechos dos pacientes pareados pelo escore de propensão.^a

Variável	Vacinação (n = 52)	Sem vacinação (n = 52)	p	SMD, %
Suporte respiratório durante a internação na UTI, n (%)				
CNAF	41 (78,8)	47 (90,4)	0,109	0,27
CPAP	44 (84,6)	45 (86,5)	> 0,999	3,5
BiPAP	33 (63,5)	36 (69,2)	0,678	8,6
VMI	16 (30,8)	16 (30,8)	-	-
Pontuação no SOFA no momento da admissão na UTI	4,0 ± 1,6	3,9 ± 0,9	0,659	6,2
Pior valor durante a internação na UTI	6,4 ± 3,5	6,4 ± 3,9	0,878	2,1
Pacientes com complicações, n (%)	28 (53,8)	33 (63,5)	0,487	12,0
Hiperglicemia, n (%)	14 (26,9)	15 (28,8)	> 0,999	3,0
Sangramento grave, n (%)	-	3 (5,8)	-	24,5
Lesão renal aguda, n (%)	15 (28,8)	13 (25,0)	0,815	6,5
Agitação/delírio hiperativo, n (%)	15 (28,8)	13 (25,0)	0,804	6,9
Fraqueza adquirida na UTI, n (%)	12 (23,1)	8 (15,4)	0,424	14,7
Doença tromboembólica, n (%)	5 (9,6)	3 (5,8)	0,727	9,8
Fibrilação atrial, n (%)	2 (3,8)	5 (9,6)	0,453	15,8
Barotrauma, n (%)	6 (11,5)	4 (7,7)	0,754	8,7
Infecção hospitalar, n (%)	18 (34,6)	20 (38,5)	0,815	6,5
Falha da VNI de primeira linha ^b , n (%)	14 (28,6)	19 (36,5)	0,664	9,3
Duração da VNI, dias	5 (3-7)	4 (3-7)	0,824	1,5
Duração da VMI, dias	14 (8-21)	13 (9-22)	0,927	5,2
Traqueotomia, n (%)	6 (11,5)	3 (5,8)	0,508	13,9
ECMO, n (%)	-	1 (1,9)	-	13,9
Internação na UTI, dias	10,5 (6-19,5)	10 (6-16,5)	0,912	7,8
Internação no hospital, dias	19 (12-26,5)	18 (11-26)	0,725	10,7
Mortalidade na UTI, n (%)	12 (23,1)	16 (30,8)	0,503	12,4
Mortalidade hospitalar, n (%)	13 (25,0)	18 (34,6)	0,405	14,5

SMD: *standardized mean difference* (diferença média padronizada); CNAF: cânula nasal de alto fluxo; VMI: ventilação mecânica invasiva; VNI: ventilação não invasiva; e ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea). ^aDados expressos em forma de média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. ^bEm 101 pacientes em VNI de primeira linha ou após a falha da CNAF (49 pacientes no grupo vacinação e 52 pacientes no grupo sem vacinação).

escore de propensão. A presença de uma OR de 1,93 para mortalidade hospitalar é relevante mesmo na ausência de significância estatística e poderia fornecer mais evidências a favor da vacinação sistemática contra a COVID-19, não só porque a vacinação pode reduzir o risco de infecção e doença grave, mas também porque os desfechos podem ser piores em pacientes não vacinados que estejam em estado crítico.

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, embora a amostra tenha sido grande (276 pacientes em estado crítico), os grupos de pacientes com vacinação completa e incompleta foram relativamente pequenos. É possível que isso tenha tido impacto na significância estatística das diferenças entre os grupos. Segundo, por se tratar de um estudo unicêntrico cujo protocolo de trabalho baseou-se principalmente no tratamento da IRA com VNI, é possível que os resultados estejam mais relacionados com o manejo dos pacientes do que com a situação vacinal. Finalmente, analisamos todos os pacientes internados desde o início da vacinação, independentemente da variante predominante. A variante Delta predominou durante os primeiros meses após o início da vacinação, e a variante Ômicron predominou a partir de setembro de 2021. No entanto, estudos de correlação realizados na

Europa mostraram que, embora não tenha melhorado significativamente a taxa de infecção nos primeiros quatro meses de 2022, a vacinação teve impacto nos sistemas de saúde, nas hospitalizações, nas internações na UTI e na mortalidade.⁽²⁷⁾ Esse benefício diminuiu no último mês de 2022, um achado que é consistente com observações anteriores e indica que, embora uma dose de reforço restaure temporariamente os níveis de anticorpos e aumente a imunidade mediada por células, a proteção contra diferentes desfechos da infecção pela variante Ômicron começa a diminuir 3-4 meses depois da administração.⁽²⁷⁾

Está bem demonstrado que as vacinas previnem hospitalização, doença grave e morte por COVID-19.⁽²⁸⁾ O que não está tão claro é como pacientes vacinados ou parcialmente vacinados se saem em comparação com pacientes não vacinados em casos de IRA por COVID-19. Este estudo não conseguiu demonstrar uma melhoria significativa dos desfechos em pacientes com COVID-19 em estado crítico e vacinados contra o SARS-CoV-2. No entanto, os IC foram amplos e as estimativas pontuais de mortalidade favoreceram os pacientes que receberam pelo menos uma dose da vacina contra a COVID-19. São necessários mais e maiores estudos para determinar a conexão entre a situação vacinal e o prognóstico da

COVID-19 crítica, bem como para emparelhar fatores relacionados ao paciente, tipo de vacina e variante do vírus com seus efeitos nesses pacientes.

participaram da coleta e interpretação dos dados e revisaram a versão final do artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Pedro Nogueira Costa planejou o estudo, interpretou os dados e escreveu o artigo. Os demais autores

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Brainard J, Jones NR, Lake IR, Hooper L, Hunter PR. Community use of face masks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: a rapid scoping review. *Euro Surveill.* 2020;25(49):2000725. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.49.2000725>
- Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):e26-e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2022;17(1):e0260733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260733>
- Wada N, Li Y, Hino T, Gagne S, Valtchinov VI, Gay E, et al. COVID-19 Vaccination reduced pneumonia severity. *Eur J Radiol Open.* 2022;9:100456. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100456>
- Singhal J, Goel C, Gupta V, Sachdeva M, Sanjappa S, Koushal V, et al. Comparison of Imaging Severity Between Vaccinated and Unvaccinated COVID-19 Patients: Perspective of an Indian District. *Cureus.* 2022;14(10):e30724. <https://doi.org/10.7759/cureus.30724>
- Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2021;398(10309):1407-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA.* 2021;326(20):2043-2054. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499>
- He X, Su J, Ma Y, Zhang W, Tang S. A comprehensive analysis of the efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines. *Front Immunol.* 2022;13:945930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945930>
- Whittaker R, Bråthen Kristofferson A, Valcarcel Salamanca B, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, et al. Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(6):871-878. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.033>
- Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):22777. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>
- Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;12(12):CD015477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477>
- Federico M. How Do Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Protect from Severe Disease?. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10374. <https://doi.org/10.3390/ijms231810374>
- Morales Varas G, Sánchez Casado M, Padilla Peinado R, Morán Gallego F, Buj Vicente M, Rodríguez Villamizar A. Effects of vaccination against COVID-19 on the evolution of critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2022;46(10):588-590. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.12.009>
- Grapsa E, Adamos G, Andrianopoulos I, Tsolaki V, Giannakoulis VG, Karavidas N, et al. Association Between Vaccination Status and Mortality Among Intubated Patients With COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2235219. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.35219>
- Grasselli G, Zanella A, Carlesso E, Florio G, Canakoglu A, Bellani G, et al. Association of COVID-19 Vaccinations With Intensive Care Unit Admissions and Outcome of Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia in Lombardy, Italy. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2238871. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38871>
- Otto M, Burrell AJC, Neto AS, Allegro PV, Trapani T, Cheng A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with one, two and three doses of vaccination against COVID-19 in Australia. *Intern Med J.* 2023;53(3):330-338. <https://doi.org/10.1111/imj.15884>
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in *JAMA* 1994 May 4;271(17):1321]. *JAMA.* 1993;270(24):2957-2963. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Johnson S, Mielke N, Mathew T, Maine GN, Chen NW, Bahl A. Predictors of hospitalization and severe disease due to breakthrough SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated individuals. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022;3(4):e12793. <https://doi.org/10.1002/emp2.12793>
- Semenzato L, Botton J, Baricault B, Deloumeaux J, Joachim C, Sylvestre E, et al. Vaccine effectiveness against severe COVID-19 outcomes within the French overseas territories: A cohort study of 2-doses vaccinated individuals matched to unvaccinated ones followed up until September 2021 and based on the National Health Data System. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274309>
- Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):816. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07814-4>
- Gram MA, Emborg HD, Schelde AB, Friis NU, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection or COVID-19 hospitalization with the Alpha, Delta, or Omicron SARS-CoV-2 variant: A nationwide Danish cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(9):e1003992. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003992>
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AIMukdad S, Yassin HM, Al-Khatib HA, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1804-1816. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200797>
- Keykavousi K, Nourbakhsh F, Abdollahpour N, Fazeli F, Sedaghat A, Soheili V, et al. A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *Int J Anal Chem.* 2022;2022:9006487. <https://doi.org/10.1155/2022/9006487>
- Petráš M, Mláčálik R, Janovská D, Čelko AM, Dáňová J, Selinger E, et al. Risk factors affecting COVID-19 vaccine effectiveness identified from 290 cross-country observational studies until February 2022: a meta-analysis and meta-regression. *BMC Med.* 2022;20(1):461. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02663-z>
- Rzymiski P, Kasianchuk N, Sikora D, Poniedziałek B. COVID-19 vaccinations and rates of infections, hospitalizations, ICU admissions, and deaths in Europe during SARS-CoV-2 Omicron wave in the first quarter of 2022. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28131. <https://doi.org/10.1002/jmv.28131>
- Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(12):459-465. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7112e1>



Persistência de sintomas e função pulmonar em casos leves de COVID-19 seis meses após a infecção: um estudo transversal

Barbara Galdino de Sousa^{1,3}, Ítalo Caldas Silva^{2,3}, Rayana Fialho da Costa^{2,3}, Ellys Rhaiara Nunes Rebouças^{1,3}, Taynara Rodrigues Ramos^{1,3}, Jardel Gonçalves de Sousa Almondes³, Eanes Delgado Barros Pereira², Nataly Gurgel Campos^{1,2,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia e Funcionalidade, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil.
3. Grupo de Pesquisa InspiraFisio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil.

Submetido: 09 outubro 2023.

Aceito: 16 novembro 2023.

Estudo realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil.

RESUMO

Objetivos: Descrever os sintomas persistentes e a função pulmonar em casos leves de COVID-19 seis meses após a infecção. **Métodos:** A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário semiestruturado contendo informações sobre dados demográficos e antropométricos dos participantes, a doença na fase aguda e os sintomas persistentes seis meses após a COVID-19, utilizando espirometria e manovacuometria. **Resultados:** Um total de 136 participantes foram avaliados, dos quais 64% eram do sexo masculino, com uma idade média de $38,17 \pm 14,08$ anos e índice de massa corporal (IMC) de $29,71 \pm 17,48$ kg/m². Os principais sintomas persistentes relatados foram dispneia ao esforço (39,7%), perda de memória (38,2%) e ansiedade (48,5%). Considerando a função pulmonar, os participantes atingiram $88,87 \pm 17,20\%$ da capacidade vital forçada (CVF) prevista, $86,03 \pm 22,01\%$ do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e $62,71 \pm 25,04\%$ do pico de fluxo expiratório (PFE). Na manovacuometria, observou-se $97,41 \pm 34,67\%$ da força inspiratória prevista (Pimáx) e $66,86 \pm 22,97\%$ da força expiratória prevista (Pemáx). **Conclusões:** Seis meses após a infecção por COVID-19, observou-se uma redução no PFE e na PEM. Dentre os sintomas persistentes mais comumente relatados estavam fadiga, cansaço com o mínimo esforço, ansiedade e depressão, perda de memória e déficits de concentração.

Palavras-chave: Síndrome pós-COVID-19 aguda, Testes de Função Respiratória, Dispneia.

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da doença do novo coronavírus foram relatados em 2019 (COVID-19) na cidade de Wuhan, China. Este vírus pertence a uma família de vírus que causam infecções em vários sistemas do corpo humano. Apesar de sua predileção pelo trato respiratório, o vírus também afeta o fígado, sistema nervoso central e sistema entérico em humanos. Conhecido por causar surtos anteriores, o que começou em 2019 foi desencadeado por uma cepa conhecida como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), que possui alta transmissibilidade, levando à proliferação generalizada do vírus e ao surgimento de uma pandemia global.^(1,2)

Entre os casos de COVID-19, 80% podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas leves. Aproximadamente 20% dos infectados precisarão de hospitalização, sendo que 5% deles podem evoluir para a necessidade de ventilação mecânica invasiva. A doença afeta vários sistemas do corpo humano, levando a complicações como insuficiência renal, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), coagulopatias, eventos tromboembólicos, infecções bacterianas, seps e óbito.⁽³⁾

De acordo com a literatura, já se sabe que, mesmo após a recuperação, alguns sintomas podem persistir, incluindo dispneia, fraqueza e alterações no sono, bem como alterações fisiológicas, cardíacas e radiológicas. Esses sintomas podem persistir por meses. A síndrome pós-COVID é definida como a persistência de sintomas 12 semanas após a infecção, quer tenham se desenvolvido durante ou após o período de infecção, e que não são explicados por nenhum outro diagnóstico.⁽⁴⁻⁶⁾

Pacientes que desenvolveram a forma grave da doença recebem alta hospitalar com algum grau de comprometimento físico ou emocional, mas a persistência de sintomas também afeta aqueles que tiveram a forma leve da COVID-19. Uma pesquisa realizada no Reino Unido com cerca de 3.700 participantes constatou que 92% dos entrevistados não precisaram de hospitalização, e, entre esses, 93% ainda apresentavam sintomas persistentes. Entre os participantes estavam indivíduos que vinham relatando sintomas por mais de 7 meses pós-infecção.^(7,8)

Considerando o curso natural da doença, espera-se que alguns sintomas persistam após a recuperação. No entanto, identificar os sintomas mais prevalentes relatados pela maioria dos casos de COVID-19 é crucial, especialmente em indivíduos que tiveram casos leves.

Correspondência para:

Nataly Gurgel Campos. Universidade Federal do Ceará, Departamento de Fisioterapia, Rua Alexandre Baraúna 949, CEP 60430-160, Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: gurgelnataly@gmail.com.

Dada a preferência do vírus pelo sistema respiratório, também é importante investigar possíveis alterações na função pulmonar causadas pela COVID-19. Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever os sintomas persistentes e a função pulmonar em indivíduos com casos leves de COVID-19 seis meses após a infecção.

MÉTODOS

Este estudo transversal foi realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória da Universidade Federal do Ceará, na cidade de Fortaleza (CE), Brasil. A coleta de dados ocorreu de março a junho de 2022.

O estudo incluiu indivíduos com 18 anos ou mais com diagnóstico confirmado de COVID-19 seis meses antes, classificado como leve de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (2020), ou seja, aqueles que não necessitaram de hospitalização e oxigênio suplementar.⁽⁶⁾ Foram excluídos do estudo participantes com distúrbios de comunicação ou compreensão que prejudicassem sua capacidade de responder à entrevista e/ou realizar os testes de função respiratória, bem como aqueles com reinfeção durante o período de coleta de dados, indivíduos envolvidos em atividade física regular e aqueles que passaram por reabilitação pós-COVID-19 (Figura 1).

Inicialmente, os participantes preencheram um questionário semiestruturado que incluía dados sobre idade, sexo, altura, peso, hábitos de consumo de álcool e/ou tabaco, número de vacinações, recorrência de COVID-19 e qualquer doença pulmonar ou cardíaca prévia. A segunda parte do questionário focou nos sintomas que persistiram após a doença, com autorrelato dos participantes em relação aos sistemas musculoesquelético, neurológico, dermatológico, cardiovascular e respiratório, bem como sua condição psicoemocional. Além disso, os participantes forneceram informações sobre a necessidade de assistência com atividades da vida diária e a interrupção de atividades sociais, ocupacionais e de lazer após a infecção por COVID-19.

Posteriormente, foi realizada uma avaliação respiratória compreendendo a análise da força muscular respiratória por manovacuometria e da função pulmonar por espirometria. Foram mensuradas tanto a força muscular respiratória inspiratória quanto a expiratória. Para determinar o valor obtido para cada indivíduo, cada manobra foi realizada três vezes, sendo considerado o resultado mais alto como o melhor. Se um efeito

de aprendizado fosse observado, o procedimento poderia ser repetido até cinco vezes. Os parâmetros de comparação foram baseados em valores sugeridos para a população brasileira.^(9,10)

Dados sobre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF) e pico de fluxo expiratório (PFE) foram coletados por meio de espirometria. O teste foi realizado usando a manobra de CVF, que foi realizada três vezes, sendo considerado o melhor resultado. Semelhante à manovacuometria, a manobra poderia ser repetida até cinco vezes se o avaliador percebesse um efeito de aprendizado. Os valores previstos para cada participante foram determinados utilizando a fórmula de Pereira (2007), validada para a população brasileira.⁽¹¹⁾

Todos os dados foram estruturados e analisados usando o software IBM SPSS Statistics, versão 20. Foi realizada uma análise descritiva dos dados mencionados, e os resultados foram expressos em médias e desvios padrão, frequências e percentagens.⁽¹²⁾

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal do Ceará (CAAE nº 64780022.1.0000.5054), de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

Dados demográficos, antropométricos e clínicos referentes ao período de infecção por COVID-19

A análise incluiu 135 indivíduos que tiveram COVID-19 confirmado seis meses antes do período de avaliação. A amostra tinha uma idade média de $38,10 \pm 14,12$ anos, um IMC de $29,72 \pm 17,54$ kg/m² e 63,7% eram homens. Entre os participantes, 29,6% tiveram COVID-19 mais de uma vez. Dos incluídos no estudo, 11% tinham histórico de doença pulmonar prévia, incluindo asma, e 14% tinham histórico de doença cardíaca prévia. Além dos dados que caracterizam a amostra, a Tabela 1 mostra os sintomas relatados durante a infecção aguda por COVID-19, sendo os mais prevalentes dispneia, febre, tosse e dor no corpo.

Força muscular respiratória e função pulmonar seis meses após a infecção por COVID-19

Em relação à pressão inspiratória máxima (PIM), os participantes obtiveram uma média de $84,14 \pm$

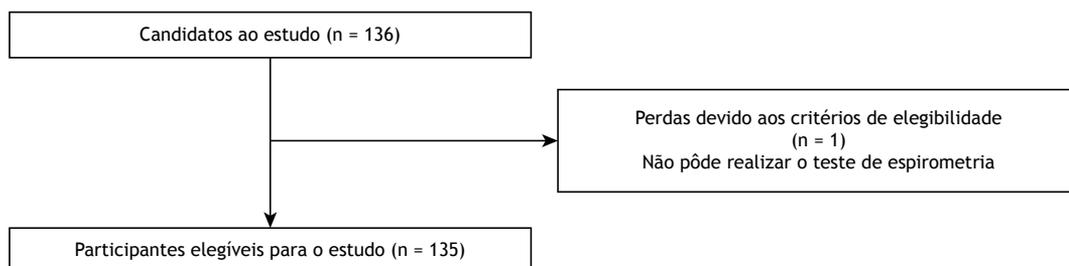


Figura 1. Fluxograma da seleção da amostra do estudo.

Tabela 1. Dados demográficos, antropométricos e clínicos referentes ao período de infecção por COVID-19. Fortaleza (CE), 2022.

Variáveis	N = 135
Idade, anos (média ± DP)	38,10 ± 14,12
Índice de Massa Corporal (peso/altura ²) (IMC)	29,72 ± 17,54
Sexo masculino, n (%)	86 (63,7)
Tabagismo, n (%)	10 (7,4)
Alcoolismo, n (%)	55 (40,7)
Doença pulmonar prévia, n(%)	15 (11)
Doença cardíaca prévia, n (%)	19 (14)
COVID-19 mais de uma vez, n (%)	40 (29,6)
Sintomas referentes ao período agudo de infecção por COVID-19	
Febre, n (%)	79 (58,5)
Dispneia, n (%)	100 (74,1)
Fadiga, n (%)	40 (29,6)
Dor de garganta, n (%)	38 (28,1)
Coriza, n (%)	36 (26,7)
Tosse, n (%)	74 (54,8)
Dor corporal, n (%)	72 (53,3)

49,37 cm/H₂O, representando 97,41 ± 34,67% do valor previsto. A média da pressão expiratória máxima (PEM) foi de 89,44 ± 29,49 cm/H₂O, correspondendo a 66,86 ± 22,97% do valor previsto. Os resultados da espirometria mostraram uma CVF média de 3,40 ± 0,95 L, o que corresponde a 88,87 ± 17,20% do valor previsto, e um volume expirado médio de 2,70 ± 0,92 L, atingindo 86,03 ± 22,01% do valor previsto. A média do PFE foi de 4,57 ± 2,25 L/min, correspondendo a 62,71 ± 25,04% do valor esperado. A Tabela 2 mostra os resultados da avaliação respiratória.

Sintomas persistentes seis meses após a infecção por COVID-19

No autorrelato dos participantes, os sintomas persistentes mais frequentes foram os respiratórios, observados em 80% da amostra, com 40% dos indivíduos relatando cansaço com leve esforço. A segunda maior prevalência de sintomas persistentes foi a psicológica, relatada por 75,6% dos participantes avaliados, com ansiedade presente em 48,1% dos relatos. A perda de memória foi descrita por 37,8% da amostra, contribuindo para os 74,8% que persistiram com sintomas neurológicos, tornando-o o terceiro sistema mais afetado.

A persistência de sintomas no sistema tegumentar foi descrita por 57,8% dos participantes em nosso estudo, sendo a perda de cabelo o sintoma mais comum, presente em 32,6% dos relatos desse grupo. Em relação ao sistema musculoesquelético, 53,3% dos indivíduos relataram sintomas persistentes, sendo a fadiga/fraqueza muscular mencionada em 23,7% dos relatos, seguida pela dor mioarticular em 23%. Palpitação foi relatada por 22,2% dos participantes, contribuindo para os 44,4% que relataram sintomas cardiovasculares persistentes.

Dentre os participantes do estudo, 20% necessitaram de assistência com atividades instrumentais da vida diária após a fase aguda da doença, e 34,8%

interromperam as atividades sociais, ocupacionais e/ou de lazer devido aos sintomas persistentes. Os dados supracitados estão apresentados na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Nossos achados na avaliação respiratória indicam que os parâmetros de CVF, VEF1 e PIM estavam dentro da faixa normal, enquanto PEM e PFE estavam abaixo do esperado seis meses após a COVID-19. Os sintomas persistentes mais comumente relatados após a infecção incluíram cansaço com leve esforço, ansiedade e perda de memória. Os participantes também relataram a necessidade de assistência com atividades básicas e instrumentais da vida diária após a recuperação da doença, bem como a interrupção de atividades sociais, ocupacionais e/ou de lazer devido aos sintomas persistentes.

A persistência de sintomas por mais de 12 semanas é caracterizada como a síndrome pós-COVID-19. Um estudo de coorte foi realizado com participantes não hospitalizados devido à COVID-19, em que os indivíduos foram acompanhados um ano após a infecção para avaliar a persistência dos sintomas. Entre os 336 participantes, 156 (47%) relataram persistência de sintomas. A coorte resumiu os sintomas da fase aguda da infecção por COVID-19, e os resultados foram semelhantes aos encontrados neste estudo, com os sintomas mais prevalentes nessa fase sendo fadiga, febre, dor no corpo, tosse, coriza e dispneia.⁽¹²⁾

Na análise da força muscular respiratória, observou-se que a PEM atingiu um nível previsto, implicando um diagnóstico funcional de fraqueza muscular expiratória. Tal redução pode ser atribuída à perda de força muscular causada pelo processo inflamatório da COVID-19 e pela persistência dos sintomas, especialmente a fadiga muscular, um sintoma relatado em nossa amostra. Esse achado também pode explicar a redução no PFE, que é influenciado pela força muscular expiratória.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Tabela 2. Força muscular respiratória e função pulmonar dos participantes do estudo seis meses após a infecção por COVID-19. Fortaleza (CE), 2022.

Força muscular respiratória	Alcançada (média ± DP)	% esperada (média ± DP)
PIM (cm/H ₂ O)	84,14 ± 49,37	97,41 ± 34,67
PEM (cm/H ₂ O)	89,44 ± 29,49	66,86 ± 22,97
Função pulmonar	Alcançada % (média ± DP)	% esperada (média ± DP)
CVF (L)	3,40 ± 0,95	88,87 ± 17,20
VEF1 (L)	2,70 ± 0,92	86,03 ± 22,01
PFE (L/min)	4,57 ± 2,25	62,71 ± 25,04

DP: Desvio Padrão; PIM: Pressão Inspiratória Máxima; PEM: Pressão Expiratória Máxima; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; PFE: Pico de Fluxo Expiratório.

Tabela 3. Sintomas persistentes de COVID-19 seis meses após a infecção. Fortaleza (CE), 2022.

Sintomas persistentes após o período de infecção por COVID-19	
Cardiovasculares	60 (44,4)
Palpitação	30 (22,2)
Dor no peito	2 (1,5)
HAS	5 (3,7)
Palpitação e HAS	23 (17,0)
Respiratórios	108 (80)
Fadiga leve	54 (40)
Fadiga com esforço moderado	26 (19,3)
Cansaço com esforço intenso	23 (7)
Tosse persistente	3 (2,2)
Dermatológicos	78 (57,8)
Perda de cabelo	44 (32,6)
Dermatites	15 (11,1)
Perda de cabelo e dermatites	18 (13,3)
Musculoesqueléticos	72 (53,3)
Dor mioarticular	31 (23)
Fadiga/fraqueza muscular	32 (23,7)
Dor e fadiga e fraqueza muscular	8 (5,9)
Neurológicos	101 (74,8)
Perda de memória	51 (37,8)
Déficit de concentração	7 (5,2)
Perda de memória e déficit de concentração	40 (29,6)
Parestesia dos membros	3 (2,2)
Psicológicos	102 (75,6)
Ansiedade	65 (48,1)
Depressão	9 (6,7)
Ansiedade e depressão	22 (16,3)
Irritabilidade ou estresse	7 (5,2)
Atividades e participação após a infecção por COVID-19	
Necessitou de ajuda com atividades de autocuidado após a COVID-19	27 (20)
Parou de realizar qualquer atividade (trabalho, esportes e/ou lazer) após a COVID-19	47 (34,8)

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica (Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial Sistêmica).

Quanto à PIM, nossa amostra teve um desempenho melhor do que o esperado. Outro achado que pode estar relacionado ao mencionado acima é o status de sobrepeso de acordo com o IMC. Estudos anteriores relataram uma relação positiva entre o peso corporal e a PIM, associando o comprimento isométrico de diferentes grupos musculares ao peso - um fenômeno conhecido como 'efeito muscular'. Neste caso, a relação positiva é atribuída a uma maior quantidade de massa magra nos músculos respiratórios.^(16,17)

Um estudo brasileiro conduzido com indivíduos que não necessitaram de hospitalização devido à

COVID-19, e que também avaliou a função pulmonar, obteve resultados consistentes com nossos achados. Não foram observados distúrbios na função pulmonar ao analisar CVF e VEF1. Uma explicação para isso pode ser que esses foram casos leves de COVID-19 que não exigiram suporte com pressão positiva e oxigênio suplementar. Apesar dos achados normais de CVF e VEF1, é importante ressaltar que isso não isentou os pacientes de relatar sintomas persistentes, principalmente respiratórios, os quais podem levar ao comprometimento funcional, afetando atividade e participação.⁽¹⁸⁾

Pacientes que não foram hospitalizados por COVID-19 apresentam sintomas persistentes semelhantes àqueles que necessitaram de hospitalização devido à doença. Estudos de coorte realizados com pacientes que precisaram ser hospitalizados durante a fase aguda e foram avaliados 12 semanas após a infecção obtiveram resultados semelhantes ao presente estudo quanto aos sintomas persistentes mais prevalentes relatados por pacientes que não precisaram de hospitalização, avaliados 24 semanas após a doença: fadiga, dispnéia e dor. O acompanhamento é crucial para determinar o impacto desses sintomas em pacientes não hospitalizados, possibilitando a prestação de cuidados adequados para aqueles que necessitam. (18,19)

Uma coorte com 958 indivíduos não hospitalizados por COVID-19 investigou sintomas persistentes entre o sexto e o oitavo mês após a infecção, relatando dor no corpo em 13% dos participantes e queda de cabelo em 5%, resultados que corroboram nossos achados. Os mecanismos das condições pós-agudas da COVID-19 não são totalmente compreendidos, mas a dor no corpo e a queda de cabelo podem ser influenciadas pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias durante o período infeccioso. Ambos os sintomas podem ser impactados pelos efeitos diretos da condição viral, isolamento social e estado psicossocial durante a recuperação pós-COVID-19. (4,14)

Outro estudo de coorte realizado por Titz-de-Almeida et al. (2022), com pacientes não hospitalizados, também avaliou sintomas psicoemocionais, encontrando uma prevalência de ansiedade em 36,9% da amostra, corroborando nossos achados, nos quais sintomas psicológicos como ansiedade e depressão estavam entre os principais sintomas persistentes. Valores proporcionais relacionados a sintomas de dificuldade de concentração e perda de memória, assim como sua persistência por mais de cinco meses após a infecção, também foram encontrados em ambos os estudos. Transtornos mentais têm uma origem multifatorial e podem ser desencadeados por fatores ambientais, como a pandemia de COVID-19. Contrair a doença e a persistência dos sintomas levam a um estado de estresse crônico que pode impactar o processamento cognitivo básico, favorecendo déficits de memória e concentração. (20-22)

Em nosso estudo, os participantes enfrentaram limitações na realização de atividades diárias após a infecção por COVID-19; em outras palavras, alguns necessitaram de assistência para essas atividades após a infecção. Durante os autorrelatos, os participantes frequentemente expressaram sentir o impacto dos sintomas, mas não consideraram importante procurar

reabilitação porque percebiam tais limitações como normais pós-COVID-19. Algum grau de limitação física e o impacto na saúde mental dos indivíduos após o curso de uma doença são esperados, especialmente naqueles que já tinham alguma condição subjacente. No entanto, as possíveis consequências desses sintomas físicos e psicoemocionais, como um aumento no risco de mortalidade por doenças clínicas, não devem ser negligenciadas. (23,24)

A literatura ainda é limitada em relação ao acompanhamento de pacientes que não necessitaram de hospitalização devido à infecção por COVID-19, mas continuam a apresentar sintomas persistentes que afetam sua funcionalidade e, consequentemente, sua atividade e participação. Um ponto forte deste estudo é o número significativo de casos leves da doença na amostra, com avaliações da força muscular respiratória e da função pulmonar realizadas 6 meses após a recuperação da infecção. Além disso, os sintomas foram relatados levando em consideração as percepções de cada indivíduo. Até onde sabemos, este é o segundo estudo brasileiro a avaliar a função pulmonar em pacientes que tiveram COVID-19 e não foram hospitalizados, sendo o primeiro a medir a força muscular respiratória nessa população.

Como limitação, reconhecemos a ausência de testes laboratoriais para explorar possíveis correlações entre biomarcadores, sintomas persistentes e função pulmonar.

Após seis meses de recuperação da COVID-19, indivíduos que não necessitaram de hospitalização devido à doença apresentaram alterações na função pulmonar, com redução no PFE, e fraqueza muscular respiratória, com redução na PEM.

Os sintomas respiratórios foram os mais persistentes, especialmente a fadiga ao realizar esforço. Além dos sintomas respiratórios, houve relatos frequentes de ansiedade, depressão, dificuldade de concentração e déficits de memória, mesmo seis meses após a doença. É fundamental realizar estudos sobre o impacto da persistência desses sintomas para compreender suas potenciais limitações nos aspectos da vida diária, funcionalidade e qualidade de vida.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BGS: coleta de dados, redação e análise descritiva; ICS: redação e tradução; RFC: coleta de dados e redação; ERNR: coleta de dados e redação; TRR: coleta de dados e redação; JGSA: coleta de dados e redação; EDBP: redação; NGC: coleta de dados, redação, análise descritiva e tradução.

REFERÊNCIAS

1. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020 Abr;92(4):455–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.25688>.
2. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar;16(10):1678–85. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>.

3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Mai;8(5):475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

4. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Ago;324(6):603–5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
5. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Ago;296(2):E55–E64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>.
6. Lazarin AC, Mariano RCZ, Marruaz AC, Pereira LC, Ganev ASM, Muradas MR, et al. Rede de Cuidados pós infecção humana pelo novo coronavírus (SARS-COV-2) – COVID-19 [Internet]. Campinas: Secretaria Municipal de Saúde; 2021 [citado 2023 Out]. 54 p. Disponível em: <https://covid-19.campinas.sp.gov.br/sites/covid-19.campinas.sp.gov.br/files/recomendacoes-tecnicas/Documento%203_RedecuidadosPosCOVID-19_Edicao01_02jun21.pdf>.
7. Mitchell A, Chiwele I, Costello J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice* [Internet]. 2023 [citado 2023 Out]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>.
8. WHO. World Health Organization. Expanding our understanding of post COVID-19 condition: report of a WHO webinar [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 2023 Out]. 32 p. Disponível em: <<https://iris.who.int/handle/10665/340951>>.
9. Pessoa IMBS, Hourri Neto M, Montemezzo D, Silva LAM, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther*. 2014 Set–Out;18(5):410–8. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0044>.
10. Montemezzo D, Velloso M, Britto RR, Parreira VF. Maximal respiratory pressures: devices and procedures used by Brazilian physical therapists. *Fisioter Pesqui*. 2010 Jun;17(2):147–52. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502010000200010>.
11. Trindade AM, Sousa TLF, Albuquerque ALP. The interpretation of spirometry on pulmonary care: until where can we go with the use of its parameters? *Pulmão* [Internet]. 2015 [citado 2023 Out];24(1):03–07. Disponível em: <https://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2015/n_01/04.pdf>.
12. Kiesel MA, Janols H, Nordqvist T, Bergqvist J, Hagfeldt S, Malinovsky A, et al. Predictors of post-COVID-19 and the impact of persistent symptoms in non-hospitalized patients 12 months after COVID-19, with a focus on work ability. *Ups J Med Sci*. 2022 Ago 9;127. <https://doi.org/10.48101/ujms.v127.8794>.
13. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022 Ago;28(8):1706–14. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>.
14. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Jul;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
15. José A, Malaguti C, Muller MG. Repercussões respiratórias e funcionais após infecção por COVID-19 [Internet]. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020 [citado 2023 Out]. p. 9–29. Disponível em: <<https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/repercussoes-respiratorias-e-funcionais-apos-infeccao-por-covid-19>>.
16. Simões RP, Deus APL, Auad MA, Dionísio J, Mazzone M, Borghi-Silva A. Maximal respiratory pressure in healthy 20 to 89 year-old sedentary individuals of central São Paulo State. *Rev Bras Fisioter*. 2010 Jan–Fev;14(1):60–7. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552010000100010>.
17. Schoenberg JB, Beck GJ, Bouhuys A. Growth and decay of pulmonary function in healthy blacks and whites. *Respir Physiol*. 1978 Jun;33(3):367–93. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(78\)90063-4](https://doi.org/10.1016/0034-5687(78)90063-4).
18. de Oliveira JF, de Ávila RE, de Oliveira NR, da Cunha Severino Sampaio N, Botelho M, Gonçalves FA, et al. Persistent symptoms, quality of life, and risk factors in long COVID: a cross-sectional study of hospitalized patients in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2022 Set;122:1044–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.063>.
19. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Out;27(10):1507–13. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>.
20. Titze-de-Almeida R, da Cunha TR, Dos Santos Silva LD, Ferreira CS, Silva CP, Ribeiro AP, et al. Persistent, new-onset symptoms and mental health complaints in Long COVID in a Brazilian cohort of non-hospitalized patients. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb;22(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07065-3>.
21. Jin Y, Sun T, Zheng P, An J. Mass quarantine and mental health during COVID-19: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Dez;295:1335–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.067>.
22. Dillon DG, Pizzagalli DA. Mechanisms of Memory Disruption in Depression. *Trends Neurosci*. 2018 Mar;41(3):137–49. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.12.006>.
23. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive Meta-Analysis of Excess Mortality in Depression in the General Community Versus Patients With Specific Illnesses. *Am J Psychiatry*. 2014 Abr;171(4):453–62. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030325>.
24. Hüfner K, Tymoszyk P, Ausserhofer D, Sahanic S, Pizzini A, Rass V, et al. Who Is at Risk of Poor Mental Health Following Coronavirus Disease-19 Outpatient Management? *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 14;9:792881. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.792881>.



Incidência relativa de doenças pulmonares intersticiais no Brasil

Simone Lobo Krupok Matias¹, Carlos Alberto de Castro Pereira¹,
Maria Raquel Soares¹, Flávia Castro Velasco Fernandes²,
Maria Auxiliadora Carmo Moreira², Fernanda Maciel de Aguiar Baptista³,
Tarciane Aline Prata⁴, Gediel Cordeiro Junior⁴, Eliane Viana Mancuzo⁵

1. Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
3. Hospital São Rafael, Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa em Salvador, Salvador (BA) Brasil.
4. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Júlia Kubistchek, Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 18 julho 2023.

Aprovado: 23 novembro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo e na Clínica de Pneumologia CACP, ambas localizadas em São Paulo (SP) Brasil; na Universidade Federal de Minas Gerais e no Hospital Julia Kubistchek, ambos localizados em Belo Horizonte (MG) Brasil; na Universidade Federal de Goiás, localizada em Goiânia (GO) Brasil; e no Hospital São Rafael, localizado em Salvador (BA) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência relativa de casos incidentes de doenças pulmonares intersticiais (DPI) no Brasil. **Métodos:** Levantamento retrospectivo de casos novos de DPI em seis centros de referência entre janeiro de 2013 e janeiro de 2020. O diagnóstico de DPI seguiu os critérios sugeridos por órgãos internacionais ou foi feito por meio de discussão multidisciplinar (DMD). A condição foi caracterizada como DPI não classificável quando não houve um diagnóstico final específico após a DMD ou houve discordância entre dados clínicos, radiológicos ou histológicos. **Resultados:** A amostra foi composta por 1.406 pacientes (média de idade = 61 ± 14 anos), sendo 764 (54%) do sexo feminino. Dos 747 casos expostos a antígenos para pneumonite de hipersensibilidade (PH), 327 (44%) tiveram diagnóstico final de PH. Houve relato de história familiar de DPI em 8% dos casos. Os achados de TCAR foram indicativos de fibrose em 74% dos casos, incluindo faveolamento, em 21%. Autoanticorpos relevantes foram detectados em 33% dos casos. Biópsia transbrônquica foi realizada em 23% dos pacientes, e biópsia pulmonar cirúrgica, em 17%. Os diagnósticos finais foram: DPI associada à doença do tecido conjuntivo (em 27%), PH (em 23%), fibrose pulmonar idiopática (em 14%), DPI não classificável (em 10%) e sarcoidose (em 6%). Os diagnósticos variaram significativamente entre os centros ($\chi^2 = 312,4$; $p < 0,001$). **Conclusões:** Nossos achados mostram que DPI associada à doença do tecido conjuntivo é a DPI mais comum no Brasil, seguida pela PH. Esses resultados destacam a necessidade de uma estreita colaboração entre pneumologistas e reumatologistas, a importância de fazer perguntas detalhadas aos pacientes a respeito da potencial exposição a antígenos e a necessidade de campanhas de saúde pública destinadas a enfatizar a importância de evitar essa exposição.

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

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são um grupo heterogêneo de condições que envolvem difusamente os pulmões. Estudos de vários países mostram que a frequência dos diferentes tipos de DPI varia amplamente.⁽¹⁻¹³⁾ No Brasil, a pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma DPI comum.⁽¹⁴⁾

Uma melhor compreensão da epidemiologia das DPI permitiria a identificação de possíveis fatores de risco e de alvos relacionados à prevenção e intervenção. Além disso, pode ajudar o sistema de saúde a tomar decisões sobre a alocação de recursos as quais são de particular importância dadas as limitadas opções de tratamento e o surgimento de terapias que muitas vezes são caras.⁽¹⁵⁾

O diagnóstico preciso das DPI ainda é um desafio. Os critérios diagnósticos para as diferentes doenças que compõem as DPI são revisados e atualizados periodicamente, o que dificulta os estudos epidemiológicos.^(16,17) Duas abordagens estão disponíveis na prática clínica para o

diagnóstico das DPI: diagnóstico baseado em critérios clínicos rigorosos, o que faz com que não seja classificado como uma DPI específica em muitos casos; ou diagnóstico baseado no julgamento clínico, o que resulta em menos doenças não classificáveis. Em muitos casos, há necessidade de uma discussão multidisciplinar (DMD) envolvendo dados clínicos, radiológicos e patológicos.⁽¹⁸⁾

O presente estudo avaliou a frequência relativa de DPI no Brasil por meio de registros de casos incidentes em estudo multicêntrico e comparou os achados com aqueles observados em outros países.

MÉTODOS

Pacientes do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo envolvendo seis centros de referência em DPI no Brasil (a Universidade Federal de São Paulo e a Clínica de Pneumologia CACP, ambas localizadas na cidade de São Paulo; a Universidade

Endereço para correspondência:

Simone Lobo Krupok Matias. Rua C-125, 247, apartamento 1403, Bloco Caravella 2, CEP 742554-70, Goiânia, GO, Brasil. Tel.: 55 62 9981-7760. E-mail: sikrupok@gmail.com
Carlos Alberto de Castro Pereira. Avenida Irai, 393, Conjunto 34, CEP 04082-001, São Paulo, Brasil. Tel.: 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Federal de Minas Gerais e o Hospital Julia Kubistchek, ambos localizados na cidade de Belo Horizonte; a Universidade Federal de Goiás, localizada na cidade de Goiânia; e o Hospital São Rafael, localizado na cidade de Salvador). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, instituição coordenadora da pesquisa (Protocolo n. 5.316.467), e pelos comitês de cada centro. Os casos incidentes foram identificados consecutivamente entre 1º de janeiro de 2013 e 31 de janeiro de 2020, a partir dos prontuários de pacientes com diagnóstico de DPI, por meio de uma ficha de avaliação padronizada (vide material suplementar: Quadro S1).

Critérios de inclusão

Todos os centros participantes tinham que ser capazes de realizar uma DMD formal envolvendo um pneumologista com experiência em DPI, um radiologista torácico e um patologista pulmonar, bem como ser capazes de realizar procedimentos complementares, incluindo biópsia pulmonar cirúrgica (BPC), se necessário. Não há registro de centros de referência em DPI na Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Reunimos alguns centros há anos, com o objetivo comum de desenvolver estudos de pesquisa. Esses grupos padronizaram a avaliação (Quadros S1 e S2) e participaram de reuniões periódicas com DMD. No presente estudo, a pneumonia intersticial com características autoimunes (IPAF, do inglês *interstitial pneumonia with autoimmune features*) foi incluída no grupo das doenças do tecido conjuntivo (DTC).⁽¹⁹⁾

O comitê central e os centros locais reavaliaram casos indefinidos ou casos com mais de um diagnóstico possível em uma DMD. Vários fatores foram considerados no diagnóstico inicial: presença (ou não) de DTC ou autoanticorpos relevantes, achados sistêmicos indicativos de doenças específicas e laudos de biópsia de qualquer local. Anticorpos antinucleares (ANA, do inglês *antinuclear antibodies*), fator reumatoide, anti-Ro, anti-LA e anti-Jo1 foram os anticorpos mais pesquisados. História familiar positiva foi caracterizada por pelo menos dois casos de DPI entre parentes de primeiro grau, incluindo o caso índice.⁽²⁰⁾ Como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição comum associada a diversas DPI, a DPI foi atribuída à DRGE somente quando a pHmetria estava alterada em pacientes com fibrose bronquiocêntrica na BPC ou TCAR na ausência de exposição ambiental a antígenos orgânicos ou DTC.

Foram registradas a distribuição e predominância dos achados e padrões tomográficos, bem como idade, sexo e história de exposição ambiental. Fibrose identificada por TCAR foi caracterizada por alterações reticulares com bronquiectasias ou bronchiolectasias de tração, com ou sem faveolamento. Pneumopatia induzida por medicamentos foi caracterizada pelo uso de medicamentos com potencial de causar danos aos pulmões precedendo a DPI, biópsia compatível ou melhora com a suspensão dos medicamentos suspeitos.

As DTC foram caracterizadas de acordo com critérios recentes.⁽²¹⁾ Os critérios sugeridos pela declaração conjunta da *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS) e *World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders* foram aplicados para o diagnóstico de sarcoidose.⁽²²⁾

O diagnóstico de PH fibrótica foi baseado em critérios sugeridos pela diretriz CHEST.⁽²³⁾ Eliminação de antígenos, seguida por melhora perceptível da DPI, foi considerada um critério para apoiar o diagnóstico de PH.⁽²⁴⁾ PH sem exposição a antígenos só foi considerada se a BPC ou uma biópsia pulmonar transbrônquica apresentasse achados típicos na análise. Os diagnósticos de FPI foram aqueles sugeridos por uma diretriz oficial de prática clínica de 2018.⁽¹⁷⁾ Em casos com faveolamento ou reticulação na TCAR e exposição a antígeno conhecido, pacientes ≥ 60 anos e < 60 anos, respectivamente, foram considerados portadores de FPI e PH fibrótica, mas outros achados também foram considerados, como padrão em mosaico na TCAR, linfócitos elevados no LBA e resultados de biópsia. Na ausência desses achados, foi feito o diagnóstico de DPI não classificável.

O diagnóstico clínico de DPI não classificável foi caracterizado por dados insuficientes para um diagnóstico final específico após DMD detalhada, perda de seguimento, contraindicações ou recusa dos pacientes para realização de BPC ou discordância entre dados clínicos, radiológicos e histológicos.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com DPI secundárias a doenças neoplásicas, infecções ou cardiopatias, casos sem resultados de TCAR disponíveis durante a avaliação a partir do diagnóstico (± 6 meses), casos com qualidade inadequada de imagem e casos sem dados clínicos ou funcionais para revisão ou sem DMD.

Análise estatística

Utilizou-se uma fórmula de proporção para calcular o tamanho da amostra.⁽²⁴⁾ Partindo do pressuposto de que 20% dos indivíduos da população apresentam o fator de interesse, o estudo exigiria um tamanho amostral de 246 participantes para estimar a proporção esperada com precisão absoluta de 5% e confiança de 95%.⁽²⁵⁾

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas com intervalos de confiança de 95%. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar a frequência das variáveis categóricas entre os grupos.

RESULTADOS

Os diagnósticos finais mais comuns ($> 1\%$) são apresentados na Figura 1. O diagnóstico mais comum foi DPI associada à DTC (DPI-DTC; 26,8%; IC95%: 24,5-29,2), seguido por PH (23,2%; IC95%: 21,0-26,6), FPI (14,1%; IC95%: 12,0-16,0), DPI não classificável (10,2%; IC95%: 9,0-12,0); e sarcoidose

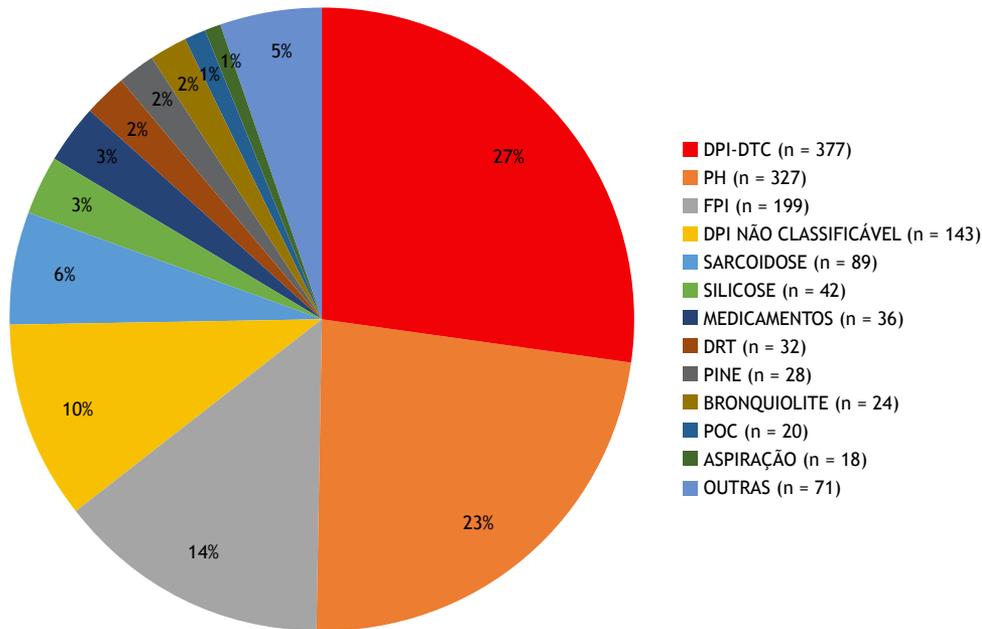


Figura 1. Distribuição das doenças pulmonares intersticiais (DPI) mais diagnosticadas em uma coorte de 1.406 casos em seis centros no Brasil, 2013-2019. DPI-DTC: DPI associada à doença do tecido conjuntivo; PH: pneumonite de hipersensibilidade; FPI: fibrose pulmonar idiopática; DRT: doença relacionada ao tabaco; PINE: pneumonia intersticial não específica; e POC: pneumonia em organização criptogênica.

(6,3%; IC95%: 5,1-8,0). A DPI-DTC mais comum foi esclerose sistêmica (31,2%), seguida por artrite reumatoide (17,6%), IPAF (14,7%), síndrome de Sjögren (10,9%), miosite autoimune (9,9%) e outras (15,7%). As características dos principais grupos de DPI são descritas no material suplementar (Tabela S1), assim como a distribuição de acordo com o centro de origem (Tabela S2) e de acordo com as principais DPI (Tabela S3).

As características gerais dos 1.406 pacientes que compuseram a amostra são descritas na Tabela 1. Houve discreto predomínio do sexo feminino (54%). A presença de exposição a antígenos orgânicos foi comum; 747 casos tiveram potencial exposição a antígenos para PH, mas apenas 327 (44%) deles tiveram diagnóstico final de PH. Os principais tipos de exposição a antígenos orgânicos foram a antígenos aviários e mofo (Figura 2). Cinco pacientes que não relataram exposição a antígenos conhecidos foram diagnosticados com PH com base em achados típicos de TCAR e na fibrose bronquiocêntrica identificada por BPC, e outros 5, apenas com base em achados de BPC. As principais exposições a antígenos inorgânicos foram à sílica, em 58 (4,6%); a metais, em 13 (1,0%); e ao amianto, em 10 (0,8%). Dos expostos à sílica, 53% tiveram diagnóstico final de silicose. Dos 1.293 pacientes questionados sobre sintomas de DRGE, 49% relataram a presença de pelo menos um. O diagnóstico final de fibrose por microaspiração foi feito em 15 casos, dos quais 10 apresentavam fibrose bronquiocêntrica identificada por BPC.

Uso de medicamentos ou radiação foi observado em 253 casos, mas o diagnóstico final de pneumopatia

induzida por medicamentos foi feito em apenas 36 (14,2%) desses casos — em 7 de 51 pacientes tratados com amiodarona (13,7%), em 2 de 52 (3,8%) tratados com metotrexato e em 2 de 77 (2,5%) tratados com estatinas. Radiação foi a causa em 5 casos, e nitrofurantoína, em 3. Outras causas estavam presentes em 17 casos.

Autoanticorpos positivos foram observados em 398 dos 1.219 casos pesquisados para autoanticorpos (32,6%) isoladamente em 23,2%, e em combinação em 9,6% (Tabela S4). ANA em título de $1:\geq 320$ foram observados em 31,4%, 8,7% e 4,4% dos pacientes com DTC, PH e FPI, respectivamente. Anticorpos anti-Ro, anticorpos antissintetase (incluindo Jo-1) e anticorpos anti-Scl 70 estavam presentes em 66 (5,4%), 27 (2,1%) e 42 (3,4%) dos casos, respectivamente.

História familiar de DPI foi avaliada em 1.112 pacientes e estava presente em 8% dos casos. Outros familiares com DPI estavam presentes em 41 dos 160 casos de FPI (26,6%), em 42 dos 308 casos de PH (13,6%), em 13 dos 85 casos de DPI não classificável (15,3%) e em 10 de 306 (3,3%) dos casos de DTC ($\chi^2 = 87,1$; $p < 0,001$).

Tabagismo prévio ou atual foi relatado por 66,5% dos pacientes com FPI, por 54,5% daqueles com DPI não classificável e por 44,1%, 36,8% e 32,9% daqueles com PH, DPI-DTC e sarcoidose, respectivamente ($\chi^2 = 126,3$; $p < 0,001$).

Achados de TCAR indicativos de fibrose foram encontrados em 1.036 pacientes (73,7%) e consolidação ou padrão em vidro fosco sem fibrose em 212 (20,3%), faveolamento em 301 (21,4%) e padrão em mosaico em 209 (14,9%).

Tabela 1. Características gerais de uma coorte de pacientes com doenças pulmonares intersticiais incidentes em seis centros no Brasil entre 2013 e 2019 (N = 1.406).^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos	61,1 ± 13,9
Sexo, feminino	764 (54,3)
Fumante ou ex-fumante (n = 1.395)	657 (47,1)
História familiar de DPI (n = 1.112)	112 (8,0)
Exposição a agentes orgânicos (n = 1.336)	747 (55,9)
Exposição a agentes inorgânicos (n = 1.266)	164 (12,9)
Refluxo gastroesofágico (n = 1.293)	634 (49,0)
Medicamentos (n = 1.321)	253 (19,1)
Creptitações do tipo “velcro” (n = 1.367)	726 (53,1)
CVF, % do previsto (n = 1.208)	68,0 ± 19,2

DPI: doença pulmonar intersticial. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp.

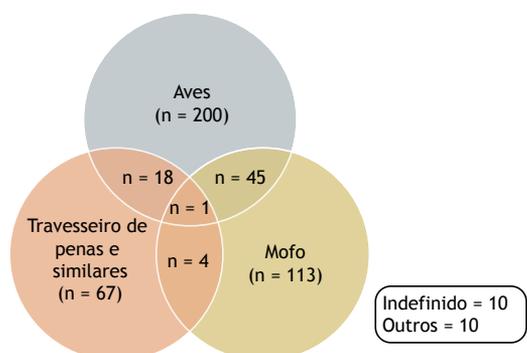


Figura 2. Distribuição dos principais tipos de exposição nos 327 casos de pneumonite de hipersensibilidade.

Biópsia transbrônquica foi realizada em 323 pacientes (22,9%), sendo o diagnóstico final ou compatível alcançado em 106 desses casos: sarcoidose, em 23; PH, em 33; DPI-DTC, em 13; silicose, em 11, e outros diagnósticos, em 26. BPC foi realizada em 241 (17,1%) dos pacientes, sendo os resultados inconclusivos em 10 (4,1%), incluindo 1 com achados de pulmão terminal apenas. Dos 231 casos restantes submetidos a BPC, 58 (25,1%) apresentavam fibrose bronquiocêntrica, 52 (22,5%) apresentavam pneumonia intersticial usual, 41 (17,8%) apresentavam PH clássica, 18 (7,8%) apresentavam lesão alveolar difusa e 10 (4,3%) apresentavam bronquiolite. Das 52 biópsias de outros locais, 36 foram compatíveis com sarcoidose, 11 foram compatíveis com DPI-DTC, 2 com vasculite e 3 com outras doenças. A distribuição dos tipos de biópsia pulmonar por centro é descrita na Tabela S5, assim como o rendimento diagnóstico da biópsia transbrônquica na Tabela S6 e os diagnósticos finais por BPC na Tabela S7.

DPI não classificável foi o diagnóstico final em 10,2% de todos os casos. A média de idade foi de 67,8 anos, 67,4% eram fumantes ou ex-fumantes e exposição ambiental para PH estava presente em 68,4% dos casos, assim como autoanticorpos relevantes em 13,8% e história familiar de DPI em 15,3%. Com relação aos achados de TCAR, doença fibrótica estava presente em 90,9%, com faveolamento em 20,3%. Os principais motivos para o diagnóstico de DPI não classificável

foram dados incompletos (em 55 casos), perda de seguimento (em 37 casos) e contraindicações para a realização de BPC (em 35 casos). Em 2 casos, a BPC foi inconclusiva em 1 e não classificável no outro.

Houve diferença estatisticamente significativa nos diagnósticos finais entre os centros ($\chi^2 = 312,37$; $p < 0,001$), com a proporção de casos de DPI-DTC variando de 15,0% a 38,2%, a de PH variando de 13,2 a 36,5%, a de FPI variando de 6,4% a 22,3%, a de DPI não classificável variando de 3,1% a 18,9% e a de sarcoidose variando de 0,0% a 9,4%.

A distribuição das DPI de acordo com estudos de vários países e com o presente estudo são apresentadas na Figura 3. No Novo México e no registro da Austrália,^(6,12) a FPI foi o tipo mais comum de DPI, com 31,2% e 34% dos casos, respectivamente. Em Flandres e na maioria dos estudos,^(4,5,7,8,10,11,13) a FPI (variação: 18,2-38,6%) e a sarcoidose (variação: 14,9-38,3%) foram as DPI mais comuns. Em estudos realizados na China^(3,9) e na Arábia Saudita,⁽²⁾ a FPI e a DPI-DTC foram as DPI mais comuns. Apenas o registro indiano⁽¹⁾ mostrou que a PH foi a principal DPI (47,3%), seguida pela DPI-DTC (13,9%).

DISCUSSÃO

No presente levantamento de 1.406 casos em seis centros de referência no Brasil, as DPI mais diagnosticadas, em ordem decrescente, foram DPI-DTC, PH, FPI, DPI não classificável e sarcoidose.

FPI e sarcoidose são as DPI mais comuns, mas a frequência dos diagnósticos das diversas DPI varia amplamente.⁽¹⁻¹³⁾ Vários fatores podem explicar essas diferenças. Um desses fatores são os critérios diagnósticos utilizados para FPI, já que esses critérios mudaram nos últimos anos.^(16,17) A presença de achados autoimunes associados à presença de DPI sem critérios diagnósticos definitivos para DTC foi denominada IPAF em 2015.⁽¹⁹⁾ Hoje se reconhece que existem várias condições dentro desse grupo, incluindo síndrome do anticorpo antissintetase, esclerodermia *sine scleroderma* e outras. No presente estudo, a IPAF foi incluída no grupo de DTC clássicas.

Em um estudo unicêntrico realizado na Arábia Saudita, as DPI mais comuns foram DPI-DTC (34,8%), seguida por FPI (23,3%), sarcoidose (20%) e PH (6,3%).⁽²⁾ Os casos de IPAF foram incluídos no grupo de DTC. Dois estudos realizados na China constataram que FPI foi o diagnóstico mais comum, seguido de perto por DPI-DTC.^(3,9)

Na literatura, a frequência de PH varia de 1,5% a 47,3%, mas, em 9 de 13 estudos,⁽¹⁻¹³⁾ essa proporção ficou abaixo de 10%. Uma proporção impressionante de 47,3% foi observada em um estudo prospectivo de registro realizado na Índia, que incluiu mais de 1.000 pacientes.⁽¹⁾ A exposição a mofo proveniente do uso de climatizadores ou aparelhos de ar condicionado sujos ou mofo presente na casa, além da exposição a aves, foram os tipos de exposição mais comuns.⁽¹⁾

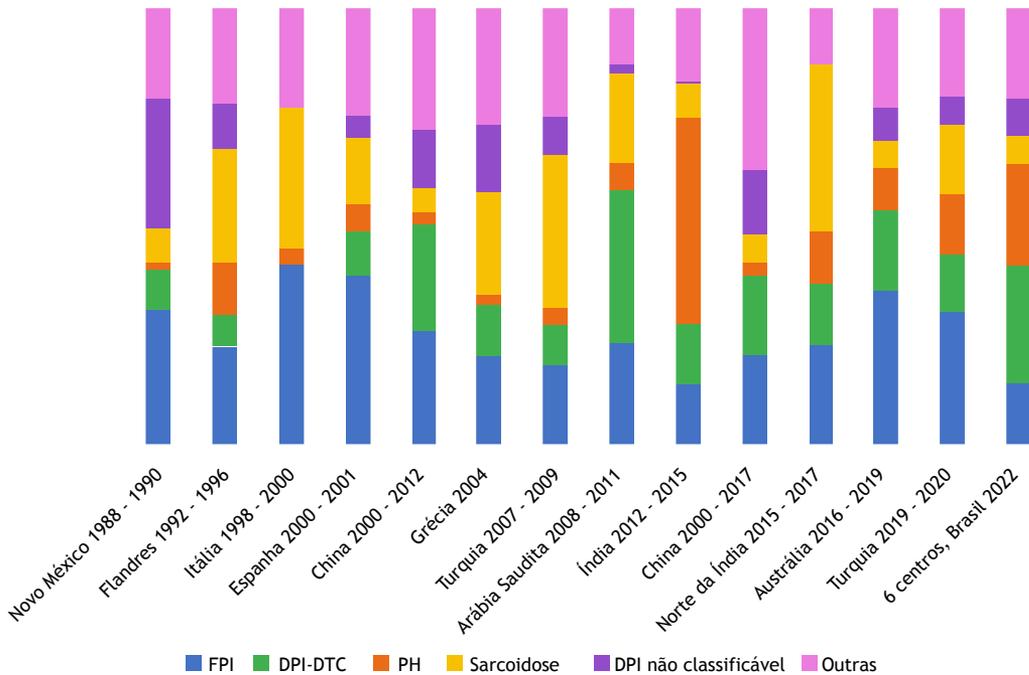


Figura 3. Distribuição das doenças pulmonares intersticiais (DPI) em diferentes estudos internacionais prospectivos de registro em comparação com o presente estudo. FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPI-DTC: DPI associada à doença do tecido conjuntivo; e PH: pneumonite de hipersensibilidade.

Um estudo seminal da Espanha mostrou, em um estudo de caso-coorte, que, em uma amostra de 46 pacientes com FPI, diagnosticada de acordo com as diretrizes de 2011 da ATS/ERS/*Japanese Respiratory Society* (JRS)/*Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT), 20 (43%; IC95%: 29-58%) tiveram diagnóstico subsequente de PH crônica.⁽²⁶⁾ Em um estudo multicêntrico, a concordância diagnóstica entre as equipes de DMD no diagnóstico de FPI foi boa, mas foi ruim no de PH.⁽²⁷⁾ Isso foi atribuído, pelo menos em parte, à falta de diretrizes para o diagnóstico de PH. Em 2020 e 2021, a ATS/JRS/ALAT e a revista *Chest* publicaram diretrizes para o diagnóstico de PH, com algumas diferenças nos critérios diagnósticos.^(23,28)

Em nosso estudo, antígenos de mofo, aves e travesseiros de penas foram as causas mais comuns de PH. O Brasil é um país de dimensões continentais com questões particulares. As condições climáticas variam muito, e regiões com alta umidade do ar (regiões florestais e costeiras e cidades com chuvas frequentes) aumentam a exposição a mofo.⁽²⁹⁾ As condições socioeconômicas também variam muito. Muitas pessoas vivem em habitações precárias com espaços internos úmidos. No Brasil, existem cerca de 41,3 milhões de aves em cativeiro.⁽³⁰⁾

Na literatura, vários estudos mostram uma grande proporção de casos diagnosticados como PH sem exposição aparente a antígenos.⁽³¹⁾ Por outro lado, em nosso estudo, 53% do número total de pacientes com DPI apresentaram potencial exposição a antígenos para PH. No entanto, o número de pacientes com diagnóstico final de PH nesse grupo foi de apenas 44%. Em nosso

levantamento, apenas 10 (3%) dos casos de PH foram diagnosticados sem exposição aparente a antígenos.

A DPI não classificável compreende um grupo heterogêneo de doenças.⁽³²⁾ No presente estudo, a incidência de DPI não classificável foi de 10,2%. Uma meta-análise de 22 estudos relatou que a prevalência de DPI não classificável foi de 11,9% (IC95%: 8,5-15,6), com uma prevalência mais baixa em centros que relataram o uso de DMD formal (9,5% vs. 14,5%).⁽³²⁾ Em nosso estudo, 15,3% dos casos de DPI não classificável eram casos de DPI familiar. Em muitos casos de DPI familiar, podem-se identificar achados atípicos na TCAR e em peças histológicas, dificultando o diagnóstico.^(33,34) A incidência de sarcoidose foi de 6,3% no presente estudo. Em comparação com estudos de prevalência, espera-se uma proporção menor em virtude do melhor prognóstico da sarcoidose.⁽³⁵⁾ Além disso, a incidência e a prevalência da sarcoidose variam entre regiões e até mesmo dentro dos países.⁽³⁵⁾ No Brasil, a epidemiologia da sarcoidose é amplamente desconhecida.

Neste estudo, a DPI foi atribuída a medicamentos ou radiação em 2,6% dos casos. Embora estatinas e metotrexato tenham sido utilizados por muitos pacientes, menos de 5% dos casos de DPI foram considerados causados por esses medicamentos. A relação entre o metotrexato e o pulmão parece ser dupla. O metotrexato pode induzir pneumonite granulomatosa subaguda imprevisível, mas parece não estar associado a maior risco de DPI fibrótica crônica na artrite reumatoide e talvez até reduza esse risco.⁽³⁶⁾ Os sintomas de DRGE foram muito comuns

nos pacientes com DPI, mas em apenas 15 casos DRGE foi o diagnóstico final atribuído à microaspiração. Em 10 casos, fibrose bronquiocêntrica foi caracterizada por BPC.

Dado que a DPI pode complicar o curso de qualquer DTC e que a DPI pode preceder os sinais de DTC, e esses sinais podem ser sutis, DTC de base deve ser excluída em todas as DPI, mesmo que a suspeita clínica seja baixa ou ausente. Deve-se realizar o rastreamento de autoanticorpos em pacientes com DPI com diagnóstico incerto após avaliação clínica cuidadosa. Embora autoanticorpos possam ser encontrados em outras condições além da DTC, ANA e fator reumatoide em níveis significativos podem ser observados na PH, e ANA também pode ser observada em pacientes com FPI.^(37,38) Recentemente, tem sido dada maior importância ao painel dos autoanticorpos relacionados à miosite autoimune que são frequentemente associados à DPI. No entanto, no momento da coleta de dados, esse painel estava pouco disponível.⁽³⁹⁾

Os estudos de registro têm pontos fortes e limitações. A principal vantagem é que dados de um grande número de casos estão disponíveis, tornando possível estimar a incidência das doenças com uma estreita margem de erro, especialmente quando critérios bem definidos são aplicados ao diagnóstico e revisados por um comitê central, como foi o caso do presente estudo; no entanto, cabe destacar algumas limitações. Em primeiro lugar, os dados foram coletados em um cenário de "vida real", sendo que estavam incompletos em vários pacientes. Em segundo lugar, os pacientes foram tratados em centros de referência em DPI, o que pode ter resultado em viés de seleção. A variação nas

proporções referentes a entidades individuais entre os centros merece estudos futuros.

Em conclusão, nesta casuística nacional, os tipos de DPI mais comuns foram, em ordem decrescente, DPI-DTC, PH, FPI e sarcoidose. Em 10% dos casos, a doença não foi classificável. Esses resultados destacam a necessidade de uma estreita colaboração entre pneumologistas e reumatologistas, a necessidade de fazer perguntas detalhadas aos pacientes a respeito de potenciais exposições que podem resultar em PH, a importância de campanhas de saúde pública para conscientizar as pessoas sobre os perigos dessas exposições e a necessidade de regulamentos mais rígidos no local de trabalho para proteger os funcionários de exposições ambientais. Compreender a epidemiologia das DPI no Brasil permite que o sistema de saúde tome decisões bem embasadas sobre a melhor forma de alocar recursos para atender às necessidades locais, que são de particular importância na era das terapias emergentes para DPI, que muitas vezes têm custos elevados.⁽⁴⁰⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SLKM e CACP: conceituação; curadoria de dados; análise formal; investigação; administração do projeto; redação, revisão e edição do manuscrito. MRS e EVM: análise formal (apoio); revisão e edição do manuscrito. FCVF, MACM, FMAB, TAP e GCJ: coleta de dados. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):801-813. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1484OC>
- Alhamad EH. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study. *Ann Thorac Med*. 2013;8(1):33-37. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.105717>
- Guo B, Wang L, Xia S, Mao M, Qian W, Peng X, et al. The interstitial lung disease spectrum under a uniform diagnostic algorithm: a retrospective study of 1,945 individuals. *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3688-3696. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-4021>
- Thomeer M, Demedts M, Vandeuren K; VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*. 2001;56(3):163-172. <https://doi.org/10.1179/acb.2001.026>
- Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21(1):64-70.
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967-72. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921471>
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*. 2009;103(8):1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.03.001>
- Agostini C, Albera C, Bariffi F, De Palma M, Harari S, Lusuardi M, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(4):364-368.
- Ban C, Yan W, Xie B, Zhu M, Liu Y, Zhang S, et al. Spectrum of interstitial lung disease in China from 2000 to 2012. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1701554. <https://doi.org/10.1183/13993003.01554-2017>
- Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55-62. <https://doi.org/10.1111/crj.12035>
- Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, Prasad KT, Garg M, Bal A, et al. Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191938>
- Moore I, Wrobel J, Rhodes J, Lin Q, Webster S, Jo H, et al. Australasian interstitial lung disease registry (AILDR): objectives, design and rationale of a bi-national prospective database. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):257. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01297-2>
- Aycicek O, Cetinkaya E, Demirci Ucsular F, Bayram N, Senyigit A, Aksel N, et al. Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey - RBILD. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022;39(1):e2022006.
- 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>
- Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:751181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.751181>
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer

- DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
18. 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>
 19. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>
 20. Kropski JA. Familial Interstitial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(2):229-237. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708054>
 21. Corte TJ, Wells AU. Connective tissue diseases. In: Broadus VC, Ernst JD, King Jr TE, Lazarus SC, Sarmiento KF, Schnapp LM, et al. editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 7th ed, Philadelphia: Elsevier; 2022, p.1262-1283.
 22. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J.* 1999;14(4):735-737. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x>
 23. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(2):e97-e156. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.066>
 24. Statulator [homepage on the Internet]. Sydney, Australia: Statulator; c2023 [cited 2023 Jul 1]. Sample Size Calculator for Estimating a Single Proportion. Available from: <https://www.statulator.com/SampleSize/ss1P.html>
 25. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
 26. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(9):685-694. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70191-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70191-7)
 27. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Picicchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):557-565. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30033-9)
 28. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jan 1;203(1):150-151] [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Aug 15;206(4):518]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.v206erratum4>
 29. Brasil Escola [homepage on the Internet]. Goiânia: Brasil Escola; c2023 [cited 2023 Jul 1]. Umidade do ar [about 20 screens]. Available from: <https://brasilestela.uol.com.br/geografia/umidade-ar.htm>
 30. ABINPET [homepage on the Internet]. São Paulo: ABINPET; c2023 [cited 2023 Jul 1]. Mercado Pet Brasil 2023. [Adobe Acrobat document, 11p.]. Available from: https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2023/05/abinpet_folder_dados_mercado_2023_draft5.pdf
 31. Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, Nekludova 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>
 32. Guler SA, Ellison K, Algarni M, Collard HR, Ryerson CJ. Heterogeneity in Unclassifiable Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(7):854-863. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-067OC>
 33. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, Curran-Everett D, Steele MP, Brown KK, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(11):1366-1376. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0627-OA1>
 34. Baratella E, Ruaro B, Giudici F, Wade B, Santagiuliana M, Salton F, et al. Evaluation of Correlations between Genetic Variants and High-Resolution Computed Tomography Patterns in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):762. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050762>
 35. Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV. Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. *J Intern Med.* 2023;293(6):668-680. <https://doi.org/10.1111/joim.13629>
 36. Cottin V, Bendstrup E, Bonniaud P, Nasser M, Spagnolo P, Valenzuela C, et al. The case of methotrexate and the lung: Dr Jekyll and Mr Hyde. *Eur Respir J.* 2021;57(2):2100079. <https://doi.org/10.1183/13993003.00079-2021>
 37. Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, Montner S, Vij R, Strek ME. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Respir Med.* 2016;114:53-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.012>
 38. Araiza MT, Aguilar León DE, Retana VN, Martínez-Cordero E. IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors in pigeon hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Lab Anal.* 2007;21(5):315-321. <https://doi.org/10.1002/jcla.20188>
 39. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, Claussen M, Rabe KF. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)—A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med.* 2016;113:80-92. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.019>
 40. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:751181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.751181>



Papel do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* na toxicidade do sistema nervoso central em pacientes em tratamento para tuberculose multirresistente

Ibrahim Mohammed Badamasi¹, Muktar Muhammad¹, Aishat Ahmad Umar¹, Umm-ayman Misbahu Madugu¹, Muktar Ahmed Gadanya², Isa Abubakar Aliyu³, Imam Malik Kabir³, Ibrahim Aliyu Umar⁴, Ochigbo Johnson⁵, Johnson Stanslas⁶

1. Pharmacogenomic Unit, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences – FBMS – College of Medicine, Bayero University, Kano, Kano, Nigeria.
2. Department of Community Medicine, Faculty of Clinical Sciences, Bayero University, Kano, Kano, Nigeria.
3. Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Allied Health Sciences – FAHS – Bayero University, Kano, Kano, Nigeria.
4. Kano State TB and Leprosy Control Program, Kano State Ministry of Health, Kano, Nigeria.
5. Kano State Infectious Disease Hospital, Kano State Ministry of Health, Kano, Nigeria.
6. Pharmacotherapeutics Lab, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia.

Recebido: 5 setembro 2023.
Aprovado: 1 novembro 2023.

Trabalho realizado no Kano State Infectious Disease Hospital, Kano State Ministry of Health, Kano, Nigeria.

INTRODUÇÃO

A doença tuberculosa é muito comum em países pobres com elevada população de indivíduos infectados pelo HIV e/ou subnutridos. A Nigéria é um dos países com maior carga de tuberculose, com prevalência de 830.000 casos.^(1,2) Um programa deficiente de controle da infecção tuberculosa é caracterizado por taxas baixas (abaixo do esperado) de diagnóstico da doença e tratamento insuficiente ou inadequado da tuberculose diagnosticada, o que resulta em falha do tratamento,⁽¹⁾ que pode ser atribuída à má adesão ao tratamento ou à falta de medicamentos eficazes disponíveis nos sistemas nacionais de saúde.⁽³⁾ A falha do tratamento é mais evidente em pacientes com diagnóstico de tuberculose multirresistente (TBMR). Aproximadamente 45% de todos os casos tratados não conseguem alcançar um desfecho positivo, e esse desfecho do tratamento tem um papel

RESUMO

Objetivo: Determinar o papel do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* na previsão do risco de toxicidade do sistema nervoso central (SNC) em pacientes em tratamento farmacológico padrão para tuberculose multirresistente (TBMR). **Métodos:** Amostras de sangue de uma coorte de 85 pacientes com TBMR que assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e que estavam recebendo tratamento com medicamentos antituberculosos de segunda linha foram amplificadas para o gene *IL8* (rs4073) e genotipadas. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente quanto a evidências de toxicidade do tratamento e categorizados de acordo com os achados. Foram avaliadas as associações brutas e ajustadas. **Resultados:** As principais queixas enquadraram-se nas seguintes categorias: toxicidade do SNC; toxicidade gastrointestinal; toxicidade cutânea; e toxicidade ocular e ototoxicidade. Sintomas de toxicidade gastrointestinal foram relatados por 59% dos pacientes, e sintomas de toxicidade do SNC foram relatados por 42,7%. Foram identificados os seguintes genótipos de *IL8* (rs4073): AA, em 64 dos participantes; AT, em 7; TT, em 11. Houve associação significativa entre o modelo dominante de herança e toxicidade do SNC no modelo bruto ($p = 0,024$; OR = 3,57; IC95%: 1,18-10,76) e no ajustado ($p = 0,031$; OR = 3,92; IC95%: 1,13-13,58). O genótipo AT+TT do gene *IL8* (rs4073) apresentou risco 3,92 vezes maior de toxicidade do SNC que o genótipo AA. **Conclusões:** O genótipo AT+TT tende a se associar a um maior risco de características clínicas adversas durante o tratamento da TBMR.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Imunidade; Farmacogenética; Reação em cadeia da polimerase; Risco.

enorme na persistência da doença tuberculosa.⁽⁴⁾ Outro fator muito importante que contribui para a má adesão ao tratamento e a falha do tratamento são as reações adversas a medicamentos (RAM) comumente associadas ao tratamento da tuberculose. É importante observar que existem muitas possíveis RAM, tais como hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade, que poderiam de fato ser detectadas por meio de testes incorporados a um protocolo holístico de manejo da tuberculose. Testes rotineiros de enzimas hepáticas, a avaliação de biomarcadores de função renal e a ecocardiografia podem ser incorporados ao protocolo de manejo da tuberculose de modo a permitir a detecção precoce. Um número considerável de pacientes expressa frustração com seus medicamentos antituberculosos e param de tomá-los bem antes de qualquer achado objetivo que sugira a presença de toxicidade.⁽⁵⁾ Assim, um preditor precoce

Endereço para correspondência:

Ibrahim Mohammed Badamasi. Pharmacogenomic Unit, Department of Human Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences – FBMS – College of Medicine, Bayero University, Kano, Kano State, Kano, Nigeria.
Tel.: 08037024135. E-mail: bimohammed.ana@buk.edu.ng
Johnson Stanslas. Pharmacotherapeutics Lab, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia.
Tel.: +60 122670497. E-mail: jstanslas@yahoo.co.uk
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do *Nigerian Tertiary Education Trust Fund* (Fundo Fiduciário de Ensino Superior da Nigéria).

de RAM seria a identificação de sintomas clínicos que anunciem a manifestação de uma RAM devastadora.

A neurotoxicidade, que pode ser central ou periférica, manifesta-se inicialmente através de uma série de características clínicas muito variadas, incluindo dor de cabeça, visão turva, tremores, tontura, zumbido nos ouvidos e má coordenação.⁽⁶⁻⁹⁾ Outras manifestações graves e altamente mórbidas de neurotoxicidade incluem convulsões, perda de visão, ataxia, psicose, mioclonia e delírio.

Aumento da transpiração, erupções cutâneas, pele seca e coceira são características iniciais comuns da toxicidade cutânea de medicamentos antituberculosos, ao passo que a síndrome de Stevens-Johnson pode levar à morte.⁽¹⁰⁾ Medicamentos antituberculosos podem causar visão turva reversível e, em casos graves, deficiência visual permanente.^(11,12)

Há uma diferença clara entre os pacientes quanto à ocorrência de RAM. Alguns dos fatores de risco de RAM são bem conhecidos, ao passo que outros ainda não foram identificados.⁽¹³⁾ Além de estabelecer um diagnóstico preciso de tuberculose, identificar fatores de risco de diferenças individuais quanto a RAM em pacientes em tratamento para tuberculose é muito importante para evitar iatrogenia medicamentosa em pacientes suscetíveis.

Polimorfismos em genes metabolizadores de medicamentos, tais como *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1* e *CYP2E1*, têm sido implicados na variabilidade consideravelmente complexa dos níveis de medicamentos antituberculosos e seus efeitos, incluindo RAM.^(13,14) Sabe-se bem que fatores ambientais podem modificar os efeitos dessas variações farmacogenéticas no metabolismo dos medicamentos antituberculosos.⁽¹³⁾ Vários estudos farmacogenéticos investigaram o papel de polimorfismos genéticos de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-6 e IL-8 em desfechos do tratamento antituberculose de primeira linha, tais como RAM.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Também já está bem estabelecido que o genoma humano apresenta uma série de variantes genéticas comuns que estão em desequilíbrio de ligação e que são herdáveis, sendo herdadas em uníssono juntamente com todas as variantes genéticas ainda não identificadas responsáveis pelos fenótipos clínicos (doença/desfecho do tratamento — eficácia ou RAM).⁽¹⁷⁾ Assim, existe a possibilidade de que os *loci* gênicos das enzimas metabolizadoras de medicamentos sabidamente associados a medicamentos antituberculosos estejam ligados aos *loci* gênicos de citocinas pró-inflamatórias.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ O presente estudo foi motivado pela escassez de estudos farmacogenômicos nos quais se avaliem as reações adversas a medicamentos antituberculosos de segunda linha, que são mais tóxicos por natureza, especialmente no tocante à neurotoxicidade, que não é monitorada por testes sorológicos periódicos no manejo da tuberculose. Além disso, o quadro de ação global atual da OMS para a pesquisa da tuberculose incentiva a pesquisa e as inovações voltadas para os pacientes em nível nacional, especialmente em países de baixa e média renda.^(3,18)

MÉTODOS

Local e desenho do estudo

O desenho do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde do Estado de Kano, na Nigéria (NHREC/17/03/2018). Foram recrutados pacientes com tuberculose que estavam recebendo tratamento para TBMR no hospital ou na comunidade na cidade de Kano, na Nigéria. O estudo avaliou as associações entre polimorfismos de nucleotídeo único e fenótipos clínicos de toxicidade após o tratamento da TBMR com antituberculosos de segunda linha. A toxicidade clínica foi avaliada por meio do *Patient-Rated Inventory of Side Effects* (Inventário de Efeitos Colaterais Avaliados pelo Paciente) e incluiu sintomas gastrointestinais como náusea, vômito, constipação, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, e sintomas do sistema nervoso central (SNC) como tontura, sonolência, dor de cabeça, má coordenação, inquietação e tremores.

Foi incluída neste estudo uma coorte de 85 pacientes que haviam recebido diagnóstico de TBMR e que estavam em tratamento para a doença. O esquema terapêutico para TBMR em nossa clínica incluiu levofloxacina, bedaquilina, etionamida, cicloserina, delamanida, pirazinamida, meropenem, linezolida e moxifloxacina. Os pacientes receberam as doses recomendadas pela OMS, sempre de acordo com o peso e/ou IMC.⁽²⁰⁾ Todos os pacientes foram diagnosticados em um centro de tuberculose por um médico treinado, que aplicou os critérios diagnósticos recomendados pela OMS. A definição de TBMR foi um resultado positivo no ensaio Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Os critérios de inclusão foram os seguintes: evidências laboratoriais e/ou genéticas de TBMR no início da terapia; evidências de adesão ideal e conclusão do tratamento com medicamentos antituberculosos de segunda linha; não apresentar imunodeficiência ou outras doenças; e estar na faixa etária de 18 a 80 anos. Os critérios de exclusão foram os seguintes: estar muito doente e não ser capaz de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; não apresentar nenhuma evidência documentada de diagnóstico de TBMR; estar recebendo tratamento com medicamentos antituberculosos de primeira linha; não apresentar nenhuma evidência documentada de adesão ao tratamento; estar grávida; ter hepatite; e ter optado por não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após o término do tratamento, foram coletados dos participantes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido 5 mL de sangue venoso periférico por meio de uma seringa de 5 mL equipada com uma agulha de 18 G de calibre e de tamanho apropriado. O sangue foi anticoagulado com EDTA a 0,5% (pH = 8,0) em um tubo de EDTA. O DNA genômico foi extraído por meio de um kit de extração de DNA genômico de sangue total (QIAGEN, Hilden, Alemanha) em conformidade com as instruções do fabricante, com uma quantidade apropriada de etanol para biologia molecular (Sigma-Aldrich, Burlington, MA, EUA), sendo armazenado a -20°C para uso posterior.

Os genótipos de *IL8* (rs4073) foram amplificados por meio do iniciador direto (*forward primer*) apropriado: 5'-ATCTTGTTCTAACACCTGCCACTC-3' e do iniciador reverso (*reverse primer*) 5'-TAAATACTGAAGCTCCACAATTTGG-3' na mistura de reação. A mistura de reação foi preparada para um volume total de 25 µL contendo 12,5 µL de DreamTaq Green PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA), 5 µL de DNA molde, 1 µL de *upstream primer*, 1 µL de *downstream primer* e 5,5 µL de água livre de RNase. As condições de ciclagem da PCR consistiram em uma etapa inicial de desnaturação a 94°C durante 5 min, seguida de 35 ciclos a 94°C durante 50 s, 61°C durante 60 s e 72°C durante 55 s, seguidos de uma etapa final de extensão a 72°C durante 5 min. O produto da PCR foi digerido com a enzima de restrição MfeI (Thermo Fisher Scientific) a 37°C durante 2 h e desativado a 80°C durante 20 min. O produto digerido da PCR foi analisado por eletroforese em gel de agarose a 2%, em solução tampão Tris-acetato-EDTA ultrapura, visualizado sob iluminação ultravioleta, escaneado e fotografado.⁽²¹⁾

Cálculo do tamanho da amostra

Para o presente estudo, o tamanho da amostra foi calculado para obter um poder de 80% e um nível de significância de 5% para identificar uma diferença de OR de pelo menos duas vezes (OR = 2) na distribuição de genótipos para TBMR, cuja prevalência é de 32% na Nigéria.⁽²²⁾ As estimativas da literatura foram inseridas na fórmula de Schlesselman para o cálculo do tamanho da amostra:

$$M = m/Pe$$

em que $m = (((Z1-a)/2/2 + Z1-b) (P*(1-P*))^{1/2})^2 / (P*-0.5)^2$; $P* = OR/(1 + OR)$; Pe (probabilidade de exposição-par discordante) = $(p1(1-p0) + p0(1-p1))$; $p1$ (proporção de indivíduos expostos desenvolvendo caso) = $p0 (OR)/1 + p0 (OR-1)$; e $p0$ = taxa de exposição entre controles em populações.

O tamanho amostral estimado para casos e controles foi de 30 cada, num total de 60 ($m = 14,495$; $Pe = 0,118$; $P* = 0,667$; $p1 = 0,485$; $M = 30$).

RESULTADOS

As características sociodemográficas dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1. Os participantes do estudo eram em sua maioria pobres ($n = 74$; 87,06%), embora ganhassem alguma renda através do trabalho ($n = 77$; 90,59%). A média de idade dos participantes foi de $31,88 \pm 11,51$ anos. A maioria pertencia ao grupo étnico hauçá, era muçulmana (islamismo), estava empregada e era oriunda de famílias de baixa renda (Tabela 1).

No tocante às características clínicas dos participantes do estudo, mais de 22,5% apresentavam história de tuberculose/TBMR, história de tratamento de tuberculose e/ou história familiar de tuberculose. Como se pode observar na Tabela 2, os participantes do estudo relataram os seguintes sintomas relacionados

ao tratamento da TBMR: sintomas gastrointestinais, sintomas do sono, sintomas do SNC, sintomas cutâneos, sintomas cardiovasculares e sintomas do trato urinário. Os sintomas do SNC incluíram os seguintes: dor de cabeça (em 9,8%), tremores (em 14,6%), má coordenação (em 2,4%) e tontura (em 11%). Os sintomas gastrointestinais incluíram os seguintes: vômito/náusea (em 30,1%), diarreia (em 7,2%) e constipação (em 2,4%). Visão turva e zumbido nos ouvidos também foram relatados (por 7,2% e 13,3%, respectivamente).

No tocante aos genótipos de *IL8* (rs4073), foram identificados os seguintes: AA (homozigoto selvagem), em 64 dos participantes do estudo; AT (heterozigoto selvagem), em 7; e TT (homozigoto), em 11 (Tabela 3). Nenhum dos genótipos de *IL8* (rs4073) apresentou relação significativa com fenótipos de RAM, à exceção do fenótipo de toxicidade do SNC. A Tabela 3 mostra a distribuição dos genótipos de *IL8* (rs4073), de acordo com o modelo de herança e o fenótipo de toxicidade do SNC.

Houve associação significativa entre o modelo dominante de herança e a variável dependente binária (presença ou ausência de RAM envolvendo o SNC) no modelo bruto ($p = 0,024$; $OR = 3,57$; $IC95\%: 1,18-10,76$) e no ajustado ($p = 0,031$; $OR = 3,92$; $IC95\%: 1,13-13,58$; Tabela 3). O genótipo AT+TT do gene *IL8* (rs4073) apresentou risco 3,92 vezes maior de toxicidade do SNC que o genótipo AA.

DISCUSSÃO

Em nossa amostra de pacientes com TBMR, havia mais homens que mulheres ($n = 58$ vs. $n = 28$), e o número de participantes casados e não casados foi o mesmo ($n = 41$ para ambos). As características religiosas e étnicas dos participantes do estudo foram consistentes com as predominantemente observadas na população do estado de Kano, na Nigéria. O predomínio de indivíduos de baixa renda e escolaridade fundamental em nossa amostra de pacientes com TBMR foi semelhante ao que se observa em outras áreas onde a tuberculose é endêmica. Houve associação significativa entre o modelo dominante de herança dos genótipos de *IL8* (rs4073) e a toxicidade do SNC. A presença do alelo T (no genótipo AT+TT) aumentou significativamente o risco de toxicidade do SNC (em 3,92 vezes).

Pelo que sabemos, a relação observada no presente estudo entre genótipos de *IL8* (rs4073) e toxicidade do SNC é um achado novo. Embora estudos anteriores tenham avaliado a relação entre *IL8* (rs4073) e fenótipos da doença tuberculosa, nenhum estudo avaliou a relação entre *IL8* (rs4073) e fenótipos de RAM relacionadas ao tratamento. Há relatos de que existe relação entre *IL8* (rs4073) e outras doenças, incluindo câncer de mama e doença autoimune da tireoide.^(23,24) Nos estudos supracitados,^(23,24) o risco de câncer de mama ou doença autoimune da tireoide foi maior com o genótipo TT do que com o genótipo AA. Em outro estudo,⁽²⁵⁾ o polimorfismo rs4073 do gene

Tabela 1. Características sociodemográficas dos participantes do estudo.

Característica	Pacientes com TBMR recebendo tratamento (N = 82)
Idade	31,88 ± 11,51
Sexo (M/F)	54/28
Estado civil (Nunca casou./ Já foi casado.)	41/41
Etnia (hauçá/iorubá/ibo/outras)	79/0/1/2
Religião (islamismo/cristianismo)	78/4
Situação de trabalho (Recebe renda./É dependente.)	67/15
Renda familiar (baixa/alta)	74/8
Escolaridade (fundamental/avançada)	66/16
História familiar de tuberculose (não/sim)	62/18
História de tuberculose (não/sim)	59/23
História de tratamento de tuberculose (não/sim)	72/10

TBMR: tuberculose multirresistente.

Tabela 2. Reações adversas a medicamentos comumente relatadas por pacientes em tratamento para tuberculose multirresistente no estado de Kano, na Nigéria.

Toxicidade	Sintoma	N (%)	Com RAM, n	Sem RAM, n
Gastrointestinal	Náusea/vômito	25 (30,1%)	50	33
	Diarreia	6 (7,2%)		
	Constipação	2 (2,4%)		
	Boca seca	17 (20,5%)		
Olhos e ouvidos	Visão turva	6 (7,2%)	17	66
	Zumbido nos ouvidos	11 (13,3%)		
Sistema nervoso central	Dor de cabeça	8 (9,8%)	35	47
	Tremores	12 (14,6%)		
	Má coordenação	2 (2,4%)		
	Tontura	11 (11,0%)		
Pele	Aumento da transpiração	2 (2,4%)	31	52
	Pele seca	10 (12,0%)		
	Erupção	9 (10,8%)		
	Coceira	10 (12,0%)		

RAM: reações adversas a medicamentos; N: amostra total; e n: amostra em cada categoria.

Tabela 3. Avaliação estatística da relação entre genótipos do polimorfismo rs4073 do gene *IL8* (A>T) em diferentes modelos de herança e fenótipos de toxicidade.

		RAM no SNC	Sem RAM no SNC	Estimativa bruta	Estimativa ajustada
Modelo codominante	TT ^a	7	4	-	-
	AA	23	41	p = 0,094; OR = 0,321 (IC95%: 0,085-1,212); R ² _N = 0,088	p* = 0,070; OR = 0,26 (IC95%: 0,06-1,11); R ² _N = 0,230
	AT	5	2	p = 0,733; OR = 1,429 (IC95%: 0,184-11,085); R ² _N = 0,088	p = 0,959; OR = 1,063 (IC95%: 0,106-10,632); R ² _N = 0,230
Modelo sobredominante	AT	5	2	p* = 0,128; OR = 3,750 (IC95%: 0,683-20,602); R ² _N = 0,042	p* = 0,240; OR = 3,24 (IC95%: 0,455-23,04); R ² _N = 0,178
	AA+TT ^a	30	45		
Modelo dominante	AA ^a	23	41	p = 0,024; OR = 3,57 (IC95%: 1,18-10,76); R ² _N = 0,086	p* = 0,031; OR = 3,92 (IC95%: 1,13-13,58); R ² _N = 0,230
	AT+TT	12	6		
Modelo recessivo	AA+AT ^a	28	43	p = 0,141; OR = 2,687 (IC95%: 0,720-10,035); R ² _N = 0,036	p* = 0,097; OR = 3,350 (IC95%: 0,81-13,94); R ² _N = 0,200
	TT	7	4		

SNC: sistema nervoso central; RAM: reações adversas a medicamentos; e R²_N: R² de Nagelkerke. Observação: Idade, sexo, etnia, estado civil, escolaridade, renda familiar e tipo de trabalho foram as covariáveis usadas para as estimativas ajustadas. ^aCategoria de referência. *Estatisticamente significativa.

IL8 foi avaliado em seus modelos dominante, recessivo e alélico, e apresentou relação com risco de doença tuberculosa pulmonar. Assim, o papel do genótipo TT é semelhante em nosso estudo e outros estudos da literatura no tocante a sua tendência de associação a um maior risco de características clínicas adversas, não obstante a diferença quanto às características clínicas avaliadas; os estudos supracitados avaliaram câncer de mama, tuberculose e doença autoimune da tireoide, ao passo que nosso estudo avaliou sintomas de toxicidade do SNC. Ainda não se elucidou o mecanismo exato pelo qual esse polimorfismo influencia o surgimento de doenças como câncer de mama, tuberculose e doença autoimune da tireoide. Compreensivelmente, também ainda não se estabeleceu o papel dos genótipos na toxicidade dos medicamentos antituberculosos de segunda linha. No entanto, o mecanismo pelo qual as citocinas contribuem para a toxicidade em qualquer órgão pode ser semelhante aos mecanismos de hepatotoxicidade. A hepatotoxicidade é o mais estudado mecanismo de toxicidade de antituberculosos, e os mecanismos identificados de hepatotoxicidade podem ser semelhantes aos de outras toxicidades. Ela provém diretamente dos metabólitos dos medicamentos ou indiretamente da mediação imunológica.⁽²⁶⁾ Assim, o delicado equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias desempenha um papel vital na progressão da lesão tecidual imunomediada. Os mecanismos anti-inflamatórios no fígado suprimem a ação e produção de fatores pró-inflamatórios como TNF- α , IFN-c, IL-1 e IL-8, limitando assim a progressão da hepatotoxicidade.⁽²⁷⁾ Na mesma linha, o papel anti-inflamatório da IL-8, que é abundantemente secretada por neutrófilos, células apresentadoras de antígenos como oligodendrócitos, e células de Schwann, poderia supostamente estar subjacente a seu papel na toxicidade do SNC e outros tecidos. Além disso, as ações da região promotora proximal do gene *IL8* (rs4073) que modula o nível transcricional de suas proteínas codificadas por (quatro) éxons intercalados a três regiões de íntrons talvez possam explicar seu papel na variabilidade interindividual atribuível a seus diferentes genótipos no sítio polimórfico.⁽²⁸⁾ Essa explicação putativa parece muito plausível e está de acordo com a conclusão do presente estudo, isto é, a de que o genótipo AT+TT aumenta o risco de toxicidade do SNC. Não obstante,

uma avaliação mecanicista completa deve ser realizada para fins de validação.

Uma das limitações do presente estudo foi o fato de que não avaliamos a associação entre os sintomas de toxicidade do SNC e os genótipos das diferentes enzimas metabolizadoras de medicamentos. Estudos futuros nos quais se avalie a relação de genótipos de enzimas metabolizadoras de medicamentos e *IL8* (rs4073) com sintomas de toxicidade poderiam identificar a presença ou ausência de desequilíbrio de ligação nesses *loci* gênicos.

Em suma, este estudo demonstrou que existe relação entre o polimorfismo rs4073 do gene *IL8* e sintomas de toxicidade do SNC em pacientes com TBMR em tratamento com medicamentos de segunda linha padrão. Essa relação precisa ser confirmada por estudos controlados.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Ministério da Saúde do Estado de Kano e ao Conselho de Administração dos Hospitais do Estado de Kano a permissão para realizar este estudo. Gostaríamos de agradecer também às seguintes pessoas sua contribuição para este estudo: Dr. Imam Wada Bello, Enfermeira-Chefe Hajia Zulai Sulaiman Tukur, Mal Aminu Tukur, Dr. Ibrahim Aliyu Umar e Aishat Ahmad Umar do Centro de Doenças Infecciosas da *Bayero University Kano*; e Dr. Ibrahim Sulaiman, Dr. Muktar Muhammad e Mahmud Muhammad Rabi. Finalmente, gostaríamos de agradecer à Diretoria de Inovação e Parceria em Pesquisa a coordenação do financiamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

IBM, IAA, MAG, IAU e JS elaboraram o conceito do estudo. AUA, U-AMM, MM, OJ, I-MK, IBM e IAU participaram da coleta de dados. AUA, U-AMM, I-MK e IBM participaram da genotipagem. AUA, U-AMM, I-MK, IBM, JS e MAG participaram da análise dos dados. Todos os autores revisaram o manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Harshvardhan S, Vijayakumar KK, Sounderrajan V, Ramasamy P, Rajadas SE. Basics of tuberculosis disease and principles of treatment and their effects. In: Rajan M, editor. *A Mechanistic Approach to Medicines for Tuberculosis Nanotherapy*. London: Academic Press; 2021. p. 1-29. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819985-5.00011-5>
2. Dinic L, Akande P, Idigbe EO, Ani A, Onwujekwe D, Agbaji O, et al. Genetic determinants of drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients in Nigeria. *J Clin Microbiol*. 2012;50(9):2905-2909. <https://doi.org/10.1128/JCM.00982-12>
3. Gonzalez Y, Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, & Juárez E. Translational research for therapy against tuberculosis. In: Kesharwani P, editor. *Nanotechnology Based Approaches for Tuberculosis Treatment*. London: Academic Press; 2020. p. 53-73. doi:10.1016/B978-0-12-819811-7.00004-7 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819811-7.00004-7>
4. World Health Organization. *Global Health TB Report*. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-156564-6
5. Kaona FA, Tuba M, Siziya S, Sikaona L. An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment. *BMC Public Health*. 2004;4:68. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-68>
6. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs*. 1982;23(1-2):56-74. <https://doi.org/10.2165/00003495-198223010-00003>
7. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on

- fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 2:S144-S157. <https://doi.org/10.1086/428055>
8. Schwartz MT, Calvert JF. Potential neurologic toxicity related to ciprofloxacin. *DICP*. 1990;24(2):138-140. <https://doi.org/10.1177/106002809002400204>
 9. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1189-1197. <https://doi.org/10.1592/phco.27.8.1189>
 10. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010;24(8):655-667. <https://doi.org/10.2165/11534340-000000000-00000>
 11. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-662. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>
 12. Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1251-1254. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.148502>
 13. Costa GN, Magno LA, Santana CV, Konstantinovas C, Saito ST, Machado M, et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther*. 2012;16(4):241-250. <https://doi.org/10.1007/BF03262213>
 14. Mattingly CJ, Rosenstein MC, Davis AP, Colby GT, Forrest JN Jr, Boyer JL. The comparative toxicogenomics database: a cross-species resource for building chemical-gene interaction networks. *Toxicol Sci*. 2006;92(2):587-595. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl008>
 15. García-Elorriaga G, Carrillo-Montes G, Mendoza-Aguilar M, González-Bonilla C. Polymorphisms in tumor necrosis factor and lymphotoxin A in tuberculosis without and with response to treatment. *Inflammation*. 2010;33(4):267-275. <https://doi.org/10.1007/s10753-010-9181-8>
 16. Peresi E, Oliveira LR, da Silva WL, da Costa EA, Araujo JP Jr, Ayres JA, et al. Cytokine Polymorphisms, Their Influence and Levels in Brazilian Patients with Pulmonary Tuberculosis during Antituberculosis Treatment. *Tuberc Res Treat*. 2013;2013:285094. <https://doi.org/10.1155/2013/285094>
 17. Motsinger AA, Ritchie MD. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum Genomics*. 2006 Mar;2(5):318-28. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-318>
 18. Piras D, Zoledziewska M, Cucca F, Pani A. Genome-Wide Analysis Studies and Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(3):106-110. <https://doi.org/10.1159/000481886>
 19. Deguchi T. Physiology and molecular biology of arylamine N-acetyl transferases. *Biomed Res*. 1992;13:231-242. <https://doi.org/10.2220/biomedres.13.231>
 20. World Health Organization. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/?term=Companion%20Handbook%20to%20the%20WHO%20Guidelines%20for%20the%20Programmatic%20Management%20of%20Drug-%20Resistant%20Tuberculosis>
 21. Wu CC, Huang YK, Huang CY, Shiu HS, Pu YS, Su CT, et al. Polymorphisms of TNF- α -308 G/A and IL-8 -251 T/A Genes Associated with Urothelial Carcinoma: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3148137. <https://doi.org/10.1155/2018/3148137>
 22. Onyedum CC, Alobu I, Ukwaja KN. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in Nigeria: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180996>
 23. Zhang J, Han X, Sun S. IL-8 -251A/T and +781C/T polymorphisms were associated with risk of breast cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(7):7443-7450.
 24. Akahane M, Watanabe M, Inoue N, Miyahara Y, Arakawa Y, Inoue Y, et al. Association of the polymorphisms of chemokine genes (IL8, RANTES, MIG, IP10, MCP1 and IL16) with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2016;49(5):312-319. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1134507>
 25. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J*. 2006;8(1):E48-E54. <https://doi.org/10.1208/aapsj080106>
 26. Bourdi M, Masubuchi Y, Reilly TP, Amouzadeh HR, Martin JL, George JW, et al. Protection against acetaminophen-induced liver injury and lethality by interleukin 10: role of inducible nitric oxide synthase. *Hepatology*. 2002;35(2):289-298. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30956>
 27. Chen J, Ma A. Associations of polymorphisms in interleukins with tuberculosis: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Lett*. 2020;217:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.10.012>
 28. Hacking D, Knight JC, Rockett K, Brown H, Frampton J, Kwiatkowski DP, et al. Increased in vivo transcription of an IL-8 haplotype associated with respiratory syncytial virus disease-susceptibility. *Genes Immun*. 2004;5(4):274-282. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364067>



Recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem para o rastreamento do câncer de pulmão no Brasil

1. Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa ProPulmão, SENAI CIMATEC e SDS Healthline, Salvador (BA) Brasil.
4. Departamento de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Fundação ProAR, Salvador (BA) Brasil.
6. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
7. Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Cirurgia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
8. Serviço de Pneumologia, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande (PB) Brasil.
9. Serviço de Radiologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
10. Department of Radiology, University of Florida, Gainesville (FL) USA.
11. Serviço de Cirurgia Torácica, Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió (AL) Brasil.
12. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital São Lucas, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
13. Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
14. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal Do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
15. Serviço de Pneumologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.
16. Serviço de Diagnóstico por Imagem, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte (MG) Brasil.
17. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
18. Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto/Faculdade de Medicina de Petrópolis – UNIFASE – Petrópolis (RJ) Brasil.
19. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.
20. Disciplina de Pneumologia, Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP – Ouro Preto (MG) Brasil.
21. Serviço de Radiologia, Hospital Israelita Albert Einstein, Goiânia (GO) Brasil.
22. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
23. Departamento de Imagens Médicas, Oncologia e Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
24. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
25. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

Luiz Fernando Ferreira Pereira¹, Ricardo Sales dos Santos^{2,3}, Daniel Oliveira Bonomi⁴, Juliana Franceschini^{3,5}, Ilka Lopes Santoro⁶, André Miotto⁷, Thiago Lins Fagundes de Sousa⁸, Rodrigo Caruso Chate⁹, Bruno Hochegger¹⁰, Artur Gomes Neto¹¹, Airton Schneider¹², César Augusto de Araújo Neto^{3,13}, Dante Luiz Escuissato¹⁴, Gustavo Faibischew Prado¹⁵, Luciana Costa-Silva¹⁶, Mauro Musa Zamboni^{17,18}, Mario Claudio Ghefter^{2,19}, Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa²⁰, Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres²¹, Ricardo Kalaf Mussi²², Valdair Francisco Muglia²³, Irma de Godoy²⁴, Wanderley Marques Bernardo²⁵

RESUMO

O câncer de pulmão (CP) é uma das neoplasias mais comuns e letais no Brasil, e apenas 15% dos pacientes são diagnosticados nos estágios iniciais. O tabagismo persiste como o responsável por mais de 85% de todos os casos. O rastreamento do CP (RCP) por meio da TC de baixa dosagem de radiação (TCBD) reduz a mortalidade do CP em 20%, e, quando combinado com a cessação do tabagismo, essa redução chega a 38%. Na última década, diversos países adotaram o RCP como recomendação de saúde populacional. No Brasil, embora ainda incipiente, a discussão sobre o tema é cada vez mais ampla e necessária. Com o intuito de aumentar o conhecimento e estimular o debate sobre o RCP, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem constituíram um painel de especialistas para elaborar as recomendações para o RCP. As recomendações aqui apresentadas foram baseadas em revisão narrativa da literatura, com ênfase em grandes estudos populacionais, em revisões sistemáticas e em recomendações de diretrizes internacionais, sendo construídas após ampla discussão pelo grupo de especialistas. Os temas revisados foram os seguintes: porque rastrear, considerações gerais sobre tabagismo, epidemiologia do CP, critérios de elegibilidade, achados incidentais, lesões granulomatosas, modelos probabilísticos, requisitos mínimos da TCBD, aquisições volumétricas, riscos do rastreamento, estrutura mínima e papel da equipe multidisciplinar, conduta segundo o *Lung CT Screening Reporting and Data System* (Lung-RADS), custos vs. benefícios e perspectivas do rastreamento.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Detecção precoce de câncer; Tomografia computadorizada por raios X; Tabagismo.

Recebido: 13 julho 2023.

Aprovado: 13 dezembro 2023.

Endereço para correspondência:

Ricardo Sales dos Santos. Centro Universitário SENAI CIMATEC, Avenida Orlando Gomes, s/n, CEP 41650-010, Salvador, BA, Brasil. Tel.: 55 71 99935-0123.

E-mail: ricardo.santos@einstein.br

Luiz Fernando Ferreira Pereira. Hospital das Clínicas, Avenida Prof. Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel.: 55 31 99301-0845. Email: luizffpereira@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

INTRODUÇÃO

O rastreamento do câncer de pulmão (RCP) por meio da TC do tórax de baixa dosagem de radiação (TCBD) tornou-se padrão-ouro na abordagem preventiva da população de alto risco para o câncer de pulmão (CP). Ao longo da última década, diversos países adotaram a realização periódica da TCBD como recomendação de saúde populacional, seguindo as orientações de diversas sociedades médicas especializadas.

No Brasil, embora ainda incipiente, a discussão sobre o tema é cada vez mais ampla e necessária. Com o intuito de aumentar o conhecimento e estimular o debate sobre o RCP a Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (SBCT), a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) constituíram um painel de especialistas para elaborar estas primeiras recomendações.

As presentes recomendações são destinadas a todos os profissionais médicos envolvidos no atendimento de pacientes com fatores de risco para CP. O grupo idealizador e coordenador com integrantes da SBCT, SBPT e CBR apresentou as perguntas e temas gerais ao painel de 21 especialistas, e esses, em reuniões virtuais, definiram os tópicos mais relevantes que seriam abordados.

Cada tema ou pergunta foi escrita por dois ou três dos autores, baseado em uma revisão narrativa da literatura, fundamentada nas atuais e mais relevantes evidências e em diretrizes internacionalmente aceitas. Seguiram-se duas fases de harmonização do texto. Na primeira, quatro especialistas discutiram e estruturaram os textos encaminhados pelos demais, e, na segunda, todos os especialistas revisaram, discutiram e validaram o texto final.

CONCEITOS SOBRE RASTREAMENTO E PORQUE RASTREAR

- O diagnóstico do CP nos estágios iniciais reduz a mortalidade e os custos da saúde.
- No rastreamento organizado a população-alvo é convidada e monitorada com uma periodicidade definida, dentro de um programa de qualidade dos exames e fluxogramas de decisões.
- São desafios para implementação de programas de rastreamento no Brasil:
 - Limitações orçamentárias
 - Heterogeneidade da distribuição de recursos humanos e de equipamentos
 - Barreiras socioculturais
 - Falta de políticas públicas de saúde adequadas aos níveis de prevenção

A despeito dos crescentes avanços no diagnóstico e tratamento do CP, calculam-se cerca de 2,2 milhões de casos novos e mais de 2 milhões de óbitos no mundo a cada ano, sendo estimados 31.270 casos novos e aproximadamente 27.000 mortes no Brasil.^(1,2) Desses casos novos, apenas 15% são diagnosticados em estágio I, potencialmente curável,⁽³⁾ o que se traduz em sobrevida global em 5 anos inferior a 20%.

Os resultados clínicos no CP estão diretamente relacionados ao estágio do câncer no momento do diagnóstico. O rastreamento e a detecção precoce reduzem significativamente a mortalidade da doença. O impacto pode ir além, implicando menores gastos na saúde pública, uma vez que o custo do tratamento de pacientes nos estágios iniciais é muito menor do que aquele aplicado à doença avançada.⁽⁴⁾

O rastreamento caracteriza-se pela aplicação de testes em indivíduos assintomáticos, em população-alvo definida, com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade atribuídas a uma doença específica.⁽⁵⁾ A OMS classifica os rastreamentos em dois tipos:

1. Oportunístico: os exames são realizados a partir da demanda dos pacientes ou oferecidos pelo profissional de saúde por ocasião do atendimento de saúde.
2. Organizado: a população-alvo é convidada e monitorada com uma periodicidade definida, dentro de um programa de qualidade dos exames e fluxogramas de decisões.

O rastreamento de diversos cânceres, como os de próstata, pele, mamas, útero, colorretais, entre outros, é uma realidade há décadas. O RCP aliado ao manejo multidisciplinar também pode ser custo-efetivo e uma das melhores alternativas para reduzir as suas graves consequências. Entretanto, o mesmo persiste como um grande desafio, inclusive nos países desenvolvidos, onde ainda é pequeno em relação ao de outras neoplasias.

Para antecipar o diagnóstico e reduzir a mortalidade, diversos estudos avaliaram estratégias de RCP nas últimas décadas. Os protocolos iniciais baseados em citologia oncológica do escarro e na radiografia de tórax mostraram-se inócuos.⁽⁶⁾ Estudos baseados nos ensaios *Early Lung Cancer Action Project*⁽⁷⁾ e *International Early Lung Cancer Action Project*,⁽⁸⁾ denominados ELCAP e IELCAP, respectivamente, confirmaram a TCBD como um método sensível, seguro e factível para o diagnóstico precoce. Esses resultados foram confirmados em 2011 pelo *National Lung Screening Trial* (NLST).^(9,10) Esse estudo avaliou 53.454 voluntários de alto risco, demonstrando uma taxa de TCBD positiva de 39% (nódulo positivo ≥ 4 mm), com confirmação de CP em 1% e redução de 20% na mortalidade por câncer.^(9,10)

Alguns estudos europeus sobre rastreamento, com menores casuísticas, não mostraram diferenças significativas na mortalidade por CP ou na mortalidade geral.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ No Brasil, um estudo prospectivo⁽¹⁵⁾ baseado nos resultados do denominado *First Brazilian Lung Cancer Screening Trial* (BRELT1) avaliou 790 voluntários com critérios de elegibilidade semelhantes aos do NLST e apontou ocorrência 46% maior de achados positivos em relação aos do NLST, com realização de biópsias em 3,1% e diagnóstico de câncer em aproximadamente 1,3% dos pacientes. O estudo BRELT1⁽¹⁵⁾ demonstrou que, apesar de haver um número maior de nódulos (> 4 mm), a prevalência de neoplasia foi semelhante à do NLST.^(9,10)

Em 2020 foram publicados os resultados de um estudo belgo-holandês baseado no ensaio denominado NELSON

(Registro n. NL580),⁽¹⁶⁾ com uma amostra de 15.792 voluntários, que mostrou uma taxa de TCBD positiva de 6,5% (nódulo positivo: 500 mm³, aproximadamente 10 mm) e CP confirmado em 2,1% dos casos avaliados. Além disso, aquele estudo evidenciou, em 10 anos, redução de 24% no risco de morte por câncer em homens e de mais de 60% em mulheres.⁽¹⁶⁾

Uma revisão sistemática, com dados de 84.558 voluntários até o ano de 2020, evidenciou redução de 17% no risco de morte por CP sem, todavia, evidências de benefício na redução da mortalidade geral.⁽¹⁷⁾

Mais recentemente, um estudo⁽¹⁸⁾ baseado nos resultados de uma coorte brasileira (BRELT2) avaliou 3,470 indivíduos submetidos a rastreamento com TCBD em seis diferentes centros. No estudo, foi relatada a prevalência de CP em 2,1% dos casos. Cabe destacar que, em 51% dos pacientes, o CP encontrava-se nos estágios iniciais. Esses dados confirmam que, apesar dos obstáculos, o rastreamento é factível no Brasil, com resultados semelhantes aos de estudos internacionais.

Baseados nessas evidências, as sociedades internacionais e os painéis de especialistas passaram a recomendar a realização do RCP por meio da TCBD; porém, questionamentos quanto à exequibilidade, custo-efetividade e acesso ainda se interpõem entre as recomendações e a implementação prática dessa estratégia, sobretudo em sistemas públicos de saúde.^(19,20)

Rastrear o CP pressupõe que a doença sintomática seja precedida por um período de doença pré-sintomática detectável por TCBD. O intervalo de tempo “antecipado” entre a detecção por rastreamento e o tempo em que a neoplasia seria detectada pelo início de suas manifestações clínicas é chamado de tempo de antecipação ou *lead time* (LT). A maioria das estimativas dos valores de LT é de 0,9-3,5 anos para a detecção de CP por TCBD. Estudos de mundo real que reportam a mortalidade após o diagnóstico de CP estão sujeitos ao chamado viés de LT; porém, uma proposta para ajustes nos métodos foi descrita na literatura, visando minimizar esse efeito.⁽²¹⁾

Uma avaliação mais adequada dos dados do NLST deve considerar, também, o sobrediagnóstico e o viés de LT. A magnitude do sobrediagnóstico depende criticamente da duração do acompanhamento após a triagem final.⁽²¹⁾ No NLST, o período de acompanhamento inicial máximo foi de 7 anos, sendo estendido posteriormente para 11,3 anos.^(9,10) A taxa de sobrediagnóstico durante todo o período de execução do NLST foi de 3% após a extensão do acompanhamento, sendo prevista originalmente para ser zero. A utilização de ganho de expectativa de vida ao invés do ajustamento (do viés de LT) por expectativa de perda de vida poupada sobrestimou a eficácia do ganho de expectativa de vida no NLST em 38%.⁽²¹⁾

Ainda há uma série de desafios para a implementação de programas de rastreamento no Brasil, tais como limitações orçamentárias e heterogeneidade da distribuição de recursos humanos e de equipamentos nos sistemas público e privado de saúde. Além disso, as

barreiras culturais, tanto entre os pacientes como entre os médicos, apontam para a necessidade da construção de políticas de saúde que contemplem as abordagens dirigidas a cada um dos níveis de prevenção.^(22,23)

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TABAGISMO

- No Brasil, 9,3% dos adultos são fumantes.
- A cessação do tabagismo aumenta a eficácia dos programas de rastreamento.
- Cessar o tabagismo reduz riscos de complicações e mortalidade por doenças crônicas, incluindo o câncer, e aumenta a expectativa e a qualidade de vida.
- As bases da cessação são determinação, apoio comportamental e uso de medicamentos.

O tabagismo é a maior causa de doenças crônicas não transmissíveis e causa dezenas de tipos de câncer, sendo responsável por mais de 85% dos casos de CP.^(24,25)

O tabaco pode ser consumido sem combustão por meio de *snus* e rapé, ou com combustão e inalação de fumaça por meio de charutos, cachimbos, cigarros e narguilé.^(26,27) Nos últimos anos o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) disparou em muitos países, incluindo o Brasil.⁽²⁸⁻³⁴⁾ Embora os mesmos liberem menos substâncias prejudiciais à saúde, as novas gerações dos DEF liberam aerossóis com maior quantidade de nicotina, metais pesados e materiais particulados finos do que o cigarro comum, com riscos cardiovasculares, respiratórios, carcinogênicos e de morte.^(29,35) Um estudo recente detectou quase duas mil substâncias nos DEF,⁽³⁶⁾ e outro mostrou que os mesmos triplicam o risco de seus usuários tornarem-se fumantes de cigarros comuns.⁽³⁷⁾

A taxa de consumidores de produtos do tabaco no mundo tende a diminuir pela primeira vez em décadas, sendo que em 2020 ela foi de 23,6%.⁽³⁸⁾ As políticas de controle do tabagismo instituídas no Brasil há algumas décadas ajudaram a reduzir substancialmente as taxas de consumo de tabaco, de 35% na década de 1980 para 9,3% segundo os resultados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2023.^(34,39-41)

Em 2015 no Brasil, o consumo de cigarros causou a perda de 56,9 bilhões de reais com cuidados com a saúde, incapacitações e mortes, enquanto a arrecadação de impostos com a fabricação e a comercialização desses produtos foi de 12,9 bilhões de reais.⁽⁴²⁾

Cessar o tabagismo aumenta a expectativa e a qualidade de vida, reduz os riscos e as complicações de dezenas de doenças, assim como reduz os gastos com a saúde.^(43,44) A cessação do tabagismo também reduz a mortalidade por CP em magnitude comparável à do rastreamento (em 20%), e essa redução é ainda maior quando ambos são realizados em conjunto (em 38%).⁽⁴⁵⁾ Além disso, a sobrevida de pacientes operados devido a CP, nos estágios iniciais, também aumenta entre os que cessam o tabagismo.⁽⁴⁶⁾ Por esses motivos, é fundamental identificar o fumante e combinar a cessação do tabaco com os protocolos de RCP.

Parar de fumar não é uma tarefa fácil devido à combinação de dependência física, dependência psicológica e condicionamentos.^(44,47-50) O tratamento do tabagismo é baseado na decisão/determinação e na motivação do fumante, aliados ao apoio e abordagem comportamental (AAC) e o uso dos medicamentos de primeira linha.^(43,44,47-50)

As bases do AAC são a identificação de situações de risco de recaídas e o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento das mesmas, através do treinamento de habilidades. Esse apoio pode ser feito através da abordagem breve/mínima, por alguns minutos, por todos os profissionais de saúde durante os atendimentos de rotina, e consiste em perguntar, avaliar, aconselhar e preparar o fumante para deixar de fumar; a abordagem básica, com acompanhamento dos pacientes nas primeiras semanas sem fumar; e a abordagem intensiva, em serviços especializados com duração ≥ 10 min e no mínimo em sete encontros.^(43,44,47-50)

Os medicamentos de primeira linha são classificados em dois grupos^(43,44,48-50): 1. nicotínicos: terapia de reposição de nicotina (TRN) com adesivos, gomas ou pastilhas; e 2. não nicotínicos: bupropiona, um antidepressivo e vareniclina, um inibidor dos receptores nicotínicos (temporariamente não disponível em vários países, incluindo o Brasil).

A taxa de sucesso com o uso da bupropiona é semelhante à da TRN, e ambas são inferiores à taxa do uso da vareniclina.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ A escolha dos medicamentos é individualizada, a monoterapia em geral é suficiente, e a duração usual do tratamento é de 3 meses. A combinação de mais de um medicamento pode aumentar a taxa de sucesso em pacientes com maiores dificuldades para cessar o tabagismo.^(48-53,55) As diretrizes recentes sugerem o uso da vareniclina ou da combinação de duas TRN como a primeira opção para o início do tratamento de cardiopatas, pneumopatas e pacientes oncológicos.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Os DEF não são medicamentos para cessação do tabagismo, devendo-se preferir os medicamentos de primeira linha,^(55,59) e a maioria dos fumantes que cessa o consumo de cigarros continua a usar os DEF, perpetuando a sua dependência à nicotina e aumentando seus riscos para a saúde.⁽⁶⁰⁾

Em nosso meio, o tratamento intensivo do tabagismo pode ser feito gratuitamente no Sistema Único de

Saúde (SUS), através das Unidades Básicas de Saúde dos municípios; em algumas redes da Assistência Suplementar de Saúde, e isoladamente em consultórios e clínicas particulares.

ASPECTOS BÁSICOS E EPIDEMIOLOGIA DO CP

- O tabagismo continua como a principal causa do CP.
- O CP é uma das neoplasias mais frequentes e letais.
- Apenas 15% são diagnosticados nos estágios iniciais, que são potencialmente curáveis.

O tabagismo persiste há décadas como o maior fator de risco para o CP. Por esse motivo, a orientação, especialmente dos jovens, para não iniciar o tabagismo, assim como a dos fumantes para cessarem o mesmo o mais precocemente possível, é uma das medidas mais efetivas para a sua prevenção.

Existem dois tipos principais de CP, os carcinomas de células pequenas e os carcinomas de pulmão não pequenas células (CPNPC). Os CPNPC representam mais de 80% de todos os casos e agrupa três subtipos: adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas de células grandes.⁽⁶¹⁾

Uma coorte histórica brasileira mostrou queda de 30% na proporção de casos de carcinomas de células pequenas entre os períodos de 1997-2002 comparado com o período de 2002-2008.⁽⁶²⁾ Outro estudo epidemiológico nacional com mais de 35 mil casos de CPNPC reportou mudança entre os subtipos de CPNPC a partir de 2003 — um maior número de casos de adenocarcinomas (43,3%) em comparação com o de carcinomas escamosos (36,5%).⁽⁶³⁾

O CP é o primeiro em incidência em homens e o terceiro em mulheres em todo o mundo, e, no Brasil, é o terceiro em homens e o quarto em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma.⁽⁶⁴⁾ No Brasil, são registrados 31.270 novos casos e aproximadamente 27.000 mortes anuais.⁽²⁾ Apenas 15% dos pacientes com CP são diagnosticados nos estágios iniciais, potencialmente curáveis, o que se traduz em sobrevida global em 5 anos inferior a 20% (Tabela 1).^(62,65-72) Por esse motivo e a despeito dos avanços no diagnóstico e estadiamento, e principalmente no tratamento clínico, com as terapias-alvo e a imunoterapia, e no tratamento cirúrgico, com a cirurgia vídeoassistida e a robótica, a morbidade e a mortalidade do CP continua

Tabela 1. Estágios do câncer de pulmão ao diagnóstico em estudos realizados no Brasil.

Autor	N	Tipo de instituição	CPNPC	Estágio precoce (I/II)
Ismael et al. ⁽⁶²⁾	1.887	Pública	89%	16%
Younes et al. ⁽⁶⁶⁾	737	Pública	100%	22,5%
Costa et al. ⁽⁶⁷⁾	3.167	Pública	90,8%	13,3%
Westphal et al. ⁽⁶⁸⁾	352	Pública	91%	19%
Barros et al. ⁽⁶⁹⁾	263	Pública	87%	6%
Novaes et al. ⁽⁷⁰⁾	240	Pública	80%	28,2%
Araujo et al. ⁽⁷¹⁾	566	Privada	100%	20,4%
Mascarenhas et al. ⁽⁷²⁾	338	Privada	83%	21,8%

CPNPC: câncer de pulmão não pequenas células.

alta, assim como o seu custo pessoal, familiar e para a saúde pública e suplementar.

Um dos motivos para os diagnósticos de tumores em estágios avançados é o atraso nos procedimentos de diagnósticos no SUS, visto que a TC e o PET-TC são de difícil acesso em algumas regiões do Brasil.⁽⁶¹⁾

Barros et al.⁽⁶⁹⁾ relataram em 2006 que somente 20% dos pacientes com suspeita de CP tiveram acesso à TC diagnóstica. Quase 90% dos pacientes daquela coorte foram diagnosticados por radiografia de tórax.⁽⁶⁹⁾ Outro estudo brasileiro estimou que a mediana do início dos sintomas até o diagnóstico é de 3 meses.⁽⁷³⁾ A situação se complica ainda mais à medida que poucos centros públicos disponibilizam procedimentos de diagnóstico, como broncoscopia e biópsia transtorácica.⁽⁶¹⁾ A implementação de programas de rastreamento no SUS ajudará a desenvolver serviços regionais de diagnóstico do CP no Brasil.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO RASTREAMENTO

- Critérios de elegibilidade:
 - Fumantes/ex-fumantes, com idade \geq 50 anos e carga tabágica $>$ 20 anos-maço
- Critérios de exclusão:
 - Idade $>$ 80 anos
 - Cessação do tabagismo $>$ 15 anos
 - Sintomas sugestivos de CP ou história de CP
 - Estado funcional e/ou comorbidades que impeçam o tratamento curativo

O benefício mais importante do RCP é o aumento do diagnóstico em estágios precoces (I-II) e a conseqüente redução do diagnóstico em estágios avançados da doença (III-IV).⁽⁷⁴⁾

Estudos utilizando dados do NLST demonstraram redução significativa da mortalidade por CP com TCBD em três turnos anuais de TCBD, comparado com a radiografia de tórax.^(9,10) A taxa de incidência foi de 0,85, e o número necessário para tratar (NNT) para salvar uma vida foi de 323 rastreamentos em 6,5 anos de acompanhamento.⁽¹⁰⁾ Outro estudo demonstrou redução da mortalidade por CP em quatro turnos de acompanhamento, com taxa de incidência de 0,75, e o NNT para prevenir uma morte foi de 130 rastreamentos em 10 anos de acompanhamento.⁽⁷⁵⁾

Embora existam variações nos critérios de inclusão para RCP, as principais recomendações internacionais têm como base os dois maiores ensaios (NLST e NELSON; Tabela 2).^(7,9,14-16,76-82)

Com base em estudos prévios e em modelos de microsimulação, a *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) estabeleceu, a partir de 2013, as diretrizes para rastreamento de "vida real" nos EUA e considerou como critérios de inclusão ter entre 55-74 anos de idade, ter carga tabágica de pelo menos 30 anos-maço e ser ex-fumante há menos de 15 anos.^(74,75)

Naquele primeiro momento, não se levou em consideração as diferenças inter-raciais do padrão

de tabagismo e do risco para CP, como já havia sido demonstrado.^(83,84) Após alguns anos da implantação do programa de rastreamento fora de estudos clínicos, em cenários de vida real, observou-se que havia necessidade de se levar em conta diferenças raciais no padrão do tabagismo.

Aldrich et al.⁽⁸⁵⁾ observaram uma proporção maior de afro-americanos diagnosticados com CP que não seriam elegíveis para rastreio quando comparados com fumantes brancos. Isso porque os primeiros usualmente desenvolvem CP com carga tabágica menor que 30 anos-maço e com idade menor que 55 anos. Assim, foi sugerido reduzir não só a carga tabágica para 20 anos-maço, como também a idade para 50 anos. Esses novos critérios foram adotados prontamente pela USPSTF e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).^(86,87)

Diante de tais evidências, este painel de especialistas recomenda que os critérios de inclusão para rastreamento com TCBD sejam compostos por:

- Fumantes ou ex-fumantes, com idade igual ou superior a 50 anos
- Carga tabágica maior que 20 anos-maço e ex-fumantes há menos de 15 anos

O rastreio deve ser descontinuado caso o voluntário atinja idade superior a 80 anos ou com mais de 15 anos sem fumar.

Os critérios de exclusão para o rastreamento são⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾:

- Presença de sintomas altamente sugestivos de CP
- História prévia de CP
- Estado funcional e/ou comorbidade que impeçam tratamento com intenção curativa, considerando que o paciente deve estar apto para ser submetido à ressecção pulmonar

É recomendado que a tomada de decisão de iniciar o programa de rastreamento seja compartilhada entre o indivíduo e a equipe multidisciplinar, e todos os fumantes devem ser orientados para participarem de programas de AAC para a cessação do tabagismo. Esse estímulo deve permear todas as consultas; é importante lembrar que o rastreamento não é substituto para a cessação de tabagismo.

Nos dias de hoje, a maior dificuldade ainda é estabelecer a definição de paciente de alto risco e, assim, determinar os critérios de inclusão para que o rastreamento anual seja ainda mais custo-efetivo. Em suma, é preciso aprimorar os critérios para a seleção de indivíduos assintomáticos expostos aos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CP, considerando-se que, quanto maior a idade, maior será o risco relativo para a doença.

Vale ressaltar, entretanto, que as recomendações acima foram feitas baseadas em dados populacionais de outros países, e estudos de adequação desses critérios de positividade para a realidade brasileira devem ser encorajados.

Os critérios de indicação para o RCP são apresentados de forma resumida na Figura 1.

Tabela 2. Estudos nacionais e internacionais sobre rastreamento do câncer de pulmão.

Autor	Acrônimo do estudo	Participantes*	Critérios de inclusão	Positivo, n (%)**	Biópsia, n (%)	CP, n (%)
National Lung Screening Trial Research Team et al. ⁽⁹⁾	NLST	26.722	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	7.191 (27)	758 (2,8)	270 (1,0)
de Koning et al. ⁽¹⁶⁾	NELSON	6.583	ID 50-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 12 a); e CTAB ≥ 30 a/m	467 (2,1)	-	203 (0,9)
Henschke et al. ⁽⁷⁾	ELCAP	1.000	ID ≥ 60 a; CTAB ≥ 10 a/m; sem câncer prévio; e clinicamente aptos para cirurgia torácica	233 (23)	28 (2,8)	27 (2,7)
Gohagan et al. ⁽⁷⁶⁾	LSS	1.586	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 10 a); e CTAB ≥ 30 a/m	325 (21)	57 (3,6)	30 (1,9)
Wilson et al. ⁽⁷⁷⁾	PLuSS	3.642	ID 50-79 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); fumou ≥ 25 a e ≥ 10 cig/dia; e peso corporal < 180 Kg	1.477 (41)	90 (2,5)	36 (1,0)
Infante et al. ⁽¹⁴⁾	DANTE	1.276	Homens; ID 60-74 a; FUM ou EFUM (cs < 10 a); e CTAB ≥ 20 a/m	199 (15)	52 (4,1)	28 (2,2)
Lopes Pegna et al. ⁽⁷⁸⁾	ITA LUNG	1.406	ID 55-69 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 10 a); e CTAB ≥ 20 a/m	426 (30)	22 (1,6)	21 (1,5)
Saghir et al. ⁽⁷⁹⁾	DLCST	2.052	ID 50-70 a; FUM ou EFUM (cs < 10 a e após os 50 a de ID); CTAB ≥ 20 a/m; e capazes de subir 36 degraus sem parar	594 (29)	25 (1,2)	17 (0,8)
Becker et al. ⁽⁸⁰⁾	LUSI	2.029	ID 50-69 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 10 a); FUM ≥ 25 a e ≥ 15 cig/dia ou ≥ 30 a e ≥ 10 cig/dia	540 (27)	31 (1,5)	22 (1,1)
Santos et al. ⁽¹⁵⁾	BRELT1	790	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	312 (39,5)	25 (3,1)	10 (1,3)
Hochheger et al. ⁽¹⁸⁾	BRELT2	3.470	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	218 (6,3)	122 (3,1)	74 (2,1)
Chiarantano et al. ⁽⁸¹⁾	--	233	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	38 (16,3)	3 (1,3)	3 (1,3)
Svartman et al. ⁽⁸²⁾	--	712	ID 55-80 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	-	-	11 (1,5)

CP: câncer de pulmão; ID: idade; a: anos; FUM: fumante; EFUM: ex-fumante; cs: cessação; cig/dia: cigarros/dia; CTAB: carga tabágica; e a/m: anos-maço. *Apenas pacientes do braço tomografia. **Refere-se aos exames considerados positivos de acordo com a metodologia empregada em cada estudo. A disparidade entre as proporções é decorrente das variações nos critérios de positividade ao longo dos anos e ao número de rounds de exames realizados em cada estudo.

ACHADOS INCIDENTAIS NA TCBD E SUAS IMPLICAÇÕES

- Achados incidentais na TCBD e não relacionados ao CP são na maioria irrelevantes.
- Quando relevantes e conduzidos adequadamente, podem melhorar a relação custo-efetividade, a qualidade e a expectativa de vida dos rastreados.

Os achados ou alterações incidentais (AIs) são aqueles que não estão relacionados ao CP mas podem ser identificados no rastreamento com TCBD (Quadro 1). A maioria dos AIs são clinicamente insignificantes e não precisam ser relatados, outros necessitam de encaminhamento para especialistas e avaliação complementar, e alguns requerem intervenção médica imediata.^(88,89)

Os achados relevantes, quando conduzidos de modo adequado, podem aumentar os benefícios e a relação custo-efetividade do rastreamento. Por outro lado, os achados sem significância clínica identificados

em programas de rastreamento podem induzir a investigações desnecessárias e custos adicionais.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾

A prevalência dos AIs no tórax ou nas regiões adjacentes, pescoço e abdômen, diferem de modo significativo entre os programas de rastreamento, com índices variando de 41% a 94%, e maior incidência na primeira TCBD. Os achados mais comumente identificados no NLST estão relacionados ao sistema cardiovascular (8,5%), seguidos das anormalidades renais (2,4%), hepatobiliares (2,1%) e adrenais (1,2%), assim como as da tireoide (0,6%).⁽⁹³⁾

Entre 9% e 15% dos casos em que há AIs é necessária investigação adicional, inclusive, por meio de outros métodos de imagem.⁽⁹⁰⁾ No estudo do NLST, de todas as mortes no braço de TCBD, 10% decorreram de outras doenças que não o CP.⁽¹⁰⁾

No NLST, houve redução de 6,7% na mortalidade geral do grupo submetido à TCBD.⁽¹⁰⁾ Assim sendo, é possível que haja vantagem da TCBD na identificação



Figura 1. Critérios de elegibilidade para o rastreamento do câncer de pulmão.

de outras doenças, como doenças cardiovasculares (arteriosclerose coronariana, aneurisma de aorta, espessamento e calcificações pericárdicas), DPOC (enfisema, espessamento de paredes brônquicas) e outras doenças relacionadas ou não com o tabagismo (lesões intersticiais pulmonares, sarcopenia, osteopenia, hérnias diafragmáticas, neoplasias de pescoço e de traqueia, etc.).^(88,94) Os principais achados incidentais estão descritos no Quadro 2.^(91,92,94)

ALTERAÇÕES COMPATÍVEIS COM LESÕES GRANULOMATOSAS

- A alta prevalência de doenças granulomatosas é um desafio para a implementação e a relação custo-efetividade do RCP no Brasil.
- Considerar a necessidade de ajustes nos algoritmos de condução de nódulos para a população brasileira.
- A avaliação baseada em algoritmos e a conduta multidisciplinar podem reduzir as taxas de positividade, de falso-positivos e de procedimentos desnecessários, assim como aproximar as nossas taxas de procedimentos invasivos com as de países desenvolvidos.

Dentre os vários desafios para a implementação de programas de RCP em países em desenvolvimento, destaca-se a prevalência mais elevada de doenças granulomatosas, que poderia aumentar a proporção de estudos falso-positivos e, por consequência, procedimentos diagnósticos/cirúrgicos e eventuais complicações relacionadas aos mesmos.^(15,22,95,96) Em dados recentes, a incidência de tuberculose no Brasil é de 45 pessoas por 100.000 habitantes,

significativamente maior quando comparada a dos EUA (apenas 2 casos/100.000 habitantes).⁽⁹⁷⁾

No estudo sul-coreano *Korean Lung Cancer Screening Project* (K-LUCAS) sobre RCP, que utilizou o protocolo de rastreamento do *Lung CT Screening Reporting & Data System* (Lung-RADS) versão 1.0, a proporção de estudos positivos foi maior naqueles pacientes com evidências de sequelas de tuberculose (21%) quando comparados aos pacientes sem sequelas (16%), sendo que a história referida de tuberculose apresentou associação com o rastreamento positivo.⁽⁹⁶⁾ No mesmo estudo destaca-se, ainda, que os valores de especificidade e acurácia foram maiores para os pacientes sem sequelas de tuberculose (respectivamente 85%/85% vs. 80%/80% para os com sequelas), indicando que os valores de falso-positivos podem estar associados ao antecedente infeccioso. Além disso, naquele estudo não foi observada associação entre sequelas da tuberculose e diagnósticos de neoplasia na etapa de rastreamento.⁽⁹⁶⁾

Na primeira rodada de rastreamento, a taxa de positividade do estudo brasileiro BRELT1 foi significativamente maior quando comparada à de outros programas de rastreamento (39,5%).⁽¹⁵⁾ Muito embora as taxas de biópsia no estudo BRELT1 (3,1%) tenham sido comparáveis às dos maiores estudos de rastreamento, ainda é difícil extrapolar esses resultados para todo o território nacional devido à nossa grande heterogeneidade epidemiológica.⁽⁹⁸⁾

Nesse sentido, é possível que sejam necessários ajustes no manejo de nódulos na população brasileira, visando reduções nas taxas de positividade, de

Quadro 1. Categorias de achados incidentais na TC de baixa dose de radiação.

Achados incidentais	Categoria	Recomendação	Incidência
CAC discreta/moderada, DPOC*, dilatação aórtica discreta/moderada, enfisema, espessamento da parede brônquica, alterações esqueléticas degenerativas, cistos (hepáticos, renais, pancreáticos ou esplênicos), hérnia hiatal, outras hérnias diafragmáticas, placas pleurais, fibrose pulmonar mínima, bronquiectasias, lesões adrenais < 10 UH, nódulos tireoidianos de baixo risco (< 1,5 cm)	Baixa relevância clínica	Investigação não recomendada a priori	50%
CAC acentuadas, adenopatia mediastinal > 1 cm, lesões adrenais >10 UH, fraturas por compressão, nódulos mamários, nódulos tireoidianos suspeitos, aneurisma aórtico 4,0-5,5 cm	Possível relevância clínica	Investigação recomendada	10%
Opacidades sugestivas de pneumonia, aneurisma aórtico ≥ 5,5 cm, atelectasia lobar ou segmentar, lesão suspeita de câncer, derrames pleural ou pericárdico volumosos	Clinicamente relevante	Intervenção terapêutica recomendada	<1%

Adaptado de Mazzone et al.^(90,91) CAC: calcificações de artérias coronárias. *A depender do estágio da doença.

resultados falso-positivos e, conseqüentemente, de procedimentos desnecessários.

No estudo BREL2,⁽¹⁸⁾ com mais de 3 mil pacientes de diferentes regiões do Brasil, aqueles com achados característicos de acometimento infeccioso granulomatoso residual, cujos exames foram classificados como Lung-RADS 3 e 4, foram acompanhados clinicamente. Essa mesma tendência de seguimento clínico foi observada no protocolo sul-coreano K-LUCAS.^(18,96) Ainda no estudo K-LUCAS, os autores propõem uma categoria separada para indicar lesões com aparência benigna que foram classificadas como Lung-RADS 3 e 4, considerando um rebaixamento da classificação dessas lesões nos exames de base. Cita-se, por exemplo, nódulos não calcificados, com pelo menos 8 mm, adjacentes às alterações cicatriciais/nódulos calcificados, a serem reclassificados para uma nova categoria 2b (b = benigno). Nessa nova categoria 2b, o controle anual seria mantido, ao invés de curto seguimento evolutivo em 3 meses.⁽⁹⁶⁾ Considerando que a realidade epidemiológica de doenças granulomatosas no Brasil é mais próxima da realidade sul-coreana, ao contrário das taxas de infecção em países desenvolvidos, um programa de rastreamento nacional possivelmente se beneficiaria desse ajuste.

OS MODELOS PROBABILÍSTICOS REDUZEM O NÚMERO DE FALSO-POSITIVOS?

- Sim, os modelos de predição podem melhorar as intervenções clínicas, o desenvolvimento dos cuidados à população e a otimização de recursos.
- Entretanto, é necessário validar os mesmos para populações heterogêneas e definir a nota de corte para as condutas em relação ao risco de câncer.

O sucesso de todo programa de RCP está diretamente relacionado à avaliação do grupo de risco, a qual pode ser complementada com modelos de predição. Os modelos de predição podem melhorar as intervenções clínicas e o desenvolvimento do cuidado à população, além de serem elementos auxiliares para a otimização dos recursos.

Após a publicação do estudo de Bach et al.,⁽⁹⁹⁾ a pesquisa em modelos de predição de risco para o CP foi intensificada.⁽¹⁰⁰⁾ Tais modelos probabilísticos atualmente

têm boa sensibilidade e especificidade e foram baseados em variáveis tradicionais, biomarcadores, TCBD e técnicas de exploração de dados. As variáveis tradicionais mais utilizadas são intensidade do tabagismo, exposição ocupacional ao asbesto, presença de enfisema ou DPOC, presença de pneumonia e história familiar de CP.⁽¹⁰¹⁾

O modelo *Prostatic, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Model* de 2012 (PLCOM2012) foi desenvolvido em fumantes no braço controle do estudo PLCO.⁽¹⁰²⁾ Comparado com os critérios da USPSTF, o PLCOM2012 inclui mais fatores pessoais (histórico de malignidade), histórico de tabagismo mais detalhado, histórico familiar e histórico pessoal de DPOC.

O *Lung Cancer Risk Assessment Tool* (LCRAT) e o *Lung Cancer Death Risk Assessment Tool* (LCDRAT) são modelos de risco desenvolvidos e validados nos braços de controle e de radiografia de tórax do PLCO, respectivamente.^(103,104)

Outros modelos incluem o modelo Kovalchik, o modelo Bach, o *Liverpool Lung Project* (LLP), o modelo LLP simplificado, o modelo Knoke, o modelo *Hunt Lung Cancer* e três modelos de expansão clonal em dois estágios que prevêem a incidência e a morte por CP.^(105,106) Tais modelos incluíram uma variedade de fatores de risco adicionais, como intensidade do tabagismo (cigarros por dia); exposição ocupacional ao amianto; condições pulmonares de enfisema, DPOC e pneumonia; e história familiar de CP.^(105,106)

Os resultados são estimados ao aplicar cada modelo de risco a coortes prévias que servem para sua validação externa; contudo, não há, atualmente, consenso sobre o ponto de corte que deve ser aplicado aos modelos de predição no RCP. Em outras palavras, não está definido a partir de qual porcentagem de risco deve ser feita a recomendação do RCP.

Em uma revisão sistemática de três modelos de previsão de risco diferentes (uma versão modificada do modelo desenvolvido a partir do PLCOM2012, LCDRAT e modelo Kovalchik), a estimativa de resultados em quatro coortes diferentes mostrou aumento da prevenção de mortes em comparação com os critérios baseados em fatores de risco usados pelo NLST ou USPSTF (recomendações de 2013).⁽¹⁰⁷⁾

Quadro 2. Achados incidentais da TC de baixa dose.

Anormalidades intratorácicas
<p>Cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> São frequentes e causam mais mortes do que o CP. A TCBD sem sincronia com ECG tem alto índice de falso-negativos CAC: a identificação de calcificações pode auxiliar na predição e redução da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares <ul style="list-style-type: none"> São necessários a padronização na descrição e o consenso quanto aos seus critérios diagnósticos e o significado clínico^a A <i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i> e a <i>Society of Thoracic Radiology</i> confirmam o uso combinado da TCBD no RCP e o escore de CAC como preditivos de risco de mortes cardiovasculares em assintomáticos Os escores de CAC por TCBD são aplicados por meio de análise visual^b Aneurisma da aorta: as dimensões da aorta aumentam com a idade e devem ser descritas em indivíduos assintomáticos <ul style="list-style-type: none"> Aos 70 anos de idade os segmentos ascendente e descendente medem até 3,5 cm e 2,7 cm, respectivamente A dilatação passa a ser denominada aneurisma quando há aumento de 50% do diâmetro normal Não há recomendação para pesquisa de aneurismas, exceto se houver história familiar ou defeito genético associado Há recomendações para monitoramento anual ou bianual dos aneurismas baseado em tamanho, tipo e localização A cirurgia do aneurisma (ascendente ou descendente) é recomendada se o diâmetro for $\geq 5,5$ cm^c <p>DPOC</p> <ul style="list-style-type: none"> Os rastreados de CP têm probabilidade quatro vezes maior de apresentar alterações sugestivas de DPOC (espessamento das paredes brônquicas, aprisionamento aéreo, hiperinsuflação e enfisema) na TCBD^a Os pacientes com DPOC têm risco de duas a três vezes maior de desenvolver CP Um terço dos indivíduos rastreados de CP tem DPOC, e a sua detecção precoce pode reduzir a morbidade e mortalidade
Anormalidades extratorácicas ^d
<p>Pescoço</p> <ul style="list-style-type: none"> O <i>American College of Radiology</i> não recomenda investigação adicional para lesões de tireoide $\leq 1,5$ cm em pacientes > 35 anos de idade e sem achados suspeitos (invasão de estruturas adjacentes ou linfonodos anormais) e indica a realização de ultrassonografia para lesões $> 1,5$ cm ou com achados suspeitos para neoplasia <p>Abdome</p> <ul style="list-style-type: none"> Fígado: as alterações são comuns, e a maioria não necessita de investigação adicional, principalmente para lesões $< 1,5$ cm e para achados que sugerem natureza benigna (margens bem definidas, homogêneas e < 20 UH) Pâncreas: as lesões císticas devem ser seguidas por exames de imagem Vesícula biliar: os cálculos, as calcificações, os espessamentos murais, a distensão os pólipos ≤ 6 mm não requerem seguimento <ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia é útil para avaliar pólipos com 7-9 mm e indicar colecistectomia para lesões ≥ 10 mm Baço: as lesões homogêneas, com ≤ 20 UH e paredes finas, não precisam de investigação adicional Rins: lesões pequenas, homogêneas e com densidade de -10 a 20 UH ou > 70 UH não precisam de investigação adicional <ul style="list-style-type: none"> A RM é recomendável em lesões com densidade de 21-69 UH, heterogêneas ou ≤ 10 UH com calcificações, múltiplas ou > 4 cm Lesões adrenais < 1 cm, 1-4 cm com < 10 UH ou estáveis por mais de 1 ano não precisam de testes adicionais; nas demais situações, é recomendável que outros métodos de imagem (TC, RM ou PET) sejam utilizados

TCBD: TC de baixa dose; CAC: calcificações das artérias coronarianas; CP: câncer de pulmão; RCP: rastreamento do câncer de pulmão; e ECG: eletrocardiograma. ^aBaseado em Gierada et al.⁽⁹⁴⁾. ^bBaseado em Kauczor et al.⁽⁹²⁾. ^cBaseado em Mazzone et al.⁽⁹⁰⁾.

Três estudos demonstraram eficiência de triagem aprimorada (determinada pelo *number needed to screen*) de modelos de previsão de risco em comparação com a triagem baseada em fatores de risco, enquanto um estudo mostrou resultados mistos.⁽¹⁰⁸⁾

Um estudo nacional recente⁽¹⁰⁹⁾ indicou que o rendimento do rastreamento em indivíduos de baixo risco é menor em comparação a pacientes de alto risco, pois a positividade da TCBD e a taxa de detecção de CP são significativamente menores nos grupos de baixo risco. Como resultado, o rastreamento de pacientes de baixo risco pode levar a um maior número de exames de TCBD, devido ao seu menor rendimento diagnóstico,

resultando em aumento de custos em comparação com a triagem da população de alto risco. Por outro lado, incorporar a PLCom2012 com um risco de CP de 6 anos $\geq 0,0151$ como critério de elegibilidade parece aumentar a eficácia no RCP.⁽¹⁰⁹⁾ Além disso, a taxa de falso-positivos para os critérios PLCom2012 foi menor do que a para os critérios NLST, indicando possível melhora na eficiência do rastreamento, mesmo em um país com alta incidência de doenças granulomatosas como o Brasil.⁽¹⁰⁹⁾

De forma geral, a precisão dos modelos foi alta, indicando que seu uso é viável para a previsão de população de alto risco. No entanto, o processo de

desenvolvimento e os relatórios dos modelos ainda não são ideais, pois os mesmos apresentam alto risco de vies, afetando a credibilidade e a precisão preditiva, o que influencia sua promoção e seu desenvolvimento.

REQUISITOS MÍNIMOS DA TCBD

- Espessura de corte de 2,5 mm ou menos, preferencialmente $\leq 1,0$ mm
- Tempo de rotação do gantry de 500 ms ou inferior
- Tempo de varredura do tórax inferior a 10 s
- Voltagem do tubo entre 100-120 kVp (para pacientes de tamanho padrão)
- Corrente do tubo (mAs) preferencialmente modulada automaticamente pelo tomógrafo
- A dose de radiação máxima estabelecida para rastreamento corresponde a um índice de dose volumétrica de 3 mGy — dose de radiação efetiva ≤ 1 mSv (para pacientes de tamanho padrão)

Os parâmetros técnicos fundamentais para o RCP por meio da TCBD foram recomendados por importantes sociedades internacionais, especialmente o *American College of Radiology* (ACR) e a *Society of Thoracic Radiology*.⁽¹¹⁰⁾

O exame deve ser adquirido utilizando tomógrafos com pelo menos 16 fileiras de detectores, com técnica helicoidal e sem a administração de contraste iodado intravenoso. Naturalmente, a varredura deve abranger a totalidade dos pulmões, sendo de extrema importância que o paciente realize inspiração profunda e apneia adequada, a fim de garantir a qualidade das imagens, evitando artefatos que venham prejudicar a análise do exame.⁽¹¹⁰⁾

A espessura de corte deve ser de 2,5 mm ou menor, preferencialmente ≤ 1.0 mm, e o tempo de rotação do gantry deve ser de 500 ms ou inferior. Recomenda-se um tempo de varredura do tórax inferior a 10 s.

Para pacientes de tamanho padrão (altura, 170 cm; peso, 70 kg), a voltagem do tubo deve ser ajustada para 100-120 kVp, enquanto a corrente do tubo (mAs), embora possa ser fixa, preferencialmente deve ser modulada automaticamente pelo tomógrafo, que leva em consideração as características físicas do paciente, além da voltagem do tubo e o *pitch* da mesa (geralmente entre 0,7-1,5).

A dose de radiação máxima estabelecida para rastreamento de CP por meio da TCBD corresponde a um índice de dose volumétrica de 3 mGy — dose de radiação efetiva ≤ 1 mSv — para um paciente de tamanho padrão, devendo haver redução de dose em pacientes menores e aumento adequado diante de pacientes maiores,⁽¹¹¹⁾ seguindo-se, sempre, a premissa de se realizar a tomografia com a menor dose de radiação possível para garantir um exame diagnóstico de boa qualidade.

Sugestões de protocolos para a realização de TCBD em uma variedade de aparelhos dos principais fabricantes estão disponíveis on-line em um site mantido pela *American Association of Physicists in Medicine*.^(74,75)

Cabe ressaltar que, na esteira dos constantes e importantes avanços tecnológicos na área, atualmente os tomógrafos mais modernos contam com recursos como reconstrução iterativa e *deep learning*, possibilitando a obtenção de exames de melhor qualidade (com menor ruído de imagem), mesmo quando adquiridos com doses de radiação bastante reduzidas.

A dose de radiação de uma TCBD equivale, aproximadamente, a um quinto da dose de radiação de uma TC de tórax com dose “padrão”, e um quarto da radiação de fundo média a que uma pessoa é exposta em um ano nos EUA. O risco de neoplasias induzidas por radiação em pacientes submetidos a RCP com TCBD é considerado baixo; a atenção deve ser maior para outros riscos como resultados falso-positivos, sobrediagnóstico e AIs sem relevância clínica, que podem gerar intervenções adicionais desnecessárias e ansiedade nos pacientes.⁽¹¹²⁾

Uma vez adquirido o exame, pelo menos dois volumes de imagens devem ser reconstruídos: um com filtro “padrão” para avaliação de partes moles (incluindo, por exemplo, as estruturas mediastinais) e outro com filtro de “pulmão”, esse último fornecendo maior resolução “espacial” (ou anatômica) para avaliação do parênquima pulmonar, bem como para mensuração e análise dos contornos de eventuais nódulos detectados. As projeções de intensidade máxima (*maximum intensity projections*) e reformatações multiplanares coronais e sagitais (*multiplanar reconstructions*) são recomendadas para a detecção e caracterização de nódulos, respectivamente.⁽¹¹³⁾

CRITÉRIOS DE POSITIVIDADE: MENSURAÇÃO BIDIMENSIONAL VS. VOLUMETRIA DO NÓDULO

- Potenciais ganhos na utilização da mensuração volumétrica:
 - Maior reprodutibilidade das medidas
 - Avaliação tridimensional dos nódulos
 - Aumento na sensibilidade na avaliação de crescimento dos nódulos
- Potenciais desafios na utilização da mensuração volumétrica:
 - Dificuldades na segmentação de nódulos adjacentes a outras estruturas pulmonares
 - Dificuldades na avaliação de nódulos subsólidos
 - Diferenças entre medidas determinadas por diferentes softwares
 - Variações segundo protocolos de reconstrução tomográficos
 - Equidade da disponibilidade desses softwares em todo o território nacional

Embora vários aspectos, como atenuação, forma e localização devam ser considerados na avaliação dos nódulos pulmonares, o tamanho e o crescimento são assumidos como as variáveis de maior importância na avaliação de probabilidade de malignidade.⁽¹¹⁴⁾ Considerando esses dois parâmetros, há variações nos algoritmos de manejo de nódulos nas propostas de rastreamento até o momento, implicando diferentes

critérios de positividade e indicadores de crescimento. Nesse sentido, a decisão entre utilização de medidas lineares e volumetria de nódulos é um ponto sensível. Por exemplo, considerando a avaliação de nódulos sólidos, os estudos do NLST e os protocolos dos estudos brasileiros (BRELT1 e BRELT2) utilizaram métodos de mensuração linear, enquanto o estudo NELSON e outros algoritmos de rastreamento europeus foram baseados primariamente em medidas de volume.^(9,10,15,16,18)

O protocolo de manejo sugerido pelo ACR — Lung-RADS 1.1 — utilizou medidas lineares (especificamente no diâmetro médio do nódulo até a primeira casa decimal); entretanto, inseriu-se como possibilidade a notação volumétrica (ACR Lung-RADS 2019), característica que foi mantida na versão mais atual (ACR Lung-RADS 2022).^(115,116)

Com relação à definição de crescimento, o estudo NELSON determinou como positivo o aumento em 25% no volume de nódulo sólido ou do componente sólido de nódulo semissólido, com estratificação posterior baseada no tempo de duplicação de volume (TDV), enquanto o Lung-RADS definiu crescimento como aumento de 1,5 mm no diâmetro médio ou 2 mm³ no volume.^(16,115-117)

Os potenciais ganhos da utilização de volumetria em favor de medidas lineares incluem maior reprodutibilidade das medidas, avaliação tridimensional dos nódulos e aumento na sensibilidade na avaliação de crescimento dos nódulos, permitindo, por exemplo, o cálculo do TDV, que seria um parâmetro melhor para a determinação do comportamento dos mesmos.⁽¹¹⁸⁾

A utilização de medidas lineares para mensuração de nódulos sólidos está associada à significativa variabilidade intraobservador e interobservador. No estudo de Revel et al.,⁽¹¹⁹⁾ as alterações em tamanho < 1,7 mm tinham chance de apenas 5% de representar mudança real no tamanho dos nódulos, aspecto que poderia impactar tanto a categorização dos nódulos e a positividade dos estudos quanto à definição de crescimento deles.

Em um estudo avaliando a categorização dos nódulos sólidos dentro dos critérios Lung-RADS, houve aumento da concordância interobservador na mensuração dos nódulos ao se utilizar a medida automatizada de volumetria tanto em relação à medida automatizada quanto em relação à medida manual de diâmetros, sendo que o primeiro método (medida automatizada de volumetria) determinou a reclassificação de alguns nódulos para categorias mais baixas.⁽¹²⁰⁾

A determinação da volumetria dos nódulos pulmonares é baseada em análise semiautomatizada ou automatizada com softwares específicos a partir da segmentação dos mesmos, merecendo atenção o fato de que o cálculo do volume dos nódulos diretamente a partir de seus diâmetros leva à significativa superestimação do seu volume. Heuvelmans et al.⁽¹²¹⁾ evidenciaram que o cálculo do volume dos nódulos diretamente a partir de seus diâmetros (portanto, assumindo a esfericidade dos mesmos) os superestimou em cerca de 47,2%,

ao se utilizar o diâmetro médio, e de 85,1%, ao se utilizar o diâmetro máximo, quando comparado à análise semiautomatizada do volume, sendo preferível o último método.

Embora haja vantagens, a utilização da volumetria tem muitos desafios na prática clínica, incluindo: dificuldades na segmentação de nódulos adjacentes a outras estruturas pulmonares (por exemplo, interface pleural e vascular); dificuldade na avaliação de nódulos subsólidos; diferenças entre medidas determinadas por diferentes softwares e suas versões; e variações segundo protocolos de reconstrução tomográficos (espessura de corte, imagens sobrepostas e diferentes algoritmos de reconstrução), podendo-se imaginar, ainda, questões relacionadas à equidade da disponibilidade desses softwares em todo o território nacional.⁽¹¹⁸⁾ Em relação às variações na mensuração de volume de nódulos utilizando-se diferentes softwares, por exemplo, Zhao et al.⁽¹²²⁾ compararam a performance de três diferentes fabricantes, encontrando-se variações de até 50% na comparação entre as medidas adquiridas.

A par das potencialidades e dos desafios na utilização da volumetria, seria aceitável que programas de rastreamento baseados em medidas de diâmetro considerassem incluir um equivalente em volume nos seus algoritmos de manejo.⁽⁹¹⁾

RISCOS ASSOCIADOS AO RCP

- Exposição à irradiação — risco relativamente baixo com TCBD
- Ansiedade, exames e intervenções desnecessárias e piora da qualidade de vida devido a:
 - Resultados falso-positivos
 - Sobrediagnóstico
 - AIs irrelevantes
 - Decisões equivocadas

Observação: em relação à educação e às orientações adequadas sobre o RCP, a atuação da equipe multidisciplinar e as condutas compartilhadas reduzem os riscos.

Os prováveis participantes de um programa de RCP devem ser informados, por diversos meios de comunicação, mas especialmente por uma explanação detalhada do próprio médico, acerca dos benefícios e dos potenciais riscos da sua participação.

A participação deve ser bem documentada, e o termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado antes de qualquer procedimento. A autorização concedida deve se estender para visitas planejadas, realização da TCBD em intervalos regulares, bem como a utilização dos dados que englobam a descrição do estado de saúde, os resultados de exames e o relato de efeitos adversos para serem utilizados em estudos subsequentes.⁽¹²³⁾

Os principais riscos relacionados ao RCP com TCBD são os seguintes:

- Exposição à radiação: a irradiação associada a uma TCBD varia de 0,65 mSv a 2,36 mSv, enquanto a exposição acumulativa por 25 anos

de rastreamento anual seria de 20,8 mSv a 32,5 mSv. O PET-CT, por exemplo, tem irradiação média de 4 mSv. Nenhum estudo, até o presente momento, forneceu estimativa do risco global de câncer ou câncer fatal induzido por irradiação em rastreamento anual até 80 anos de idade.^(74,75)

- Resultados falso-positivos: considera-se falso-positivo qualquer resultado que leve à investigação suplementar e essa não resulte no diagnóstico de câncer. A taxa de falso-positivos depende de uma série de fatores de confusão, como tamanho do nódulo considerado positivo, uso do TDV e características do nódulo a serem consideradas em cada estudo. Em estudos de coorte, a proporção de falso-positivos varia de 9,6% a 49,3% no exame basal (turno prevalente), e essa taxa reduz a cada turno de rastreamento (turnos incidentes), com variação de 5,0% a 28,6%.^(74,75) A taxa de falso-positivos no exame basal se reduz usando instrumento de leitura estruturada da TC pelo método Lung-RADS (12,8%), quando comparada aos resultados de leitura do NSLT (26,0%).⁽¹²⁴⁾

O pior malefício dos resultados falso-positivos são os exames para esclarecimento diagnóstico e/ou a necessidade de procedimentos invasivos.^(74,75)

Em uma série de 3.280 pacientes selecionados para rastreamento, 342 pacientes (10%) apresentaram grau 4 segundo a leitura pelo Lung-RADS. Desses, 100 pacientes (~30%) eram portadores de CP, a grande maioria em estágio inicial, potencialmente curáveis. Isso representa 3% de rendimento, e apenas 15 pacientes (0,45%) realizaram algum tipo de procedimento cirúrgico em que o resultado não confirmou câncer, com praticamente nenhuma morbidade e zero de mortalidade.⁽¹²⁵⁾

- Sobrediagnóstico: o sobrediagnóstico pode ser definido como a detecção de um câncer que não teria se tornado clinicamente significativo durante toda a vida do paciente. A taxa de sobrediagnóstico varia de 0% a 67%.^(74,75) Em um estudo de meta-análise observou-se que há significativo aumento de sobrediagnóstico ao longo do tempo de acompanhamento.⁽¹²⁶⁾
- Risco psicológico: participar de rastreamento com TCBD não levou à piora da qualidade de vida ou ansiedade, em 2 anos de acompanhamento; entretanto, houve aumento significativo de aflição e angústia, especialmente nos casos de resultado indeterminado.^(127,128) O entendimento de que um possível câncer em fase inicial poderia ser descoberto durante o rastreamento serviu para suplantar eventuais receios de submissão a um procedimento desnecessário.^(74,75,127,128)
- AIs: a taxa dos AIs tem grande variabilidade, especialmente devido a dois fatores: primeiro, em decorrência da definição do que é considerado AI, e, segundo, na dependência da média da idade dos participantes do estudo.^(74,75,129) Se a detecção de alguns AIs pode trazer angústias, por outro lado aumenta o diagnóstico e o manejo precoce de doenças potencialmente graves.

Os riscos do rastreamento do RCP são relativamente baixos e podem ser reduzidos com propedêutica de boa qualidade e condutas baseadas em algoritmos válidos e em equipe multidisciplinar.

ESTRUTURA MÍNIMA E O PAPEL DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

- Centros de rastreamento
 - Equipe multidisciplinar para recrutamento, tomada e interpretação de imagens radiológicas, com capacidade de realizar diagnóstico diferencial nos casos de teste positivo e tratamento adequado nos casos de câncer
- Estrutura mínima
 - Acesso a programa de cessação do tabagismo
 - Serviço de radiologia com TCBD (baixa voltagem, 16 canais)
 - Equipe especializada e descrição padronizada dos laudos (Lung-RADS)
 - Acesso a PET-CT: diagnóstico e estadiamento pré-cirúrgico
 - Radiologia intervencionista e broncoscopia para realização de biópsias
 - Centro cirúrgico: toracotomias e cirurgias vídeoassistidas
 - Estrutura para navegação dos pacientes

Um programa de RCP é estabelecido em base populacional; portanto, requer uma estrutura organizacional articulada para conciliar dois importantes aspectos:

- Deve ser oferecido na forma de uma grande coorte de distribuição universal; desse modo, deve ter centros próximos do local de residência do participante.
- Devem ser criados centros locais ou regionais de rastreamento com equipe multidisciplinar para recrutamento, tomada e interpretação de imagens radiológicas, com capacidade de realizar diagnóstico diferencial nos casos de teste positivo e tratamento adequado nos casos de câncer.⁽¹²³⁾

Sabemos que a relação custo-efetividade do rastreamento aumenta com a associação de programa de cessação do tabagismo; assim, um programa estruturado com esse fim deve fazer parte da estrutura mínima.^(130,131)

Os centros locais/regionais devem ser certificados, autorizados e creditados pela organização nacional. A estrutura mínima para um centro de RCP deve ter serviço de radiologia com tomógrafo com 16 canais (embora possível com tomógrafo de 4 canais, como realizado no NSLT), sempre que possível com programa computadorizado para leitura volumétrica da lesão; capacidade de descrever os resultados de forma padronizada pelo sistema Lung-RADS; e setor de controle de qualidade. Os centros devem ter acesso a PET-CT para acompanhamento diagnóstico de nódulos suspeitos e estadiamento pré-cirúrgico.

Outro ponto crucial é a realização de biópsia, que pode ser guiada por TC ou outro procedimento cirúrgico minimamente invasivo, de preferência com marcação pré-operatória no caso de lesões não visíveis e/ou não palpáveis. Um serviço de pneumologia invasiva com broncoscopia endobrônquica seria desejável; porém, devem-se contemporizar as condições econômicas de cada centro de modo a não inviabilizar o programa.

O centro cirúrgico deve ser estruturado para permitir realização de toracotomias e videotoracoscopias.

Finalmente, o centro de RCP deve ter uma estrutura profissional para a navegação dos participantes no programa, com orientação dos pacientes sobre a investigação invasiva, exames periódicos de lesões identificadas ou para direcionamento ao programa de cessação do tabagismo.

A estrutura administrativa de cada centro deve ter a capacidade de registro de todos os dados e resultados de modo a armazenar e reportar toda informação para o centro de rastreamento nacional. De igual relevância na estrutura é o planejamento de setor para promover treinamento continuado de toda a equipe.^(132,133)

O envolvimento do clínico da rede básica com o cirurgião torácico e/ou pneumologista, e desses com o radiologista, patologista, oncologista e radioterapeuta, é de fundamental importância para o sucesso do programa de rastreamento. Não menos importante para o sucesso é a participação da enfermagem e de assistência social.

Todos esses profissionais devem estar submetidos a uma coordenação administrativa e médica regional e/ou central, responsável pela comunicação nos diferentes níveis e sistema de referência e contrarreferência, bem como armazenamento de banco de dados e imagens para ser consultado ao longo do tempo.^(22,123) Os resultados dos testes devem ser comunicados aos participantes por escrito e de forma oral, pesando o impacto do resultado para cada indivíduo.⁽¹³²⁾ Todos os envolvidos na equipe multidisciplinar devem ter clareza de seu papel e devem ser familiarizados com as orientações breves sobre a cessação do tabagismo e saber indicar serviços para tratamento intensivo.^(134,135)

As decisões do centro de RCP devem ser tomadas de maneira compartilhada e baseadas nos seis pilares de qualidade de cuidados à saúde: seguro, efetivo, eficiente, oportuno, equitativo e centrado no indivíduo. A adesão ao RCP não é alta e pode melhorar com discussão clara sobre as vantagens e potenciais riscos de se rastrear ou não se rastrear.⁽¹³⁶⁾ Além disso, deve ser garantida a continuidade do cuidado quando o participante muda de um cenário para outro, e que as informações sobre os objetivos, crenças e valores dos indivíduos, bem como o estado clínico atual, sejam sempre reportadas para evitar mal-entendidos.⁽¹³⁴⁾

A garantia dos benefícios de um programa de RCP passa pela necessidade de estrutura organizada, equipe treinada e equipamentos adequados, concentrados em centros de RCP.⁽¹²³⁾

ALGORITMO DE CONDUTA APÓS A TCBD – LUNG-RADS

Em 2014, o ACR desenvolveu o Lung-RADS, o qual foi modelado no sucesso do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS).⁽¹¹⁶⁾

O Lung-RADS é um método que permite relatórios e condutas uniformes de resultados anormais nos exames de TCBD no RCP e visa facilitar a implantação

com sucesso nas práticas de radiologia fora do escopo de ensaios clínicos.⁽¹¹⁶⁾ O Lung-RADS também é parte essencial da garantia de qualidade e de relatórios de registro de rastreamento. O ACR lançou a última versão do Lung-RADS em 2022 com base em evidências coletadas nos anos anteriores (Quadros 3 e 4).⁽¹¹⁶⁾

O Comitê Lung-RADS é composto por 8 dos mais proeminentes especialistas na área, os quais realizam estudos da literatura existente e publicam atualizações periódicas. Os autores do presente documento acreditam que utilizar as recomendações do Lung-RADS seja a forma mais acurada para a tomada de decisões após a TCBD em um programa de RCP.

CUSTO VS. BENEFÍCIO DO RASTREAMENTO

- O RCP com TCBD é provavelmente custo-efetivo, e seu custo-benefício, apesar de envolver múltiplos fatores, também tende a ser adequado.

A avaliação de custo-benefício figura entre os mais importantes aspectos das políticas de saúde pública. Quando se avalia os rastreamentos, tanto para doenças benignas como para malignas, é preciso comprovar as suas vantagens em relação aos custos, especialmente para as fontes pagadoras.⁽¹³⁷⁾

Em relação ao RCP, é esperado que exista um número elevado de exames de TCBD para cada paciente diagnosticado e tratado, o que eleva o custo global do programa. A relação custo-efetividade e o benefício de redução da mortalidade e do aumento do diagnóstico precoce devem ser claramente demonstrados.⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾

Também é necessário compreender a diferença entre avaliação de custo-efetividade, na qual a análise considera o custo do programa somente para o exame e o desfecho determinado, e avaliação de custo-benefício, na qual o custo também leva em conta outros benefícios, como a cessação de tabagismo.^(137,138)

O modelo de análise de custo-efetividade que mais se aproxima da realidade é o **MI**cro**sim**ulation **SC**reening **AN**alysis (MISCAN)-Lung, que utiliza modelo semi-Markov de simulação do aparecimento de neoplasias em escala populacional.⁽¹³⁹⁾ Um estudo canadense mostrou que o RCP, segundo esse modelo, é custo-efetivo para populações de alto risco e que o custo é reduzido conforme aumenta a carga tabágica em anos-maço; entretanto, o ganho de vida em anos não se eleva.⁽¹³⁹⁾

Para analisar o custo-benefício do rastreamento, avalia-se inicialmente a relação custo-efetividade, para a qual foi utilizada uma revisão sistemática, que incluiu 45 estudos, e cuja estratégia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO) foi a seguinte⁽¹⁴⁰⁾: população de interesse: tabagistas (ou ex-tabagistas) com idade entre 55 a 79 anos e carga tabágica > 20 anos-maço; intervenção: TCBD; controle: radiografia de tórax ou não rastreamento; e desfecho: custo-efetividade do rastreamento com TCBD.

Quadro 3. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS®) versão 2022: classificação e recomendações de condutas para nódulos pulmonares durante o rastreamento do câncer de pulmão (parte 1).

Classificação	Descrição	Manejo
0 (prevalência populacional estimada: ~1%)	Exame de TC de tórax anterior localizado para comparação (ver Nota 1) Parte ou todos os pulmões não podem ser avaliados Achados sugestivos de processo inflamatório ou infeccioso (ver Nota 2)	Comparação com TC de tórax anterior Necessária TCBD adicional para RCP TCBD em 1-3 meses
1 (prevalência populacional estimada: 39%)	Negativo Sem nódulos pulmonares OU nódulo com características benignas • Calcificações completas, centrais, em pipoca, em anel concêntrico ou que contém gordura	
2 (prevalência populacional estimada: 45%)	Benigno Com base em recursos de imagem ou comportamento indolente Nódulo justapleural • Diâmetro médio < 10 mm (524 mm ³) na linha de base ou novo E • Nódulo sólido; margens suaves; forma oval, lentiforme ou triangular Nódulo sólido • < 6 mm (< 113 mm ³) na linha de base OU • Nódulo novo < 4 mm (< 34 mm ³) Nódulo parcialmente sólido • < 6 mm de diâmetro médio total (< 113 mm ³) na linha de base Nódulo não sólido • < 30 mm (< 14.137 mm ³) na linha de base, novo ou em crescimento OU • ≥ 30 mm (≥ 14.137 mm ³) estável ou de crescimento lento (ver Nota 3) Nódulo de via aérea, subsegmentar na linha de base, novo ou estável (ver Nota 4) Nódulos de categoria 3 que está estável ou diminuiu de tamanho na TC de acompanhamento de 6 meses OU nódulos de categoria 3 ou 4A que desaparecem no acompanhamento OU achados de categoria 4B provaram ser benignos na etiologia após avaliação diagnóstica Nódulo parcialmente sólido • ≥ 6 mm diâmetro médio total (≥ 113 mm ³) com componente sólido < 6 mm (< 113 mm ³) na linha de base OU • Nódulo novo < 6 mm diâmetro médio total (< 113 mm ³) Nódulo não sólido • > 30 mm (> 14,137 mm ³) na linha de base ou novo Cisto pulmonar atípico (ver Nota 5) • Componente cístico crescente (diâmetro médio) de um cisto de parede espessa Nódulo de categoria 4A que é estável ou diminuiu de tamanho em 3 meses de acompanhamento de TC (excluindo nódulos nas vias aéreas)	TCBD de triagem a cada 12 meses

Modificado de American College of Radiology Committee on Lung-RADS.⁽¹¹⁶⁾

TCBD: TC de baixa dose; e RCP: rastreamento de câncer de pulmão.

Notas:

1. Exames prévios: se estiver esperando por exames anteriores (seja um teste de rastreamento prévio ou TC), a categoria Lung-RADS 0 é temporária até que o estudo de comparação esteja disponível e uma nova categoria Lung-RADS seja determinada.

2. Suspeita de doença infecciosa ou inflamatória:

a. No caso de Lung-RADS 0 com 1-3 meses de acompanhamento, a TCBD pode ser recomendada por achados pulmonares, sugerindo um processo infeccioso ou inflamatório indeterminado. Tais achados podem incluir consolidação segmentar ou lobar, múltiplos novos nódulos (> 6), grandes nódulos sólidos (> 8 mm) aparecendo em um intervalo pequeno e novos nódulos em determinados contextos clínicos (por ex.: imunocomprometidos). Em 1-3 meses de acompanhamento, uma nova recomendação de manejo e classificação Lung-RADS devem ser fornecidas com base nos nódulos mais suspeitos.

b. Novos nódulos sólidos ou parcialmente sólidos com recursos de imagem mais preocupantes para malignidade do que um processo inflamatório ou infeccioso, com o critério de tamanho Lung-RADS 4B podem ser classificados como tais desde que tenham o diagnóstico/avaliação clínica apropriada.

3. Nódulos sólidos de crescimento lento ou vidro fosco: um nódulo em padrão de vidro fosco que demonstre crescimento em múltiplos testes de rastreamento mas não cumpre o limiar de aumento de tamanho de >1,5 mm para qualquer intervalo de 12 meses pode ser classificado como Lung-RADS 2 até que o nódulo cumpra os critérios para outra categoria, como desenvolvimento de um componente sólido (e então manejar critérios de nódulo sólido por paciente).

Quadro 4. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS®) versão 2022: classificação e recomendações de condutas para nódulos pulmonares durante o rastreamento do câncer de pulmão (parte 2).

Classificação	Descrição	Manejo
3 Provavelmente benigno Baseado em recursos de imagem (prevalência estimada na população: 9%)	<p>Nódulo sólido > 6 a < 8 mm (≥ 113 a < 268 mm^3) OU Novo 4 mm a < 6 mm (34 a < 113 mm^3)</p> <p>Nódulo parcialmente sólido ≥ 6 mm diâmetro médio total ($\geq 113 \text{ mm}^3$) com componente sólido < 6 mm (< 113 mm^3 na linha de base OU Novo < 6 mm diâmetro médio total (< 113 mm^3)</p> <p>Nódulo não sólido ≥ 30 mm ($\geq 14,137 \text{ mm}^3$) na linha de base ou novo</p> <p>Cisto pulmonar atípico (ver Nota 5) Componente cístico crescente (diâmetro médio) de um cisto de parede espessa Nódulo de categoria 4A que é estável ou diminuiu de tamanho em 3 meses de acompanhamento de TC (excluindo nódulos nas vias aéreas)</p>	6 meses nova TCBD
4A Suspeito (prevalência estimada na população: 4%)	<p>Nódulo sólido ≥ 8 a < 15 mm (≥ 268 a < 1.767 mm^3) na linha de base OU Crescimento < 8 mm (< 268 mm^3) OU Novo 6 a < 8 mm (113 a < 268 mm^3)</p> <p>Nódulo parcialmente sólido ≥ 6 mm de diâmetro médio total ($\geq 113 \text{ mm}^3$) com componente sólido de ≥ 6 mm a < 8 mm (≥ 113 a < 268 mm^3) na linha de base OU Componente sólido novo ou em crescimento < 4 mm (< 34 mm^3)</p> <p>Nódulo nas vias aéreas Segmentar ou mais proximal na linha de base ou novo (ver Nota 4) Cisto pulmonar atípico (ver Nota 5) Cisto de parede espessa OU Cisto multilocular (na linha de base) OU Cisto de parede fina ou espessa que se torna multilocular</p>	3 meses nova TCBD PET/CT pode ser considerado se há um nódulo ou componente sólido ≥ 8 mm ($\geq 268 \text{ mm}^3$)
4B Muito suspeito (prevalência estimada na população: 2%)	<p>Nódulo nas vias aéreas Segmentar ou mais proximal, e estável ou em crescimento (ver Nota 4)</p> <p>Nódulo sólido ≥ 15 mm ($\geq 1.767 \text{ mm}^3$) na linha de base OU Novo ou em crescimento ≥ 8 mm ($\geq 268 \text{ mm}^3$)</p> <p>Nódulo parcialmente sólido Componente sólido > 8 mm (> 268 mm^3) na linha de base OU Componente sólido novo ou em crescimento > 4 mm (> 34 mm^3)</p> <p>Cisto pulmonar atípico (ver nota 5) Cisto de parede espessa com crescimento da espessura/nodularidade OU Crescimento de cisto multilocular (diâmetro médio) OU Cisto multilocular (com loculação aumentada ou opacidade nova/aumentada (nodular, vidro fosco ou consolidação) Nódulo de crescimento sólido ou parcialmente sólido que demonstre crescimento em múltiplos exames de rastreamento</p>	Encaminhamento para avaliação clínica futura TC de tórax diagnóstica com ou sem contraste PET/CT pode ser considerado se há nódulos ou componentes sólidos ≥ 8 mm ($\geq 268 \text{ m}^3$); retirada de amostras de tecido; e/ou encaminhamento para avaliação clínica adicional
4X (prevalência estimada na população: < 1%)	Nódulos de categoria 3 ou 4 com recursos adicionais ou achados de imagem que aumentem a suspeita de câncer de pulmão	Manejo depende da avaliação clínica, preferência do paciente e probabilidade de malignidade (ver Nota 6)

Continua...▶

Quadro 4. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS®) versão 2022: classificação e recomendações de condutas para nódulos pulmonares durante o rastreamento do câncer de pulmão (parte 2). (Continuação...)

Classificação	Descrição	Manejo	
S	Significativo ou potencialmente significativo (prevalência estimada na população: 10%)	Modificador: pode adicionar à categoria 0-4 para achados não relacionados ao câncer de pulmão clinicamente significativos ou potencialmente clinicamente significativos	De acordo com o achado específico

Modificado de American College of Radiology Committee on Lung-RADS.⁽¹¹⁶⁾

TCBD: TC de baixa dose.

Notas:

4. Nódulos nas vias aéreas:

a. Anormalidades endobrônquicas ou endotraqueais que são segmentadas ou mais proximais são classificadas como Lung-RADS 4A

b. Anormalidades segmentares ou múltiplas anormalidades tubulares favorecem um processo infeccioso. Se não forem encontrados nódulos obstrutivos subjacentes, esses achados podem ser classificados como Lung-RADS 0 (provavelmente infeccioso ou inflamatório) ou 2 (benigno).

c. A presença de ar em anormalidades de vias aéreas segmentais ou mais proximais geralmente favorece secreções. Se nenhum nódulo de tecido mole subjacente for identificado, esses achados podem ser classificados como Lung-RADS 2.

d. Nódulos de vias aéreas segmentais ou mais proximais que são estáveis ou crescentes em 3 meses de acompanhamento de TC são promovidos para Lung-RADS 4B com recomendações de manejo para avaliações clínicas futuras (normalmente broncoscopia).

5. Cistos pulmonares atípicos:

a. Cistos de parede fina: cistos uniloculares com espessura uniforme < 2 mm. Cistos de espessura fina são considerados benignos e não são classificados ou manejados por Lung-RADS.

b. Cistos de parede espessa: uniloculares com parede espessa uniforme, espessamento assimétrico de parede, ou espessamento nodular de parede ≥ 2 mm (componente cístico é o recurso dominante); manejar como um cisto pulmonar atípico.

c. Cisto multilocular: cisto de parede fina ou espessa com separações internas. Manejar como um cisto pulmonar atípico.

d. Nódulo cavitário: espessamento de parede é o recurso dominante; manejar como um nódulo sólido (diâmetro médio total).

e. Cisto com nódulo associado: qualquer cisto com nódulo (sólido, parcialmente sólido, ou em vidro fosco). Manejo é baseado em critérios Lung-RADS para os recursos mais preocupantes.

f. Crescimento: > 15 mm de aumento no tamanho do nódulo (diâmetro médio), espessura da parede e/ou tamanho do componente cístico (diâmetro médio) ocorrendo dentro de um intervalo de 12 meses.

g. Cistos contendo fluidos podem representar um processo infeccioso e não são classificados no Lung-RADS, exceto se outros recursos preocupantes são identificados.

h. Múltiplos cistos podem indicar um diagnóstico alternativo como histiocitose de células de Langerhans ou linfangioleiomiomatose se não são classificados no Lung-RADS, exceto se outros recursos preocupantes são identificados.

6. Categoria 4B: o manejo é prejudicado na avaliação clínica (comorbidades), preferência do paciente e risco de malignidade. Radiologistas são encorajados a usar a ferramenta de avaliação de McWilliams et al.⁽¹⁵⁹⁾, ao fazer recomendações.

Naquele estudo,⁽¹⁴⁰⁾ ficou claro que o rastreamento anual com TCBD é custo-efetivo para a população desejada, e a relação custo-efetividade é ainda maior para o rastreamento bianual; entretanto, não ficaram claros os papéis dos modelos de predição de riscos e das intervenções para cessar o tabagismo.

Outra revisão sistemática corroborou os achados de custo-efetividade e sugeriu que o programa de rastreamento deveria ser implantado mesmo em situações de recursos financeiros limitados, ainda que realizando a TCBD com frequência mais baixa (bianual).⁽¹⁴¹⁾ É importante frisar que essa revisão sistemática não necessariamente reflete a realidade brasileira.

Um estudo realizado na China, um país em desenvolvimento e com alto índice de doenças granulomatosas, cujos indicadores se aproximam aos dos indicadores brasileiros, mostrou, pelo modelo de Markov, que o rastreamento com TCBD para pacientes maiores de 60 anos custou US\$ 113,88 milhões, mas foi custo-efetivo ao reduzir as mortes por CP em 16,1%.⁽¹⁴²⁾

Para chegar à relação de custo-benefício a partir da de custo-efetividade, devemos considerar, além

da relação custo-efetividade da TCBD em relação à mortalidade por CP, os seguintes aspectos^(4,137,143,144):

1. O custo do tratamento da doença inicial é potencialmente menor e apresenta melhores desfechos do que o tratamento da doença avançada, e o rastreamento provavelmente aumentará o número de doenças em estágio inicial.
2. O rastreamento acaba por mudar o estadiamento de CP que seriam diagnosticadas tardiamente, conforme observação do IELCAP.⁽¹⁴⁴⁾
3. O custo de outros exames associados, como biópsias.
4. O paciente tratado, quando ainda assintomático, tende a retornar mais rapidamente ao trabalho, gerando menor impacto socioeconômico causado pela doença.
5. Há aumento no número de internações por fatores associados aos estágios avançados, como dispneia, tromboembolismo e dor intratável, o que eleva os custos.
6. O programa de rastreamento deve ser associado à carga tabágica, o que por si só leva à prevenção de outras doenças, e, com isso, à redução de custos.

7. A TCBD tem baixo custo (cerca de US\$ 250 nos EUA em 2023) e sua disponibilidade tem aumentado, mesmo em países menos desenvolvidos.
8. As TCBD acabam por diagnosticar outras doenças que não o CP, que podem ser tratadas oportunamente. Seu diagnóstico e tratamento elevam os custos do programa, mas tendem a reduzir a mortalidade global não específica.

A análise considerando tais fatores é complexa, e nenhum modelo preditivo pode trazer precisão dos custos. Há estimativas em estudos norte-americanos; porém, com valores diferentes e que dependem de seguro saúde e de outros fatores.⁽¹³⁷⁾ Apesar disso, há concordância na possibilidade de bom custo-benefício para a população de risco.⁽¹⁴⁵⁾ Faltam dados brasileiros de custo-efetividade e de custo-benefício, mas é possível interpretar pelos estudos internacionais que o RCP no Brasil trará resultados semelhantes.

Após essa análise, pode-se concluir que o RCP com TCBD é provavelmente custo-efetivo, e seu custo-benefício, apesar de envolver múltiplos fatores, também tende a ser adequado. São necessários dados brasileiros para afirmar esses modelos, mas esse é um campo aberto e de grande interesse, principalmente aos pacientes que forem beneficiados pelo diagnóstico e tratamentos precoces, com redução de mortalidade.

PERSPECTIVAS DO RASTREAMENTO (NOVOS MARCADORES)

- São promissores, porém com eficácia em avaliação e com alto custo.
- Estão em estudo o uso de biomarcadores tumorais moleculares e/ou baseados em proteína, broncoscopia com autofluorescência, metilação do DNA, respiração exalada, DNA livre circulante, microRNA, metabolômica e combinação de imagens (*deep learning*) com biomarcadores.

Nos últimos anos estão sendo investigadas novas modalidades para o RCP. As principais necessidades clínicas ainda não atendidas são o refinamento do risco para melhorar a seleção de indivíduos submetidos à triagem e a caracterização de nódulos indeterminados encontrados durante a triagem baseada em TCBD.

No NLST foram armazenadas, para análise posterior, amostras de sangue, urina e escarro de mais de 10.000 participantes.^(146,147) Porém, até o momento, ainda não existem biomarcadores tumorais moleculares e/ou baseados em proteínas que possam ser usados de forma eficiente e implementados de forma confiável em um programa de rastreamento.⁽⁹²⁾

A broncoscopia com autofluorescência tem maior sensibilidade para detecção de lesões pré-cancerosas da mucosa brônquica do que para a detecção de lesões brônquicas pré-cancerosas quando comparada à broncoscopia convencional. Porém, os resultados da maioria das séries publicadas não apoiam seu uso como ferramenta de RCP.⁽¹⁴⁸⁾

Alguns estudos apontam o papel da metilação do DNA como um dos fatores-chave na progressão do CP. Os estudos atuais foram realizados em tecido

tumoral; já os achados em sangue e outras amostras apresentaram menor sensibilidade e especificidade.⁽¹⁴⁹⁾ Outro estudo identificou a metilação do DNA no plasma e no escarro com maior frequência em pessoas com CP em comparação aos controles ($p < 0,001$) para cinco de seis genes (*SOX17*, *TAC1*, *HOXA7*, *CDO1*, *HOXA9* e *ZFP42*).⁽¹⁵⁰⁾

No condensado do ar exalado é possível detectar fragmentos voláteis de células e de DNA. Alguns estudos sugerem que essa matriz pode discriminar nódulos benignos dos malignos e ainda prever resposta à terapia e a presença da recorrência. Estudos para treinamento e validação de nariz eletrônico portátil para rastreamento encontraram precisão diagnóstica de 83%. Essas descobertas sugerem que a respiração exalada seja um marcador válido de CP e possa ser útil para a triagem de câncer.^(151,152)

O DNA livre circulante parece ser mais adequado para determinar as mutações do gene condutor naqueles pacientes com neoplasia já conhecida, ao invés de realizar diagnóstico precoce. Em estudos iniciais, ele não previu o risco de CP mas previu a sobrevivência no momento da cirurgia. Por outro lado, uma análise retrospectiva de microRNAs mostrou o potencial para aumentar a especificidade da TCBD, com notável redução de cinco vezes na taxa de falso-positivos.⁽¹⁵³⁾ Além disso, o microRNA pode auxiliar a estratificar o risco de CP em associação aos achados da TCBD. Essa estratificação de risco está agora sendo testada prospectivamente dentro de um ensaio de rastreamento com mais de 4.000 pessoas.^(154,155)

As alterações nos metabólitos do CP (metabolômica: modificações na glicólise, no ciclo do ácido cítrico, no metabolismo de aminoácidos e na síntese da membrana celular) fornecem uma leitura funcional direta das alterações fenotípicas associadas ao desenvolvimento de tumores pulmonares, podendo auxiliar a diferenciar subtipos histológicos ou mutações-alvo.⁽¹⁵⁶⁾

A combinação de aprendizado profundo baseado em imagens (*deep learning*) com biomarcadores pode ser uma ferramenta eficaz na caracterização de nódulos pulmonares. A análise por radiômica é capaz de identificar mutações relacionadas a *EGFR* e *KRAS* e prever sobrevivência. Alguns estudos mostraram que a integração de biomarcadores e características radiológicas é um bom preditor de CP. Os modelos integrados superam o uso de biomarcadores séricos isolados e representam uma abordagem muito promissora para o futuro da detecção precoce do CP, especialmente se a inteligência artificial for incorporada.⁽¹⁴⁷⁾

A comunidade científica também aguarda os resultados do estudo Atlas do Genoma Livre de Células Circulantes para a detecção precoce do câncer. Amostras de plasma coletadas durante 5 anos de acompanhamento serão analisadas por sequenciamento de genoma completo, integrando informações clínicas dos pacientes.^(157,158)

Todas essas ferramentas podem ser de grande importância no futuro do rastreamento; porém, o

RECOMENDAÇÕES DA SBCT, SBPT E CBR PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NO BRASIL SBCT, SBPT AND CBR RECOMMENDATIONS FOR LUNG CANCER SCREENING IN BRAZIL

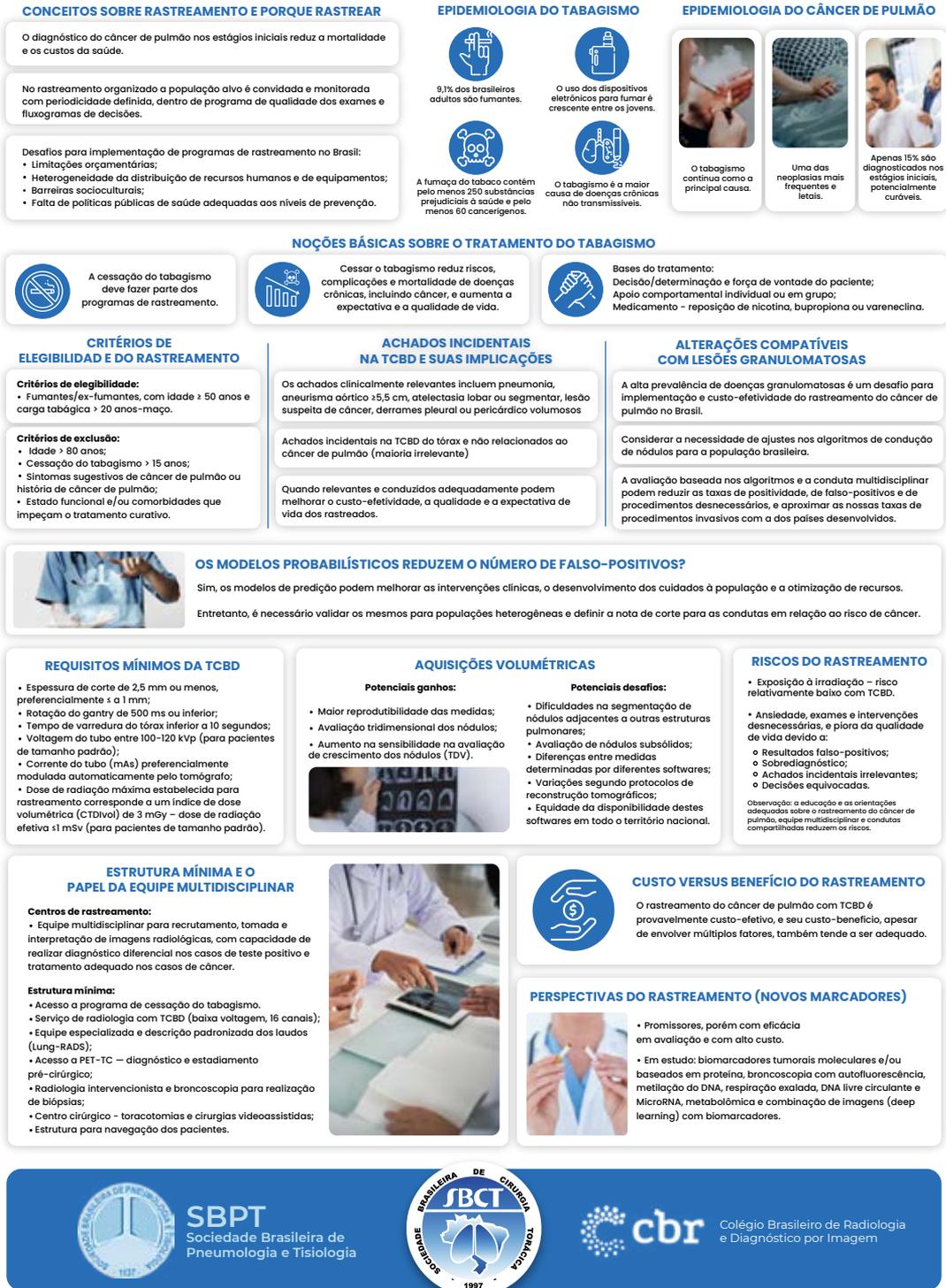


Figura 2. Resumo dos principais pontos das recomendações de rastreamento do câncer de pulmão no Brasil. TCBD: TC de baixa dosagem; TDV: tempo de duplicação de volume; e Lung-RADS: Lung CT Screening Reporting and Data System.

alto custo no desenvolvimento e na implementação desses métodos pode ser um fator limitante na sua incorporação às práticas clínicas em medicina populacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A detecção precoce do CP é fundamental para a melhora dos seus desfechos clínicos. A abordagem da população vulnerável, principalmente fumante, deve ser feita de forma multiprofissional, contando com o auxílio e a participação do poder público, agentes comunitários de saúde, familiares e instituições de apoio a pacientes.

No presente documento, os especialistas de três das principais sociedades médicas dedicadas ao tratamento das doenças torácicas (SBPT, SBCT e CBR) reuniram-se para constituir o grupo de estudo, visando formular as primeiras recomendações de RCP no Brasil, e este é o primeiro passo para discussões sobre o tema, de relevada importância.

Na Figura 2, apresentamos um infográfico com o resumo dos principais pontos das presentes recomendações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram de uma ou mais fases de elaboração do presente consenso: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva do manuscrito; e 3) aprovação da versão final do manuscrito. A revisão final foi elaborada por LFFP, RSS, DOB e JF, após a concordância de todo o grupo de trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu VW, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-444. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
- Santos MO. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(1):119-120. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1.115>
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- Guzman R, Guirao À, Vela E, Clèries M, García-Altés A, Sagarra J, et al. Outcomes and cost of lung cancer patients treated surgically or medically in Catalunya: cost-benefit implications for lung cancer screening programs. *Eur J Cancer Prev.* 2020;29(6):486-492. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000566>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2021. [cited 2023 May 25]. Detecção precoce do câncer. [Adobe Acrobat document, 74p.]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>
- Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA.* 2011;306(17):1865-1873. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet.* 1999;354(9173):99-105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06093-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06093-6)
- Henschke CI, Boffetta P, Yankelevitz DF, Altorki N. Computed tomography screening: the international early lung cancer action program experience. *Thorac Surg Clin.* 2015;25(2):129-143. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.12.001>
- National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
- National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-1742. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>
- Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):542-551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
- Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer.* 2020;146(6):1503-1513. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>
- Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017;72(9):825-831. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1166-1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
- dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano AL, et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations with High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BREL1). *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):481-488. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
- Sadate A, Ocean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2020;134:107-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.035>
- Hochegger B, Camargo S, da Silva Teles GB, Chate RC, Szarf G, Guimarães MD, et al. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BREL2). *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100257. <https://doi.org/10.1200/JGO.21.00257>
- Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, Walter JE, Field JK. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):135-151. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00432-6>
- Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelman FJ. Lung cancer screening. *Lancet.* 2023;401(10374):390-408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
- Yang SC, Wang JD, Wang SY. Considering lead-time bias in evaluating the effectiveness of lung cancer screening with real-world data. *Sci Rep.* 2021;11(1):12180. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91852-6>
- Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol.* 2018;4:1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00040>
- Edelman SE, Guerra RB, Edelman SM, Lopes da Silva L, Aleixo GFP, Matuda RIMK, et al. The challenges of implementing low-dose computed tomography for lung cancer screening in low- and middle-income countries. *Nat Cancer.* 2020;1(12):1140-52. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00142-z>
- Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking—50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer.* 120(13):1914-1916. <https://doi.org/10.1002/cncr.28695>

25. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
26. Almeida A. Tipos e formas mais comuns de consumo de nicotina: tabaco sem fumaça. Em: Tabagismo: prevenção e tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: DiLivros Editora; 2021. p. 29-34.
27. Viegas CAA. Tipos e formas mais comuns de consumo de nicotina: tabaco com fumaça. Em: Tabagismo: prevenção e tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: DiLivros Editora; 2021. p. 35-39.
28. Martins S. Tipos e formas mais comuns de consumo de nicotina: dispositivos eletrônicos para fumar. Em: Tabagismo: prevenção e tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: DiLivros Editora; 2021. p. 40-48.
29. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General [monograph on the Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2016. [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538680/>
30. Lyszewski LN, Naslund JA, Miller CJ, Eisenberg MJ. Global youth vaping and respiratory health: epidemiology, interventions, and policies. *Npj Prim Care Respir Med.* 2022;32(1):14. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00277-9>
31. Bertoni N, Szklo AS. Electronic nicotine delivery systems in Brazilian state capitals: prevalence, profile of use, and implications for the National Tobacco Control Policy [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2021;37(7): e00261920. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00261920>
32. Martins S, Araújo AJ, Wehrmeister FC, Freitas BM, Basso RG, Santana ANC, et al. Prevalence and associated factors of experimentation with and current use of water pipes and electronic cigarettes among medical students: a multicentric study in Brazil. *J. Brasil Pneumol.* 49(1):e20210467. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210467>
33. Corrêa PCR. No controversy: e-cigarettes are not a treatment for tobacco/nicotine cessation. *J Bras Pneumol.* 2022;48(5):e20220283. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220283>
34. IBGE. [homepage on the Internet] Rio de Janeiro, RJ: IBGE; c2020 [cited 2023 Jun 20]. PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE 2019: PERCEPÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE, ESTILOS DE VIDA, DOENÇAS CRÔNICAS E SAÚDE BUCAL: Brasil e Grandes Regiões. [Adobe Acrobat document, 113p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>
35. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med.* 2014;69:248-260. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.10.009>
36. Tehrani MW, Newmeyer MN, Rule AM, Prasse C. Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry. *Chem Res Toxicol.* 2021;34(10):2216-2226. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00253>
37. Adermark L, Galanti MR, Ryk C, Gilljam H, Hedman L. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00976-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00976-2020>
38. World Health Organization. [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2019 Dec 18; cited 2022 Jun 20]. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition>
39. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2022 [updated 2023 Feb 7; cited 2023 Jul 5]. Dados e números da prevalência do tabagismo - Página com informações estatísticas da prevalência do tabagismo no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>
40. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva; Pan American Health Organization, organizadores. Pesquisa especial de tabagismo - PETab: relatório Brasil. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Nacional do Câncer; Brasília (DF): Ministério da Saúde and Organização Pan-Americana da Saúde - Representação Brasil; 2011.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2023 [cited 2023 Nov 5]. *Vigilite Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023.* [Adobe Acrobat document, 133p.]. Available from <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilite/vigilite-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico>
42. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodriguez B, et al. Burden of smoking in Brazil and potential benefit of increasing taxes on cigarettes for the economy and for reducing morbidity and mortality. *Cad Saude Publica.* 2019;35(8):e00129118. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129118>
43. United States Public Health Service Office of the Surgeon General; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [monograph on the Internet]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255575/>
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista (Cadernos de Atenção Básica, n. 40). Brasília: Ministério da Saúde, 2015. [Adobe Acrobat document, 156p.]. Available from: http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/caderno_40.pdf
45. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, Payne E, Halbert CH, Warren GW, et al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):534-541. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1420OC>
46. Heiden BT, Eaton DB, Chang SH, Yan Y, Schoen MW, Chen LS, et al. The Impact of Persistent Smoking After Surgery on Long-term Outcomes After Stage I Non-small Cell Lung Cancer Resection. *Chest.* 2022;161(6):1687-1696. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.634>
47. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Consenso sobre Abordagem e Tratamento do Fumante. Rio de Janeiro: INCA; 2001.
48. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines—2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-880. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001000014>
49. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treatment tobacco use and dependence; 2008 guideline. [monograph on the Internet]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services [updated 2008 May 16; cited 2023 May 25]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6964>
50. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2023 [updated 2020 Sep 24; cited 2023 May 25]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-do-tabagismo>
51. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD009329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>
52. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD006103 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>
53. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD013308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
54. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD000031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5>
55. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2):e5-e31. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1982ST>
56. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J.* 2015;46(1):61-79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092614>

57. National Comprehensive Cancer Network Smoking cessation (version 1.2018). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/smoking.pdf
58. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3332-3365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027>
59. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub6>
60. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210215. <https://doi.org/10.1183/16000617.0215-2021>
61. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000135>
62. Ismael GFV, Coradazzi AL, Neto FAM, Abdalla KC, Milhomem P, Oliveira J. Aspectos clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008. *Rev Bras Oncol Clínica.* 2010;7(22):72-78.
63. Costa G, Thuler LC, Ferreira CG. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer Amst Neth.* 2016;97:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.019>
64. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage on the Internet]. c2022 [updated 2022 Jul 18; cited 2022 Oct 5]. Câncer de pulmão. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>.
65. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21166>
66. Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelnin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59(3):119-127. <https://doi.org/10.1590/s0041-878120040003000005>
67. Costa GJ, Mello MJG, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20180251. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180251>
68. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(2):157-163. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000200009>
69. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna GD, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):221-227.
70. Novaes F, Cataneo D, Ruiz R, Defaveri J, Michelin O, Cataneo A. Lung cancer: Histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol.* 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008000800009>
71. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(4):1001-1014. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
72. Mascarenhas E, Lessa G. Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado. *Rev Bras Oncol Clínica.* 2010;7(22):49-54.
73. Abrao FC, Abreu IRLB, Rocha RO, Munhoz FD, Rodrigues JHG, Younes RN. Impact of the delay to start treatment in patients with lung cancer treated in a densely populated area of Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(11):675-680. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(11\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(11)05)
74. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(10):971-987. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
75. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 198. AHRQ Publication No. 20-05266-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2021 Mar.
76. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P; et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest.* 2004;126(1):114-121. <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.114>
77. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Fisher SN, Balogh P, Landreneau RJ, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLUSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):956-961. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-3360C>
78. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer.* 2009;64(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.07.003>
79. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax.* 2012;67(4):296-301. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200736>
80. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(9):1475-1486. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1228-9>
81. Chiarantano RS, Vazquez FL, Franco A, Ferreira LC, Cristina da Costa M, Talarico T, et al. Implementation of an Integrated Lung Cancer Prevention and Screening Program Using a Mobile Computed Tomography (CT) Unit in Brazil. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221121385. <https://doi.org/10.1177/10732748221121385>
82. Svartman FM, Leite MMR, Sartori APG, Gutierrez RS, Cadore AC, Oliveira CTM, et al. Lung cancer screening with low-dose CT integrated with pulmonary care in a public hospital in southern Brazil: results from the first 712 patients. *J Bras Pneumol.* 2022;48(5):e20220146. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220146>
83. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(4):333-342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033250>
84. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer Causes Control.* 2006;17(8):1017-1024. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0038-2>
85. Aldrich MC, Mercado SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1318-1324. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1402>
86. US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(10):962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
87. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(7):754-764. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0036>
88. Penha D, Pinto E, Monaghan C, Hochhegger B, Marchiori E, Tabora-Barata L, et al. Incidental findings on lung cancer screening: pictorial essay and systematic checklist. *J Bras Pneumol.* 2022;48(1):e20210371. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210371>
89. Tanoue LT, Sather P, Cortopassi I, Dicks D, Curtis A, Michaud G, et al. Standardizing the Reporting of Incidental, Non-Lung Cancer (Category S) Findings Identified on Lung Cancer Screening Low-Dose CT Imaging. *Chest.* 2022;161(6):1697-1706. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.662>
90. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(4):954-985. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
91. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Kathi HA, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(5):e427-e494. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>
92. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer

- screening. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900506. <https://doi.org/10.1183/13993003.00506-2019>
93. Veronesi G, Baldwin DR, Hanschke CI, Ghislandi S, Iavicoli S, Oudkerk M, et al. Recommendations for Implementing Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography in Europe. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):0. <https://doi.org/10.3390/cancers12061672>
 94. Gierada DS, Black WC, Chiles C, Pinsky PF, Yankelevitz DF. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Evidence from 2 Decades of Study. *Radiol Imaging Cancer*. 2020;2(2):e190058. <https://doi.org/10.1148/rlycan.2020190058>
 95. Shankar A, Saini D, Dubey A, Roy S, Bharati SJ, Singh N, et al. Feasibility of lung cancer screening in developing countries: challenges, opportunities and way forward. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(Suppl 1):S106-S121. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.03>
 96. Kim H, Kim HY, Goo JM, Kim Y. Lung Cancer CT Screening and Lung-RADS in a Tuberculosis-endemic Country: The Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS). *Radiology*. 2020;296(1):181-188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192283>
 97. The World Bank [homepage on the Internet]. Washington (DC): The World Bank; c2023 [cited 2023 Jun 9]. Incidence of tuberculosis (per 100,000 people). Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD>
 98. Miranda-Filho A, Charvat H, Bray F, Migowski A, Cheung LC, Vaccarella S, et al. A modeling analysis to compare eligibility strategies for lung cancer screening in Brazil. *EClinicalMedicine*. 2021;42:101176. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101176>
 99. Bach PB, Kattan MW, Thorngquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, Hsieh LJ, Begg CB. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(6):470-478. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.6.470>
 100. Toumazis I, Bastani M, Han SS, Plevritis SK. Risk-Based lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer*. 2020;147:154-186. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.007>
 101. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med*. 2013;368(8):728-736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211776>
 102. Tammemägi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, Kvale PA, Hocking WG, Church TR, et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1058-1068. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr173>
 103. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and Validation of Risk Models to Select Ever-Smokers for CT Lung Cancer Screening. *JAMA*. 2016;315(21):2300-2311. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6255>
 104. Cheung LC, Berg CD, Castle PE, Katki HA, Chaturvedi AK. Life-Gained-Based Versus Risk-Based Selection of Smokers for Lung Cancer Screening. *Ann Intern Med*. 2019;171(9):623-632. <https://doi.org/10.7326/M19-1263>
 105. Ten Haaf K, Bastani M, Cao P, Jeon J, Toumazis I, Han SS, et al. A Comparative Modeling Analysis of Risk-Based Lung Cancer Screening Strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(5):466-479. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz164>
 106. Katki HA, Kovalchik SA, Petito LC, Cheung LC, Jacobs E, Jemal A, et al. Implications of Nine Risk Prediction Models for Selecting Ever-Smokers for Computed Tomography Lung Cancer Screening. *Ann Intern Med*. 2018;169(1):10-19. <https://doi.org/10.7326/M17-2701>
 107. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-338. <https://doi.org/10.7326/M13-2771>
 108. Kumar V, Cohen JT, van Klaveren D, Soeteman DI, Wong JB, Neumann PJ, et al. Risk-Targeted Lung Cancer Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(3):161-169. <https://doi.org/10.7326/M17-1401>
 109. Teles GBDS, Macedo ACS, Chate RC, Valente VAT, Funari MBG, Szarf G. LDCT lung cancer screening in populations at different risk for lung cancer. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Feb;7(1):e000455. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000455>
 110. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging*. 2014;29(5):310-316. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000097>
 111. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. *RadioGraphics*. 2015;35(7):1893-1908. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150079>
 112. American Association of Physicists in Medicine. [homepage on the Internet]. Alexandria (VA): AAPM; c2023 [updated 2019 Sep 2019; cited 2023 Jun 13]. Lung Cancer Screening CT Protocols Version 5.1. Available from: <https://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/documents/LungCancerScreeningCT.pdf>
 113. Vonder M, Dorris MD, Vliegenthart R. Latest CT technologies in lung cancer screening: protocols and radiation dose reduction. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(2):1154-1164. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-808>
 114. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
 115. American College of Radiology Committee on Lung-RADS. [homepage on the Internet]. Reston (VA): ACR; c2023 [cited 2023 Jun 28]. Lung-RADS assessment categories version 1.1. Available from: www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf
 116. American College of Radiology Committee on Lung-RADS. [homepage on the Internet]. Reston (VA): ACR; c2023 [updated 2022; cited 2023 Jun 20]. Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS®). Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>
 117. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006; 54(2):177-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.006>
 118. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, Baldwin D. Use of Volumetry for Lung Nodule Management: Theory and Practice. *Radiology*. 2017;284(3):630-644. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151022>
 119. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Fria G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*. 2004;231(2):453-458. <https://doi.org/10.1148/radiol.2312030167>
 120. Gierada DS, Rydzak CE, Zei M, Rhea L. Improved Interobserver Agreement on Lung-RADS Classification of Solid Nodules Using Semiautomated CT Volumetry. *Radiology*. 2020;297(3):675-684. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200302>
 121. Heuvelmans MA, Walter JE, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, De Bock GH, de Koning HJ, et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. *Thorax*. 2018;73(8):779-781. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210770>
 122. Zhao YR, van Ooijen PM, Dorris MD, Heuvelmans M, de Bock GH, Vliegenthart R, Oudkerk M. Comparison of Three Software Systems for Semi-Automatic volumetry of Pulmonary Nodules on Baseline and Follow-Up CT Examinations. *Acta Radiol* 2014;55(6):691-698. <https://doi.org/10.1177/0284185113508177>
 123. Delorme S, Kaaks R. Lung Cancer Screening by Low-Dose Computed Tomography: Part 2 - Key Elements for Programmatic Implementation of Lung Cancer Screening. *Rof*. 2021;193(6):644-651. <https://doi.org/10.1055/a-1290-7817>
 124. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
 125. Ho H, Williamson C, Regis SM, Stock CT, Quadri SM, McKee BJ, et al. Surgery and invasive diagnostic procedures for benign disease are rare in a large low dose computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(3):790-802.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.109>
 126. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, et al. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2574-2585. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02574>
 127. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2016;20(40):1-146. <https://doi.org/10.3310/hta20400>
 128. Dunn CE, Edwards A, Carter B, Field JK, Brain K, Lifford KJ. The role of screening expectations in modifying short-term psychological responses to low-dose computed tomography lung cancer screening among high-risk individuals. *Patient Educ Couns*. 2017;100(8):1572-1579. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.02.024>
 129. Penha D, Pinto E, Monaghan C, Hochhegger B, Marchiori E, Tabora-Barata L, et al. Incidental findings on lung cancer screening: pictorial essay and systematic checklist *J Bras Pneumol*. 2022;48(1):e20210371. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/>

- e20210371
130. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, Park ER, Graham AL, Abrams DB, et al. The Relations Between False Positive and Negative Screens and Smoking Cessation and Relapse in the National Lung Screening Trial: Implications for Public Health. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(1):17-24. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv037>
 131. Iaccarino JM, Duran C, Slatore CG, Wiener RS, Kathuria H. Combining smoking cessation interventions with LDCT lung cancer screening: A systematic review. *Prev Med.* 2019;121:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.02.016>
 132. Pedersen JH, Ashraf H. Implementation and organization of lung cancer screening. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):152. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.59>
 133. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):1050-1063. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-985>
 134. Dobler CC, Midthun DE, Montori VM. Quality of Shared Decision Making in Lung Cancer Screening: The Right Process, With the Right Partners, at the Right Time and Place. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1612-1616. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.010>
 135. Field JK, deKoning H, Oudkerk M, Anwar S, Mulshine J, Pastorino U, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open.* 2019;4(5):e000577. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000577>
 136. Lin Y, Fu M, Ding R, Inoue K, Jeon CY, Hsu W, et al. Patient Adherence to Lung CT Screening Reporting & Data System-Recommended Screening Intervals in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2021;17(1):38-55. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.013>
 137. Pyenson B, Dieguez G. 2016 reflections on the favorable cost-benefit of lung cancer screening. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):155. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.04.02>
 138. Pyenson BS, Tomicki SM. Lung Cancer Screening: A Cost-Effective Public Health Imperative. *Am J Public Health.* 2018;108(10):1292-1293. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304659>
 139. Ten Haaf K, Tammemägi MC, Bondy SJ, van der Aalst CM, Gu S, McGregor SE, et al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada. *PLoS Med.* 2017;14(2):e1002225. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002225>
 140. Grover H, King W, Bhattarai N, Moloney E, Sharp L, Fuller L. Systematic review of the cost-effectiveness of screening for lung cancer with low dose computed tomography. *Lung Cancer.* 2022;170:20-33. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.005>
 141. Liu CC, Shi JF, Liu GX, Tang W, Zhang X, Li F, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening worldwide: a systematic review [Article in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2019;40(2):218-226. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.018>
 142. Sun C, Zhang X, Guo S, Liu Y, Zhou L, Shi J, et al. Determining cost-effectiveness of lung cancer screening in urban Chinese populations using a state-transition Markov model. *BMJ Open.* 2021;11(7):e046742. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046742>
 143. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018;22(69):1-276. <https://doi.org/10.3310/hta22690>
 144. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1763-1771. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060476>
 145. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study. *Eur J Cancer.* 2020;135:121-129. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.004>
 146. Hensing TA, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer. *J Surg Oncol.* 2013;108(5):327-333. <https://doi.org/10.1002/so.23382>
 147. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):343-357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
 148. Zaric B, Perin B, Carapic V, Stojis V, Matijasevic J, Andrijevic I, et al. Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer. *Thorac Cancer.* 2013;4(1):1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1759-7714.2012.00130.x>
 149. Li Y, Zhang T, Zhang H, Wang X, Liu X, Huang Q, et al. Clinical Significance of P16 Gene Methylation in Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1255:133-142. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4494-1_11
 150. Hulbert A, Jusue-Torres I, Stark A, Chen C, Rodgers K, Lee B, et al. Early Detection of Lung Cancer Using DNA Promoter Hypermethylation in Plasma and Sputum. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1998-2005. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1371>
 151. Nardi-Agmon I, Abud-Hawa M, Liran O, Gai-Mor N, Ilouze M, Onn A, et al. Exhaled Breath Analysis for Monitoring Response to Treatment in Advanced Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(6):827-837. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.02.017>
 152. Peled N, Hakim M, Bunn P, Miller Y, Kennedy T, Mattei J, et al. Non-invasive Breath Analysis of Pulmonary Nodules. *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1528-1533. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182637d5f>
 153. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi F, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):768-773. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.4357>
 154. Pastorino U, Boeri M, Sestini S, Sabia F, Milanese G, Silva M, et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):395-405. <https://doi.org/10.1016/jannonc.2022.01.008>
 155. Sozzi G, Roz L, Conte D, Mariani L, Andriani F, Lo Vullo S, et al. Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(1):69-74. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1068OC>
 156. Rezola A, Pey J, Rubio Á, Planes FJ. In-Silico prediction of key metabolic differences between two non-small cell lung cancer subtypes. *PLoS One.* 2014;9(8):e103998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103998>
 157. Cohn AL, Seiden M, Kurtzman KN, Hubbell E, Gross S, Venn O, et al. The Circulating Cell-free Genome Atlas (CCGA) Study: Follow-up (F/U) on non-cancer participants with cancer-like cell-free DNA signals. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):5574-5574. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5574
 158. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [updated 2022 Aug 20; cited 2023 Jun 9]. The Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA) [NCT02889978]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02889978>
 159. McWilliams A, Tammemagi M, Mayo J, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening computed tomography. *N Engl J Med.* 2013;369(10):910-919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>



Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo

Karin Mueller Storrer¹ , Carolina de Souza Müller¹ ,
Maxwell Cássio de Albuquerque Pessoa¹ , Carlos Alberto de Castro Pereira² 

1. Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 22 março de 2023.

Aprovado: 22 novembro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

RESUMO

Doença pulmonar intersticial associada à doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) representa um grupo de distúrbios autoimunes sistêmicos caracterizados por disfunção de órgãos imunomediada. Esclerose sistêmica, artrite reumatoide, miosite inflamatória idiopática e síndrome de Sjögren são as DTC mais comuns que apresentam acometimento pulmonar, bem como pneumonia intersticial com achados autoimunes. A frequência de DPI-DTC varia de acordo com o tipo de DTC, mas a incidência total é de 15%, causando um impacto importante na morbidade e mortalidade. A decisão sobre qual paciente com DTC deve ser investigado para DPI não é clara para muitas DTC. Além disso, o espectro clínico pode variar desde achados assintomáticos em exames de imagem até insuficiência respiratória e morte. Parte significativa dos pacientes apresentará doença mais grave e progressiva, e, para esses pacientes, imunossupressão com corticosteroides e medicamentos citotóxicos são a base do tratamento farmacológico. Nesta revisão, resumimos a abordagem do diagnóstico e tratamento de DPI-DTC, destacando os recentes avanços na terapêutica para as diversas formas de DTC.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Doenças do colágeno; Escleroderma sistêmico; Artrite reumatoide; Miosite; Terapêutica.

INTRODUÇÃO

Um grupo de doenças autoimunes sistêmicas conhecidas como doenças do tecido conjuntivo (DTC) é definido comprometimento sistêmico imunomediado. Todas as DTC têm chance de evoluir para doença pulmonar intersticial (DPI), mas alguns indivíduos têm maior risco de desenvolvê-la, como aqueles com esclerose sistêmica (ES), artrite reumatoide (AR), miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), Síndrome de Sjögren (SS), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES).⁽¹⁾ Em alguns casos, um diagnóstico definitivo de DTC não é possível, apesar de alguns achados clínicos e laboratoriais sugestivos. Isso é chamado de pneumonia intersticial com achados autoimunes (PIAA). A principal hipótese para a patogênese da DPI-DTC é a de que a fibrose é precedida por um processo imunomediado que apresenta características distintas na ES, AR, MII e SS.⁽²⁾

Pacientes com DPI-DTC com CVF e/ou DL_{co} reduzidas e sinais de fibrose na TCAR apresentam pior prognóstico do que aqueles com DTC sem DPI. O conhecimento sobre DPI influencia as escolhas de tratamento e orienta a vigilância. No entanto, com exceção dos pacientes com ES, nos quais a TCAR deve ser realizada no momento do diagnóstico, não está bem estabelecido quais pacientes com DTC devem ser rastreados para DPI. Além disso, a TCAR pode auxiliar na determinação da extensão e gravidade da doença, pois a presença de bronquiectasias e faveolamento está associada a um maior risco de progressão.⁽³⁾ Outra decisão difícil é como os pacientes devem ser monitorados, em quais casos a DPI deve ser tratada e em quem a terapia deve ser descontinuada.

O manejo da DPI-DTC é o tema principal desta revisão. Portanto, o tratamento de comorbidades como hipertensão pulmonar, refluxo gastroesofágico, doenças das vias aéreas e a saúde óssea não serão abordadas.

DPI ASSOCIADA À ES

A ES é caracterizada por autoimunidade, vasculopatia e fibrose e pode estar associada a uma alta taxa de mortalidade.⁽⁴⁾ A DPI é uma característica comum da doença e, juntamente com a hipertensão pulmonar, representa a principal causa de morte. Assim, aconselha-se a avaliação de DPI como parte da avaliação inicial e do acompanhamento de pacientes com ES.⁽⁵⁾ Todo paciente deve passar por exame físico relacionado a DPI com atenção especial à presença de estertores, pois este é um marcador de fibrose e, conseqüentemente, de gravidade da doença. O rastreamento deve ser feito com TCAR, medição da CVF e, quando disponível, determinação da DL_{co} para todos os pacientes com ES, no momento basal. Pneumonia intersticial não específica (PINE) e pneumonia intersticial usual (PIU) são os padrões de DPI mais comuns associados à ES, sendo que sua prevalência estimada varia de 30-40% em casos clinicamente relevantes até 80% em apresentações assintomáticas. Para o acompanhamento longitudinal, nos primeiros 3-5 anos após o diagnóstico da doença, testes de função pulmonar (TFP) devem ser realizados a cada 3-6 meses. A TCAR deve ser realizada a cada 12-24 meses, dependendo do risco de progressão da doença. Fatores de risco, como CVF e DL_{co} reduzidos, doença extensa na TCAR, ou presença de anti-Scl-70,

Endereço para correspondência:

Karin Mueller Storrer. Rua General Carneiro, 181, CEP 80060-900, Curitiba, PR, Brasil.

Tel.: 55 41 3360-1800. Email: kstorrer@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

indicam maior frequência de realização da TCAR (a cada 12 meses). No entanto, um novo início de sintomas ou alterações nos TFP requerem avaliação cuidadosa (Figura 1).⁽⁶⁻⁸⁾

A probabilidade de progressão da doença, o grau de doença extrapulmonar e o risco de o paciente desenvolver doença grave devem ser levados em consideração na decisão de iniciar ou não o tratamento.⁽⁷⁾ Além disso, é importante avaliar os fatores de risco para progressão da doença, como etnia afro-americana, idade avançada no início da doença, sexo masculino, curta duração da doença e presença de anti-Scl-70 ou RNA polimerase III. Portanto, pacientes com doença subclínica — paciente assintomático, com extensão mínima a leve de DPI na TCAR, com função pulmonar normal e sem fatores de risco para DPI — poderiam ser monitorados de alguma forma. No entanto, pacientes com DPI clínica ou subclínica ou que apresentam alto risco de progressão da doença devem iniciar terapia farmacológica.

O tratamento da ES é desafiador em virtude das manifestações heterogêneas da doença, e a preferência é por terapias que possam atingir mais de um órgão comprometido. No entanto, a ES é a DPI-DTC com as evidências científicas mais robustas. O tratamento inclui o uso de imunossupressores e antifibróticos (Figura 2).

Dado o maior risco de crise renal relacionada à esclerodermia, os corticosteroides devem ser prescritos com cautela em pacientes com ES.⁽⁹⁾

A ciclofosfamida modula as células T reguladoras, diminuindo a secreção de IFN- γ e IL-12. Tashkin et al.,⁽¹⁰⁾ com base no *Scleroderma Lung Study* (SLS) I, constataram que a ciclofosfamida estava associada a

melhoras em termos de CVF em % dos valores previstos (CVF%) após 12 meses de ciclofosfamida oral (2 mg/kg por dia) em relação ao placebo e que o benefício se manteve por 24 meses. No entanto, os eventos adversos foram mais comuns no grupo ciclofosfamida.

O micofenolato prejudica a proliferação tanto de células T quanto de células B. No SLS II, o uso do micofenolato por 24 meses (1.500 mg duas vezes ao dia) foi comparado com 12 meses de ciclofosfamida oral (2 mg/kg por dia).⁽¹¹⁾ No que diz respeito aos desfechos de eficácia, não houve diferença perceptível entre os tratamentos; no entanto, o micofenolato apresentou menor toxicidade. Assim, o micofenolato emergiu como terapia de primeira linha para a DPI-ES.⁽¹²⁾ Em caso de intolerância ao micofenolato, pulsos intravenosos de ciclofosfamida podem ser utilizados na dose de 750 mg/m² por mês.

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor de IL-6. Ensaios de fase 2 e 3 com o tocilizumabe versus placebo para ES cutânea difusa precoce não mostraram diferença significativa no desfecho primário, fibrose cutânea.^(13,14) O desfecho secundário (alterações em relação à CVF% basal) no ensaio de fase 3 revelou uma diferença significativa em 48 semanas, em favor do tocilizumabe.⁽¹⁴⁾ Uma análise *post hoc* revelou que pacientes com fibrose (65%) apresentaram estabilização da CVF%.⁽¹⁵⁾ Embora não haja ensaios comparando o tocilizumabe com o micofenolato ou a ciclofosfamida, esse achado sugere que o tocilizumabe pode ser uma opção para indivíduos com DPI associada à ES cutânea precoce e altos níveis de proteína C reativa.

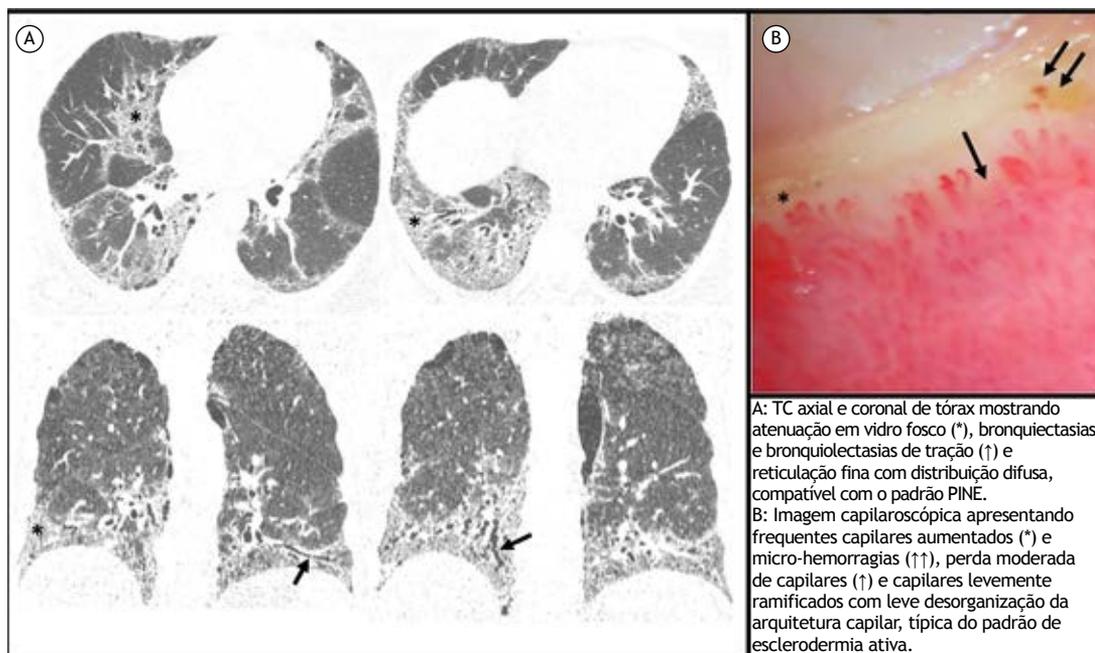


Figura 1. Imagens de TCAR (em A) e características capilaroscópicas (em B) em paciente com esclerose sistêmica. PINE: pneumonia intersticial não específica.

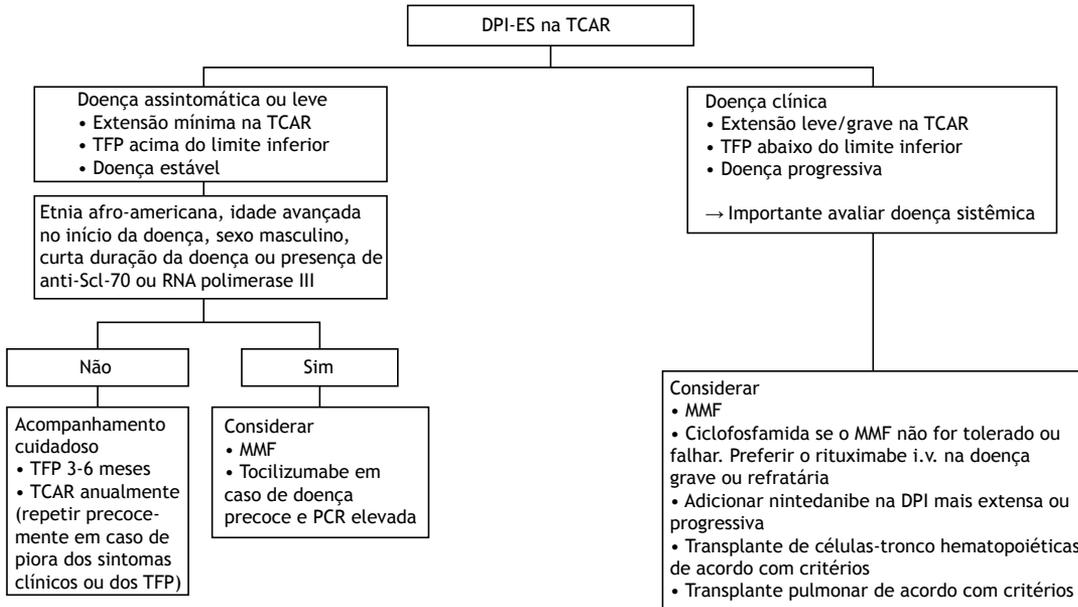


Figura 2. Algoritmo de tratamento para doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) baseado em evidências e na opinião de especialistas. TFP: teste de função pulmonar; MMF: micofenolato; e PCR: proteína C reativa. Modificado de Roofeh et al.⁽⁷⁾

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que causa depleção de células B periféricas. Um ensaio clínico randomizado (ECR) com o rituximabe (375 mg/m² uma vez por semana) versus placebo por quatro semanas levou a uma melhora significativa da fibrose cutânea,⁽¹⁶⁾ mas 89% dos pacientes apresentavam DPI, e houve um efeito favorável na CVF% aos seis meses.⁽¹⁷⁾ Um ECR de fase 2 do rituximabe (denominado RECITAL) utilizou 1.000 g no 1º e 15º dias versus um pulso mensal de ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m², em pacientes com DPI-DTC grave ou progressiva e mostrou que a CVF% melhorou em relação ao valor basal em ambos os braços após quatro meses, mas o rituximabe causou menos eventos adversos.⁽¹⁸⁾ O estudo incluiu 38% de pacientes com ES.⁽¹⁸⁾ Indivíduos com doença multissistêmica refratária são difíceis de tratar e dependem muito do discernimento dos especialistas. Se o micofenolato falhar, uma opção é substituí-lo por ciclofosfamida⁽¹⁹⁾ ou rituximabe.⁽²⁰⁾

O nintedanibe é um medicamento antifibrótico que bloqueia os receptores tirosina-quinase (receptores PDGF e VEGF). Um ECR (SENSCIS) em pacientes com DPI-ES comparou nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com placebo em pacientes com fibrose acometendo pelo menos 10% dos pulmões e mostrou que o braço nintedanibe apresentou uma taxa mais lenta de declínio da CVF ao longo de 52 semanas.⁽²¹⁾ Antes da inclusão, 48% dos pacientes estavam tomando uma dose estável de micofenolato, e os pacientes designados para receber micofenolato + nintedanibe apresentaram o declínio mais lento da função pulmonar. No entanto, é importante notar que os pacientes desse ECR foram randomizados para nintedanibe, mas não para micofenolato. Os pacientes que apresentavam ES precoce, marcadores inflamatórios elevados ou fibrose

cutânea extensa apresentaram declínio mais rápido da CVF, e o nintedanibe teve um efeito numericamente maior nesses pacientes.⁽²²⁾ O nintedanibe também foi estudado em pacientes com fibrose pulmonar progressiva no ECR denominado INBUILD.⁽²³⁾ Quase um quarto dos pacientes apresentava DPI-DTC (em geral ES e AR). Embora o estudo não tivesse poder para demonstrar a eficácia do subgrupo, ele mostrou uma redução global na progressão da DPI. O nintedanibe normalmente não é utilizado como terapia de primeira linha, pois não foi demonstrada melhora da função pulmonar em nenhum estudo.

A pirfenidona também é um antifibrótico cuja farmacodinâmica exata ainda é desconhecida. Foi confirmado que inibe a expressão de TGF-β e a produção de PDGF, além de ter efeito anti-inflamatório. Um ensaio de fase 2 em pacientes com DPI-ES (LOTUSS) avaliou a pirfenidona com doses incrementais em 2 ou de 4 semanas até 2.403 mg/dia por 16 semanas.⁽²⁴⁾ O SLS III é um ECR que comparou a combinação de micofenolato e pirfenidona, micofenolato isoladamente e placebo.⁽²⁵⁾ O recrutamento foi interrompido prematuramente devido à COVID-19, sendo que apenas um terço do tamanho amostral calculado foi incluído. Não houve diferença na adição de pirfenidona ao esquema com micofenolato em um período de 18 meses, e ambos os grupos apresentaram melhora da CVF% em comparação com placebo, embora a combinação de micofenolato e pirfenidona tenha apresentado melhora mais rápida ao longo de 6 meses e mostrado tendência de menos áreas de fibrose na TCAR.

Segundo uma diretriz recente da *American Thoracic Society* (ATS),⁽²⁶⁾ as evidências para o tratamento da DPI-ES são fortes para o micofenolato e condicionais para ciclofosfamida, tocilizumabe, rituximabe, nintedanibe

e micofenolato + nintedanibe. A recomendação do uso da pirfenidona requer mais pesquisas, e o uso de corticosteroides deve ser feito com cautela, com doses não superiores a 15 mg/dia.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas emergiu como uma terapia capaz de proporcionar maior melhora na DPI e na doença de pele. No entanto, em virtude do seu elevado potencial para efeitos adversos com risco de vida, é geralmente uma terapia de segunda linha em pacientes com ES difusa precoce e uma abordagem de primeira linha após falha. Três ensaios apresentaram melhora da sobrevida, da fibrose cutânea, da CVF e da qualidade de vida em comparação com a terapia com ciclofosfamida.⁽⁶⁾

DPI ASSOCIADA À AR

A AR é uma doença inflamatória crônica que afeta mais mulheres do que homens e atinge seu pico na sexta década de vida. A DPI é uma das complicações mais comuns e graves da AR, sendo responsável por 10-20% das mortes (a segunda principal causa).

A prevalência estimada de DPI-AR clinicamente significativa está entre 10% e 30%, e, diferentemente de outras DPI-DTC, PIU é o padrão mais comum (Figura 3).^(8,27) Como os pacientes não PIU respondem melhor à terapia anti-inflamatória e imunossupressora, a identificação do padrão pode ter implicações terapêuticas. As recomendações para avaliação inicial e acompanhamento de pacientes com AR são menos claras do que aquelas para ES, mas a possibilidade de DPI deve ser considerada com base em sua incidência e prevalência. Para o rastreamento inicial, os pacientes que apresentam sintomas ou estertores em velcro na ausculta respiratória devem ser submetidos a TCAR e TFP (CVF e DL_{CO}). Quando não há sintomas e a ausculta é normal, a opção pelo rastreamento deve ser individualizada com base em variáveis de risco como sexo masculino, idade avançada, início tardio da doença, duração da doença, história de tabagismo,

níveis elevados de fator reumatoide e/ou proteína anticitrulinada e atividade de doença.^(27,28) Há algumas evidências de que achados de radiografia de tórax, espirometria e oximetria de pulso podem identificar acometimento pulmonar em pacientes assintomáticos respiratórios com AR.⁽²⁹⁾

A atividade da doença deve ser monitorada com avaliação clínica, TFP e testes de caminhada de seis minutos a cada 3-6 meses e com TCAR a cada 12-24 meses, ou se houver suspeita de deterioração funcional, de ajustes no tratamento ou de outras complicações respiratórias.^(6,28) O curso da DPI-AR é variado. Após o diagnóstico, alguns indivíduos apresentam resultados de função pulmonar estáveis ou até melhores, enquanto outros apresentam deterioração da função pulmonar que é normalmente moderada, mas pode ocasionalmente ser súbita.⁽³⁰⁾

Geralmente, metade dos pacientes com DPI-AR terá DPI estável ou de progressão lenta; portanto, fatores de risco para progressão, como padrão PIU, aumento dos níveis de proteína anticitrulinada, grau de piora dos TFP em relação aos valores basais e alterações fibróticas significativas na TCAR, devem ser monitorados. Alguns estudos, no entanto, mostraram que, após controle para idade, tabagismo e TFP, o padrão PIU não é um preditor independente de mortalidade.⁽³¹⁾

O tratamento da DPI-AR é complexo por diversos motivos. Em primeiro lugar, há poucos estudos controlados sobre a DPI-AR. Em segundo lugar, tanto os *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença) convencionais como os biológicos têm sido associados à toxicidade pulmonar. Em terceiro lugar, não há evidências de que o tratamento da AR reduza o acometimento pulmonar, e os medicamentos imunossupressores comumente utilizados para tratar DPI nem sempre controlam a doença articular. Isso significa que tratar DPI secundária à AR não é o mesmo que tratar AR em um paciente que também apresenta DPI. Geralmente é necessária monitoração cuidadosa

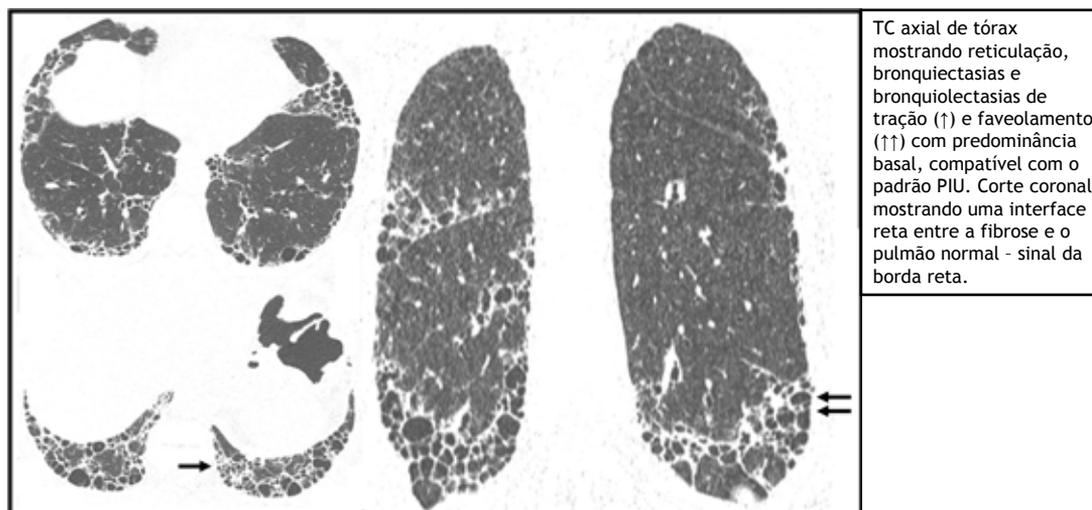


Figura 3. Características da TCAR em paciente com artrite reumatoide. PIU: pneumonia intersticial usual.

no paciente assintomático com DPI não progressiva (Figura 4).

O metotrexato é um importante DMARD convencional para o tratamento da AR. A toxicidade pulmonar do metotrexato é rara e, quando presente, é subaguda, apresenta-se como pneumonite de hipersensibilidade, geralmente ocorrendo durante o primeiro ano de tratamento, e é dose-dependente. No entanto, um conjunto crescente de evidências revelou que o metotrexato está negativamente relacionado à ocorrência de DPI-AR e não parece aumentar o risco de DPI.⁽³²⁾ Assim, em indivíduos com DPI, aconselha-se uma avaliação personalizada para o uso do metotrexato.

Os corticosteroides isoladamente ou em combinação com DMARDs convencionais ou medicamentos imunossupressores são geralmente utilizados no tratamento da DPI-AR. No entanto, um estudo britânico constatou que pacientes com DPI-AR apresentaram maior taxa de mortalidade quando em uso de corticoterapia prolongada em virtude do aumento da incidência de infecção.⁽³³⁾ É importante notar que faltam evidências de estudos controlados, sendo as recomendações extrapoladas de coortes de fibrose pulmonar idiopática ou outras DPI-DTC.

O micofenolato e a ciclofosfamida também são opções para o tratamento de primeira linha da DPI-AR, embora não haja grandes ECR. O micofenolato (2.000-3.000 mg/dia) foi associado à melhora dos sintomas e dos TFP em coortes de DPI-DTC que incluíram pacientes com DPI-AR.⁽³⁴⁾ Em pacientes com padrão não PIU, houve melhora da CVF% e da DL_{co}%, e, em casos com padrão PIU, houve estabilização.⁽³⁵⁾ A ciclofosfamida é utilizada na prática clínica, especialmente em casos de rápida progressão da DPI, mas com dados de eficácia limitados.⁽³⁶⁾ O micofenolato é considerado a principal alternativa à ciclofosfamida em virtude da menor taxa de efeitos colaterais e possível melhor sobrevida.⁽³⁷⁾ Como a ciclofosfamida e o micofenolato normalmente não controlam doenças articulares, são frequentemente utilizados com outros imunossupressores.⁽³⁸⁾

As opções de tratamento com outros DMARDs, como DMARDs biológicos ou DMARDs sintéticos direcionados, exigem a distinção entre tratar AR em um paciente que

também tem DPI e tratar um paciente com DPI-AR. Além disso, a maioria dos estudos não possuía um grupo controle e excluiu pacientes com DPI ativa. Assim, as conclusões sobre esses tratamentos são em grande parte subjetivas e baseadas em opiniões.

Todos os agentes anti-TNF- α já foram associados à toxicidade pulmonar, com prevalência de 0,5-3,0%.⁽³⁹⁾ Ela geralmente ocorre nos primeiros seis meses após o início do tratamento, geralmente é grave e apresenta altas taxas de mortalidade. Idade, DPI pré-existente e uso concomitante de metotrexato ou leflunomida são todos fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação.⁽³⁸⁾ Investigações experimentais sugerem que o anti-TNF- α pode ter ações pró-fibróticas e antifibróticas. Portanto, um desequilíbrio entre esses dois papéis pode desencadear ou estabilizar a DPI.⁽⁴⁰⁾ Em pacientes com AR que estão em uso de anti-TNF- α e apresentam DPI estável, não há evidências conclusivas sobre a suspensão do medicamento.

O tratamento com tocilizumabe (8 mg/kg i.v. a cada 4 semanas ou 162 mg s.c. semanalmente) em pacientes com DPI-AR tem dados publicados conflitantes, pois pode estar associado tanto ao desenvolvimento de DPI e agravamento de DPI pré-existente⁽⁴¹⁾ quanto à melhora e estabilização da função pulmonar.⁽⁴²⁾ Além disso, há evidências de que o agravamento da DPI pode estar mais relacionado à atividade da doença AR do que à toxicidade medicamentosa.⁽⁴³⁾

O abatacepte está emergindo como uma alternativa mais segura para pacientes com DPI-AR que necessitam de terapia biológica.⁽⁴⁴⁾ No entanto, em uma análise de coorte retrospectiva, não houve diferença no risco de complicações relacionadas à DPI com o uso de abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe em comparação com a terapia anti-TNF- α .⁽⁴⁵⁾

O rituximabe também é o DMARD biológico de preferência no tratamento da atividade articular da AR na presença de DPI-AR por sua eficácia articular e pulmonar,⁽⁴⁶⁾ com baixa incidência de novos casos de DPI (0,4%), o que provavelmente está associado à atividade da doença e não à toxicidade medicamentosa.⁽⁴⁷⁾ Além disso, há evidências de estabilização da DPI na DPI-AR progressiva.^(48,49) Algumas evidências sugerem

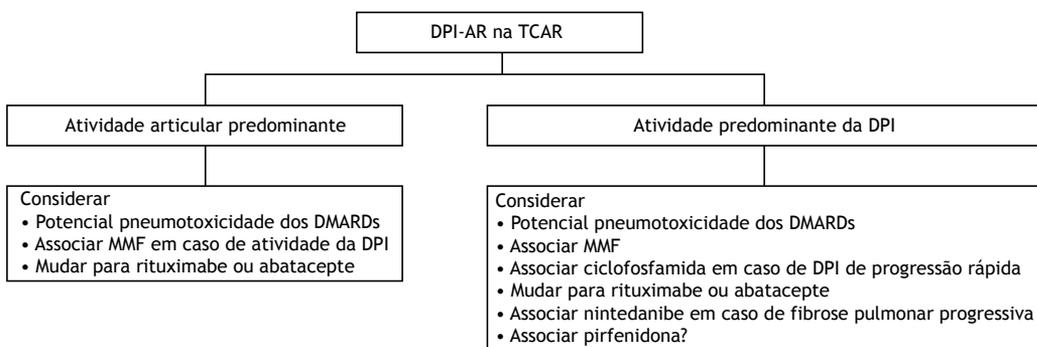


Figura 4. Algoritmo de tratamento para doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide (DPI-AR) baseado em evidências e na opinião de especialistas. DMARDs: *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença); e MMF: micofenolato.

que o tratamento prolongado com rituximabe aumenta o risco de infecções respiratórias ou urinárias como resultado do desenvolvimento do efeito colateral de hipogamaglobulinemia.⁽⁵⁰⁾

Pacientes tratados com tofacitinibe (um inibidor da Janus quinase), em comparação com aqueles tratados com adalimumabe, apresentaram menor incidência de DPI segundo um estudo retrospectivo com uma grande coorte de pacientes com AR, um achado que indica que o tofacitinibe pode ter um bom perfil de segurança.^(30,39)

Foi demonstrado em um ECR que antifibróticos como o nintedanibe retardam a progressão da DPI-AR fibrótica com fenótipo progressivo.⁽²³⁾ Nesse ECR, fibrose pulmonar progressiva (FPP) foi definida pela presença de pelo menos um dos quatro seguintes critérios nos últimos 24 meses: declínio relativo de pelo menos 10% na CVF%; declínio relativo de pelo menos 5% na CVF% e piora dos sintomas respiratórios; aumento da fibrose na TCAR; ou piora dos sintomas respiratórios e aumento da fibrose na TCAR. Quanto à pirfenidona, um ECR de fase 2 comparando a eficácia da pirfenidona oral (2.403 mg/dia) com a do placebo em pacientes com DPI-AR foi encerrado precocemente em virtude do recrutamento lento secundário à COVID-19.⁽⁵¹⁾ Embora o objetivo primário não tenha sido alcançado, os resultados sugerem que o grupo pirfenidona apresentou uma taxa mais lenta de declínio da CVF. Um estudo de coorte prospectivo, controlado e unicêntrico envolvendo pacientes com DPI-DTC (pacientes com DPI-AR, 17%) comparou o uso de pirfenidona com um grupo controle e constatou melhora da DL_{CO} no grupo DPI-AR pirfenidona.⁽⁵²⁾ Recentemente, uma diretriz oficial de prática clínica da *ATS/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*⁽⁵³⁾ definiu o conceito de FPP com algumas diferenças em comparação com um ECR anterior sobre o tema.⁽²³⁾ O comitê sugeriu o uso do nintedanibe para o tratamento da FPP, mas não da pirfenidona, sugerindo mais pesquisas sobre este medicamento.

Intervenções não farmacológicas importantes incluem cessação do tabagismo, reabilitação respiratória, imunização e oxigenoterapia de longa duração, quando indicada.

MII

Lesão muscular imunomediada caracteriza um grupo de doenças conhecidas como miosites inflamatórias idiopáticas. Há muitas doenças que afetam adultos, como dermatomiosite, polimiosite e síndrome antissintetase (SA). A patogênese e apresentação clínica de cada condição variam, particularmente em termos da presença ou ausência de sintomas extramusculares, como envolvimento cutâneo e pulmonar.

Novos critérios de classificação foram validados em 2017 pela *European League Against Rheumatism* e pelo *American College of Rheumatology (ACR)*.⁽⁵⁴⁾ Esses critérios classificaram os pacientes como portadores de

doença “definida”, “provável” ou “possível”. A presença de autoanticorpos pôde ser identificada em mais de 50% dos pacientes, e eles podem ser divididos em autoanticorpos associados à miosite anti-Ro52, anti-RNP, anti-Ku, anti-Pm Scl e autoanticorpos específicos da miosite anti-tRNA, anti-MDA5, anti-Mi2, anti-SRP, anti-TIF1g e anti-NXP2. Além disso, anticorpos ligados ao citoplasma são frequentemente observados na triagem de anticorpos antinucleares. A SA é caracterizada por mãos de mecânico, fenômeno de Raynaud e presença de anticorpos anti-aminoacil tRNA sintetase (ARS). Esses casos geralmente são amiopáticos.

Com prevalência entre 17% e 36%, a DPI é o acometimento extrapulmonar mais comum na MII e a principal causa de morte. Pacientes com SA apresentam maior risco de DPI, e ela pode preceder os sintomas musculares em até 20% dos casos.⁽⁵⁵⁾ A exata distribuição dos padrões radiológicos de DPI estratificados segundo diferentes autoanticorpos específicos para miosite permanece incerta, mas a TCAR pode apresentar padrão de pneumonia em organização, padrão PINE ou sobreposição desses dois padrões, especialmente em pacientes com anticorpos anti-ARS e anti-MDA5 (Figura 5). O padrão PIU é menos comum e pode ter melhor prognóstico do que em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. A PIU associada a DTC está mais intimamente associada a sinais como o sinal da borda reta, faveolamento exuberante e o sinal do lobo superior anterior.⁽⁵⁶⁾ A DPI fibrótica associa-se a um pior prognóstico.

Não há diretrizes estabelecidas para o tratamento da DPI-MII; os tratamentos variam amplamente e são frequentemente baseados em estudos de caso ou avaliações retrospectivas. Uma importante diferenciação deve ser feita entre a DPI crônica, na qual serão necessários corticosteroides em baixas doses associados ou não a terapia imunossupressora, e a DPI de progressão rápida, que muitas vezes requer uma combinação mais agressiva de medicamentos imunossupressores (Figura 6).

Os corticosteroides são a base da terapia da DPI-MII e são normalmente utilizados como estratégia de primeira linha. Pacientes estáveis devem receber 0,5-1,0 mg/kg por dia de prednisona ou equivalente durante 4 a 8 semanas, com posterior redução gradual ao longo de meses.⁽⁵⁷⁾ Os níveis de enzimas musculares podem servir como orientação para a redução gradual (quando inicialmente elevados). Uma meta-análise mostrou taxas de melhora com o uso isolado de corticosteroides em 89% dos casos.⁽⁵⁷⁾ Para doença de progressão rápida e grave, pulsos de 1.000 mg de metilprednisolona podem ser utilizados por 3 dias. Os dados sugerem que, nesses casos, os corticosteroides isoladamente devem apresentar taxas de resposta de 50% e a terapia imunossupressora deve ser combinada antecipadamente.^(55,57) Medicamentos imunossupressores adicionais (agentes poupadores de esteroides) podem ser utilizados em pacientes que não respondem ou não toleram a redução gradual dos corticosteroides.

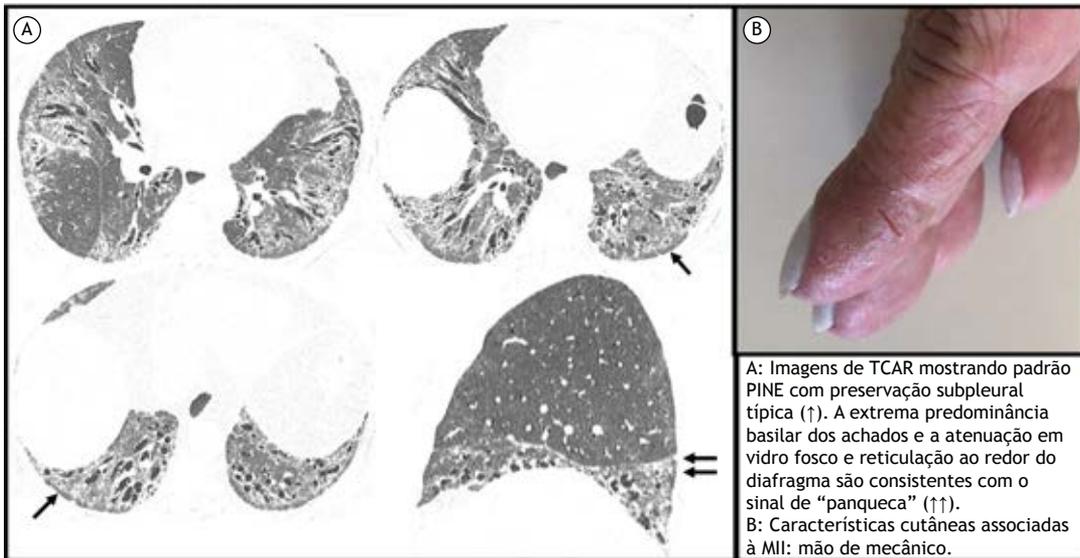


Figura 5. Imagens de TCAR (em A) e características cutâneas (em B) na miopatia inflamatória idiopática (MII). PINE: pneumonia intersticial não específica.

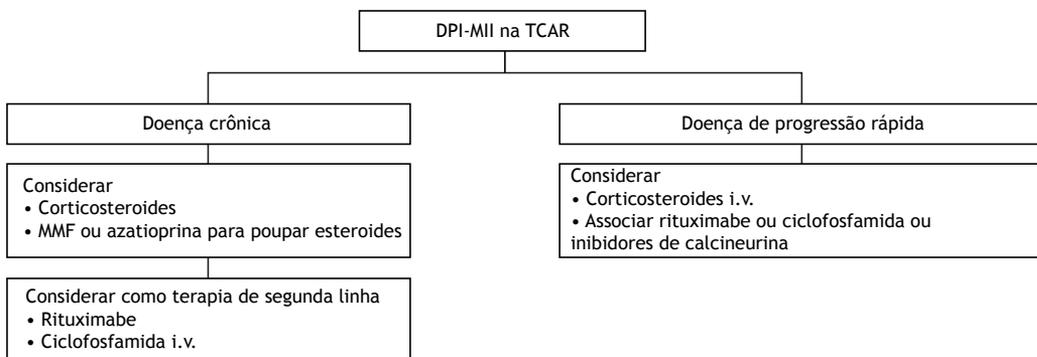


Figura 6. Algoritmo de tratamento para doença pulmonar intersticial associada à miose inflamatória idiopática (DPI-MII) baseado em evidências e na opinião de especialistas. MMF: micofenolato. Modificado de Barba et al.⁽⁵⁷⁾ e Morisset et al.⁽⁵⁹⁾

Os inibidores de calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus) atuam inibindo a ativação de células T CD4 mediada pela IL-2. A ciclosporina pode ser utilizada na dose de 4 mg/kg por dia, mantendo-se os níveis plasmáticos entre 300 e 350 ng/mL, com taxas de melhora de 75%.⁽⁵⁷⁾ O tacrolimus também é uma opção.⁽⁵⁸⁾

A azatioprina é um análogo da purina que também bloqueia a proliferação de células T e B. Há relativamente poucos estudos retrospectivos que relatam segurança em cerca de dois terços dos casos de DPI, com dosagens típicas de 2-3 mg/kg por dia, mostrando um bom perfil de segurança.⁽⁵⁵⁾ No entanto, é difícil avaliar a resposta, pois muitos estudos tiveram diferentes diagnósticos de MII (que sobrepuseram MII/ES e SA) e raramente descreveram os critérios de resposta.⁽⁵⁹⁾

O micofenolato na dose de 2.000-3.000 mg/kg por dia é comumente utilizado no tratamento da DPI-MII, e vários estudos demonstraram que ele pode estabilizar ou melhorar os resultados dos TFP enquanto reduz as doses diárias de esteroides.^(33,60) Um estudo sugere uma eficácia de aproximadamente 80% no tratamento da DPI-MII com um bom perfil de segurança.⁽⁵⁵⁾

O uso da ciclofosfamida é geralmente limitado às formas mais agressivas de DPI-MII, favorecendo a administração i.v., e demonstrou melhorar tanto a força muscular quanto a CVF e a DL_{CO}.⁽⁶¹⁾ Ela também tem sido utilizada com a ciclosporina A e um corticosteroide em casos de doença de progressão rápida ou quando há falha do tratamento inicial. Um ECR de fase 2 comparando o uso de ciclofosfamida e o de rituximabe em pacientes com DPI-DTC, dos quais 45% tinham MII, mostrou que ambos os braços apresentaram aumento da CVF sem superioridade do rituximabe.⁽¹⁸⁾ No entanto, o braço rituximabe apresentou menos eventos adversos.

Foi demonstrado em vários estudos retrospectivos que rituximabe 1.000 mg no 1º e 15º dias melhora a DPI-MII.⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ Pacientes com DPI-MII (particularmente SA) parecem responder melhor do que pacientes com outras DPI-DTC.⁽⁶⁵⁾ O rituximabe também é o medicamento de escolha em casos de DPI-MII refratária. A imunoglobulina intravenosa (mais comumente utilizada para doenças musculares ativas) e o tofacitinibe (um inibidor da Janus quinase) também são descritos como potenciais tratamentos.⁽⁶⁶⁾

OUTRAS DTC

Comentamos aqui algumas informações sobre tratamento para DPI-DTC com dados mais escassos. Além disso, pacientes com LES parecem ter DPI com menor frequência e doença menos grave em comparação com pacientes com outras DTC. Portanto, não abordaremos o LES.

SS

A segunda doença multissistêmica mais prevalente depois da AR é a SS. É mais comum em mulheres e é caracterizada por inflamação linfocítica das glândulas exócrinas que causa olhos e boca secos. Grande parte dos pacientes assintomáticos apresentará alterações pulmonares nos exames de imagem, e 10% a 20% dos pacientes apresentarão acometimento pulmonar significativo.⁽⁶⁷⁾

A prevalência parece aumentar com o tempo. Portanto, o ACR publicou uma diretriz de consenso para SS em 2021.⁽⁶⁸⁾ A radiografia de tórax inicial é recomendada para pacientes assintomáticos, e TFP iniciais estão sendo considerados. Para pacientes sintomáticos, recomendam-se TCAR e TFP completo.⁽⁶⁸⁾ Bronquiolite e bronquiectasias são as manifestações pulmonares mais comuns, mas, quando presentes, a DPI se manifestará como PINE, PIU e/ou pneumonia intersticial linfocítica. Pacientes com SS apresentam maior risco de linfoma e de amiloidose. Com exceção da DPI com padrão PIU, grande parte das DPI na SS tendem a ter um curso indolente.⁽⁶⁸⁾

Corticosteroides (0,5-1,0 mg/kg por dia) são geralmente prescritos e são frequentemente combinados com medicamentos imunossupressores como o micofenolato e a azatioprina.^(70,71) A diretriz do ACR recomenda terapia de segunda linha com rituximabe, ciclosporina ou tacrolimus em casos de DPI moderada a grave em pacientes com falha ou intolerância ao micofenolato.⁽⁶⁸⁾ O nintedanibe, isoladamente ou em combinação com imunomoduladores, deve ser considerado como terapia de segunda linha quando a DPI fibrótica evolui para FPP.⁽²³⁾ Pacientes com doença de progressão rápida devem utilizar corticosteroides intravenosos com ou sem a adição de ciclofosfamida ou rituximabe.^(18,55)

PIAA

Muitos pacientes com DPI apresentam características clínicas e/ou laboratoriais que sugerem autoimunidade subjacente, mas não apresentam uma DTC que possa ser distinguida. Para classificar esses pacientes, a Força-Tarefa sobre Formas Indiferenciadas de DPI-DTC da ERS/ATS defendeu o uso do nome "PIAA", que é uma combinação de três domínios.⁽⁷²⁾ Um domínio clínico que consiste em características extratorácicas; um domínio sorológico de anticorpos específicos; e um domínio morfológico que consiste em padrões específicos de TCAR, características histológicas e características multicompartmentais. Esses critérios foram revisados recentemente, oferecendo insights para futuros direcionamentos com esses pacientes.⁽⁷³⁾

Os achados mais prevalentes nas populações com PIAA avaliadas por vários centros em todo o mundo incluíram sexo feminino, fenômeno de Raynaud, positividade para anticorpos antinucleares e PINE.⁽⁷⁴⁾ Os preditores de mortalidade foram idade e DL_{CO}. Quando se analisou o padrão tomográfico, a presença de faveolamento foi preditora de pior sobrevida.⁽⁷⁵⁾ Além disso, uma meta-análise revelou que autoanticorpos altamente específicos para determinadas DTC (domínios sorológicos) são menos significativos no prognóstico da PIAA em comparação com padrões radiopatológicos.⁽⁷⁶⁾

Ainda há muitas dúvidas em relação ao tratamento da PIAA. Segundo a maioria dos estudos, indivíduos com PIAA não PIU apresentam uma taxa de sobrevida comparável à de indivíduos com DPI-DTC, e a maioria dos especialistas em DPI provavelmente os trataria de forma semelhante. No entanto, parte dos pacientes com PIAA demonstrou estabilidade em longo prazo sem tratamento. Portanto, pacientes com PIAA podem ser acompanhados sem terapia medicamentosa ou ser tratados com imunomodulação com glicocorticoides e/ou imunossupressores, incluindo micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e, ocasionalmente, rituximabe. No entanto, PIAA + PIU resultaria no uso mais cauteloso da imunossupressão e na avaliação precoce do tratamento antifibrótico, particularmente quando FPP é definida.⁽⁷⁷⁾

Pacientes que atendiam a critérios de PIAA foram incluídos em um ensaio de fase 2 com pirfenidona 2.403 mg/dia versus placebo para DPI não classificável.⁽⁷⁸⁾ Houve 12% de pacientes com PIAA no braço pirfenidona versus 14% no braço placebo, e, em 5% de ambos os grupos, o micofenolato foi utilizado concomitantemente. Embora os resultados dos principais desfechos secundários sustentem a hipótese de que o tratamento com pirfenidona retarda a progressão da doença, o estudo⁽⁷⁸⁾ tem algumas limitações, pois houve algumas questões metodológicas no desfecho primário e no desfecho secundário; os pacientes com PIAA não apresentaram diferença estatística na alteração da CVF. Quanto ao nintedanibe, um total de 114 pacientes (17%) em um ECR⁽²³⁾ apresentava DPI não classificável; não está claro quantos deles atendiam a critérios de PIAA.

Atualmente, as decisões referentes ao tratamento precisam ser tomadas em um contexto multidisciplinar e com base em uma avaliação minuciosa da relação benefício/risco para cada paciente individual.

DMTC

DMTC descreve um grupo de doenças autoimunes sistêmicas que compartilham características com uma ou mais doenças autoimunes sistêmicas. Essas doenças incluem AR, ES, MII e LES. Acredita-se que os anticorpos contra o autoantígeno da ribonucleoproteína nuclear sejam a assinatura sorológica da condição. O acometimento pulmonar é uma característica proeminente da DMTC; no entanto, a maioria dos pacientes permanece assintomática.

O tratamento da DPI associada a DMTC é geralmente administrado com base na característica predominante das doenças sobrepostas que apresenta evidências mais fortes. Corticosteroides, micofenolato, azatioprina e rituximabe são possíveis opções para esses pacientes.^(2,79)

ESTRATÉGIAS ADICIONAIS DE MANEJO NA DPI-DTC

Uma estratégia multidisciplinar deve ser utilizada no tratamento de pacientes com DPI-DTC. É crucial proporcionar assistência na cessação do tabagismo e na reabilitação pulmonar, pois essas medidas podem melhorar a qualidade de vida. Embora não tenha sido formalmente estudada na DPI-DTC, a reabilitação cardiopulmonar é útil tanto para o componente DPI quanto para possíveis componentes extratorácicos. O uso de suplementação de oxigênio deve ser avaliado para garantir que a hipóxia não esteja presente em repouso, durante o exercício ou durante o sono.

Deve-se oferecer vacinação contra influenza, pneumococos, COVID-19, coqueluche e herpes zoster. Além disso, deve-se considerar profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, especialmente se forem utilizados > 20 mg/dia de prednisona ou equivalente ou se uma dose menor estiver associada a um medicamento imunossupressor. Recomenda-se avaliação para tuberculose latente e outras doenças infecciosas (hepatite B e C, HIV).⁽⁸⁰⁾ Transplante pulmonar e avaliação para cuidados paliativos devem ser considerados quando houver progressão das doenças apesar do tratamento (Figura 7).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DPI influencia a mortalidade e morbidade de pacientes com DTC. Portanto, um manejo eficaz é essencial para melhorar a sobrevida. O rastreamento

Terapias adicionais
Cessação do tabagismo
Reabilitação pulmonar
Vacinação
Profilaxia para <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Suplementação de oxigênio
Avaliação para tuberculose latente e outras doenças infecciosas
Avaliação para transplante pulmonar
Avaliação para cuidados paliativos

Figura 7. Terapias adicionais sugeridas para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo.

e tratamento de pacientes com DPI-DTC, com exceção da DPI-ES, não são, no entanto, apoiados por dados sólidos. Os imunossupressores são normalmente o principal tratamento para DPI-DTC, embora haja falta de dados que apoiem a eficácia ou segurança de todos os medicamentos prescritos atualmente.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

KMS: contribuições substanciais para a concepção/desenho do estudo e a coleta, análise e interpretação dos dados. CSM e MCAP: coleta, análise e interpretação dos dados. KMS e CACP: redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante. Todos os autores concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho no sentido de garantir que questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam investigadas e resolvidas adequadamente. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders [published correction appears in Lancet. 2012 Sep 29;380(9848):1148]. Lancet. 2012;380(9842):689-698. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61079-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61079-4)
- Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(1):69-82. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1411190>
- Hunninghake GM, Goldin JG, Kadoch MA, Kropski JA, Rosas IO, Wells AU, et al. Detection and Early Referral of Patients With Interstitial Lung Abnormalities: An Expert Survey Initiative. Chest. 2022;161(2):470-482. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.035>
- Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2018;4(Suppl 1):e000782. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000782>
- Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol. 2020;2(2):e71-e83. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30144-4)
- Kawano-Dourado L, Lee JS. Management of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. Clin Chest Med. 2021;42(2):295-310. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.010>
- Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Curr Opin Rheumatol. 2021;33(3):240-248. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000795>
- Fischer A, Strek ME, Cottin V, Dellaripa PF, Bernstein EJ, Brown KK, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):182-195. <https://doi.org/10.1002/art.40769>
- rang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. Rheumatol Int. 2012;32(3):645-653. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1697-6>
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354(25):2655-2666. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055120>
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9):708-719. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7)
- Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis Rheumatol. 2018;70(11):1820-1828. <https://doi.org/10.1002/art.40560>
- Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults

- with systemic sclerosis (faSScinatate): a phase 2, randomised, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1356]. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-2640. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)00232-4](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)00232-4)
14. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):e75] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):e29]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30318-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30318-0)
 15. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301-1310. <https://doi.org/10.1002/art.41668>
 16. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e489-e497. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00107-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00107-7)
 17. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):557-567. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa550>
 18. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00359-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00359-9)
 19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
 20. Narváez J, LLuch J, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):977-987. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.004>
 21. Distler O, Gahlemann M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Reply. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1596-1597. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1910735>
 22. Khanna D, Maher TM, Volkman ER, Allanore Y, Smith V, Assassi S, et al. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression. *RMD Open*. 2023;9(1):e002859. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002859>
 23. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
 24. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1672-1679. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151322>
 25. Khanna D, Spino C, Bernstein E, Goldin J, Tashkin D, roth M, SLS III Investigators O. Combination Therapy of Mycophenolate Mofetil and Pirfenidone vs. Mycophenolate Alone: Results from the Scleroderma Lung Study III [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/combination-therapy-of-mycophenolate-mofetil-and-pirfenidone-vs-mycophenolate-alone-results-from-the-scleroderma-lung-study-iii/>
 26. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(2):137-152. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-11135T>
 27. Severo CR, Chomiski C, Valle MBD, Escussato DL, Paiva EDS, Storrer KM. Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2022;48(6):e20220145. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220145>
 28. Rodríguez Portal JA, Brito García N, Diaz Del Campo Fontecha P, Valenzuela C, Ortiz AM, Nieto MA, et al. SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 1: Epidemiology, risk factors and prognosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(8):443-452. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.02.009>
 29. Kawassaki AM, Pereira DA, Kay FU, Laurindo IM, Carvalho CR, Kairalla RA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):331-342. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004518>
 30. Koduri G, Solomon JJ. Identification, Monitoring, and Management of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2067-2077. <https://doi.org/10.1002/art.42640>
 31. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):344-350. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex299>
 32. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. <https://doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>
 33. Kelly C. Lung Disease in Rheumatic Disorders. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(3):147-154. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.3.147>
 34. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718-1719. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1718>
 35. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640-646. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121043>
 36. Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2016;91(4):296-301. <https://doi.org/10.1159/000445031>
 37. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1882-1890. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa577>
 38. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020;9(4):1082. <https://doi.org/10.3390/jcm9041082>
 39. Narváez J, Diaz Del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(9):501-512. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.03.005>
 40. Roubille C, Haroui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-626. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.09.005>
 41. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130466>
 42. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50(9):1085-1090. <https://doi.org/10.1111/imj.14670>
 43. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016;36(6):881-889. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3478-3>
 44. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020;9(1):277. <https://doi.org/10.3390/jcm9010277>
 45. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0835-7>
 46. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary [published

- correction appears in *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):372. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):220-226. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key207>
47. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1348-1357. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev072>
 48. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50(3):330-336. <https://doi.org/10.1111/imj.14306>
 49. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2031-2038. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez177>
 50. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625-2632. <https://doi.org/10.1002/art.27555>
 51. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87-96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00260-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00260-0)
 52. Wang J, Wang X, Qi X, Sun Z, Zhang T, Cui Y, et al. The Efficacy and Safety of Pirfenidone Combined With Immunosuppressant Therapy in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A 24-Week Prospective Controlled Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:871861. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.871861>
 53. 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>
 54. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):e64]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
 55. Barba T, Mainbourg S, Nasser M, Lega JC, Cottin V. Lung Diseases in Inflammatory Myopathies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):255-270. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685187>
 56. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-313. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18384>
 57. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):113-122. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.013>
 58. harma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated Interstitial Lung Disease: Predictors of Failure of Conventional Treatment and Response to Tacrolimus in a US Cohort. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1612-1618. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161217>
 59. Morisset J, Johnson C, Rich E, Collard HR, Lee JS. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2016;150(5):1118-1128. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.007>
 60. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006;130(1):30-36. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)0949-5](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)0949-5)
 61. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):99-105. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2803-z>
 62. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-359. <https://doi.org/10.1111/resp.12214>
 63. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkken TM, Günther A, Walle-Hansen R, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1420-1428. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev004>
 64. Sharp C, McCabe M, Dodds N, Edey A, Mayers L, Adamali H, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1318-1324. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew195>
 65. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, Cabral F, Fletcher EA, Koontz DC, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. *J Rheumatol*. 2018;45(6):841-850. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170541>
 66. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(3):291-293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1900045>
 67. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Cassone G, Bellini P, Casa GD, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement [published correction appears in *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1931]. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1261-1268. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3601-1>
 68. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683-698. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.011>
 69. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):255-264. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371529>
 70. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130(5):1489-1495. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2006.05.1489>
 71. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3821>
 72. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>
 73. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):525-533. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME>
 74. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features [published correction appears in *Eur Respir J*. 2017 May 11;49(5):]. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1767-1775. <https://doi.org/10.1183/13993003.01565-2015>
 75. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, Lee C, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Findings, Radiologic-Pathologic Correlation, and Imaging Predictors of Survival for Patients With Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1229-1236. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17121>
 76. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0453-z>
 77. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210177. <https://doi.org/10.1183/16000617.0177-2021>
 78. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable 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)
 79. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):501-518. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.001>
 80. Dias VL, Storrier KM. Prevalence of latent tuberculosis infection among patients with interstitial lung disease requiring immunosuppression. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210382. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210382>



Doença de vias aéreas associada à artrite reumatoide: comportamento longitudinal da função pulmonar

Maria Laura Bertozzo Sabbag¹, Camila de Assis Molina¹,
Márcio Valente Yamada Sawamura², Karina Bonfiglioli³,
Ana Cristina Medeiros-Ribeiro³, Alisson Pugliesi⁴, Renato Hideo Nakagawa⁵,
Fabio Eiji Arimura⁶, Rodrigo Abensur Athanazio⁶, Ronaldo Adib Kairalla⁶,
Bruno Guedes Baldi⁶, Leticia Kawano-Dourado^{6,7}

PARA O EDITOR,

A doença de vias aéreas associada à Artrite Reumatoide (DVA-AR) é uma manifestação pulmonar comumente negligenciada da Artrite Reumatoide (AR).⁽¹⁾ Sua prevalência varia consideravelmente, de 8 a 60%, dependendo da fonte dos casos (estudos hospitalares ou autópsia) e dos critérios utilizados para definir a DVA-AR, seja com base nos sintomas, nos testes de função pulmonar (TFPs) ou em exames de imagem.⁽¹⁾

O espectro de manifestações varia desde o comprometimento das pequenas vias aéreas (bronquíolos) até o das grandes vias aéreas.⁽²⁾ Apesar de sua alta prevalência e complexidade, há poucos estudos na literatura caracterizando a DVA-AR e menos ainda avaliando sua progressão longitudinal.⁽³⁾

No presente estudo, descrevemos o comportamento longitudinal dos TFPs em pacientes com DVA-AR. Este estudo retrospectivo de centro único envolveu indivíduos com 18 anos ou mais, diagnosticados com DVA-AR em uma clínica pulmonar terciária, que foram acompanhados entre 2016 e 2017. A DVA-AR foi definida pela ausência de doença pulmonar intersticial (DPI) e pela presença de características de doença das vias aéreas em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax, não explicadas por outros diagnósticos, como asma ou DPOC. Devido ao tabagismo estar na via causal da AR e provavelmente na via causal da DVA-AR, ele não foi utilizado como um critério de exclusão.⁽²⁾

Para serem considerados elegíveis, os pacientes precisavam ter realizado uma TCAR de tórax e TFPs. Os TFPs basais foram definidos como os primeiros realizados dentro de um intervalo de 6 meses desde a TCAR. Até quatro resultados adicionais de TFP foram obtidos nos registros eletrônicos de saúde (RES) para estimar a taxa de variação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_{1s}), capacidade vital forçada (CVF) e a razão VEF_{1s}/CVF . Dados clínicos foram obtidos dos RES. Este projeto recebeu aprovação do comitê de ética do Hospital das Clínicas (Processo: 2.825.510).

A primeira TCAR de tórax disponível foi analisada qualitativamente por dois leitores independentes (LKD

e MVYS) quanto à presença de DVA-AR. Inconsistências foram resolvidas por meio de consenso (concordância kappa entre os leitores: 0,71).

Os achados de imagem de DVA-AR foram categorizados da seguinte forma: espessamento brônquico inequívoco, atenuação em mosaico, micronódulos centrolobulares e/ou bronquiectasias focais ou multifocais.

A taxa anual de variação do VEF_{1s} , CVF e a razão VEF_{1s}/CVF foram estimadas usando um modelo de regressão mista (inclinações e intercepções aleatórias), incluindo idade, sexo e VEF_{1s} , CVF e VEF_{1s}/CVF basais (respectivamente) como covariáveis. O pacote estatístico R foi utilizado na análise.

Dentre os 2.495 pacientes que passaram por uma visita de acompanhamento em nossa clínica pulmonar entre 2016 e 2017, 96 (3,8%) correspondiam à nossa definição de caso para AR e envolvimento pulmonar. Destes 96 pacientes, 48 (50%) atenderam aos critérios para DVA-AR. A maioria dos indivíduos soropositivos para AR era do sexo feminino, na sexta década de vida, com uma média de duração da doença de 15 anos. Aproximadamente metade dos pacientes com DVA-AR (48%) nunca havia fumado. Não foram observadas diferenças entre DVA-AR e Doença Pulmonar Intersticial na Artrite Reumatoide (DPI-AR) em relação ao contato anterior com tuberculose (TB) ou tratamento para TB latente.⁽⁴⁾ Variáveis clínicas adicionais estão apresentadas na Tabela 1.

Os achados mais comuns na TCAR entre os pacientes com DVA-AR foram espessamento brônquico inequívoco em 46 (96%), seguido por atenuação em mosaico em 30 (63%), micronódulos centrolobulares em 28 (58%) e bronquiectasias focais ou multifocais em 23 (48%).

Quarenta e quatro pacientes tiveram pelo menos dois TFPs incluídos na análise longitudinal. O intervalo mediano entre o primeiro e o último TFP analisados foi de 20 meses [IIQ: 9,3 – 22,5]. A média da CVF basal foi de $79 \pm 19\%$ do valor previsto, do VEF_{1s} foi de $65 \pm 22\%$ do valor previsto e da razão VEF_{1s}/CVF foi de $0,65 \pm 0,17$, caracterizando um leve defeito ventilatório obstrutivo (DVO) (Tabela 1). Foi observada uma redução anual estatisticamente significativa na CVF ($-1,45\%$ previsto, IC 95%: $-2,37$ a

1. Centro Universitário São Camilo, Faculdade de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

2. Divisão de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

3. Divisão de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

4. Divisão de Reumatologia, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo (SP), Brasil.

5. Divisão de Gerenciamento de Dados e Estatística, Instituto de Pesquisa Hcor, Hospital Hcor, São Paulo (SP), Brasil.

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

7. Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto de Pesquisa Hcor, Hospital Hcor, São Paulo (SP), Brasil.

Tabela 1. Características basais de pacientes com doença das vias aéreas associada à artrite reumatoide (DVA-AR).

Características	DVA-AR n = 48 (50%)
Idade em anos, média (DP)	62 (11)
Sexo feminino, n. (%)	43 (90%)
Duração da AR em anos, média (DP)	15 (10)
Positividade para FR, n. (%)	36 (78%)
Título do FR, média em UI/mL (DP)	166 (141)
Positividade para ACPA, n. (%)	10 (71%) n = 14
Título do ACPA (UI/mL)	163 (70)
Pessoas que já fumaram, n. (%)	25 (52%)
Asma, n. (%)	6 (15%) n = 39
DPOC, n. (%)	8 (20%) n = 39
Síndrome de Sjögren, n. (%)	3 (8%) n = 39
Tratamento de TB latente, n. (%)	5 (10%)
História prévia de tratamento de TB, n. (%)	4 (8%)
Exposição ambiental, n. (%)	
Antígeno aviário	14 (61%)
Queima de madeira	8 (35%)
Mofo	8 (35%)
Indústria de processamento de metais	1 (4%)
Comorbidades, n. (%)	
Hipertensão arterial	19 (58%)
Hipotireoidismo	13 (39%)
Doença cardíaca isquêmica	8 (24%)
Dislipidemia	6 (18%)
Diabetes mellitus	6 (18%)
Tratamentos prévios para AR ^s , n. (%)	
Prednisona	32 (67%)
Metotrexato	30 (63%)
Leflunomida	24 (50%)
DMARDs biológicos e/ou sintéticos direcionados	13 (25%)
Achados da TCAR das vias aéreas, n. (%) ^{ss}	
Espessamento da parede brônquica	46 (96%)
Atenuação em mosaico	30 (63%)
Micronódulos centrolobulares	28 (58%)
Bronquiectasias focais ou multifocais	23 (48%)
Teste de Função Pulmonar basal	
CVF, L (DP)	2,25 ± 0,62
CVF, % do previsto	79 ± 19%
VEF ₁ , L (DP)	1,46 ± 0,53
VEF ₁ , % do previsto	65 ± 22%
Razão VEF ₁ /CVF	0,65 ± 0,17

Abreviações: DVA-AR: doença das vias aéreas associada à artrite reumatoide; DP: desvio padrão; AR: artrite reumatoide; FR: fator reumatoide; ACPA: anticorpo anti-peptídeo citrulinado; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; TB: Tuberculose; DMARDs: medicamentos antirreumáticos modificadores da doença; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado em um segundo; NA: indisponível; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução. ^sUso em qualquer momento por mais de 3 meses até a primeira TCAR de tórax. ^{ss}Proporção de casos apresentando achado de imagem. Cada caso pode apresentar mais de um achado.

-0,53), enquanto o VEF₁ permaneceu estável (-0,62% previsto, IC 95%: -1,54 a 0,30), resultando em um aumento estatisticamente significativo na razão VEF₁/CVF de 0,01 (IC 95%: 0,005 a 0,016), sugerindo aprisionamento de ar e/ou hiperinsuflação (Figura 1).

Conforme esperado para uma amostra de pacientes com AR, metade dos indivíduos havia sido exposto ao tabaco. Excluir pacientes com histórico de tabagismo

das análises provavelmente enviesaria os resultados, uma vez que o tabagismo está diretamente relacionado à via causal da própria AR.⁽⁵⁾ Funcionalmente, um caso de DVO leve evoluiu com redução da CVF e aumento na razão VEF₁/CVF, sugerindo aprisionamento de ar/hiperinsuflação, consistente com achados longitudinais anteriores em DVA-AR.⁽³⁾ Vale ressaltar que a estimativa de aprisionamento de ar/hiperinsuflação

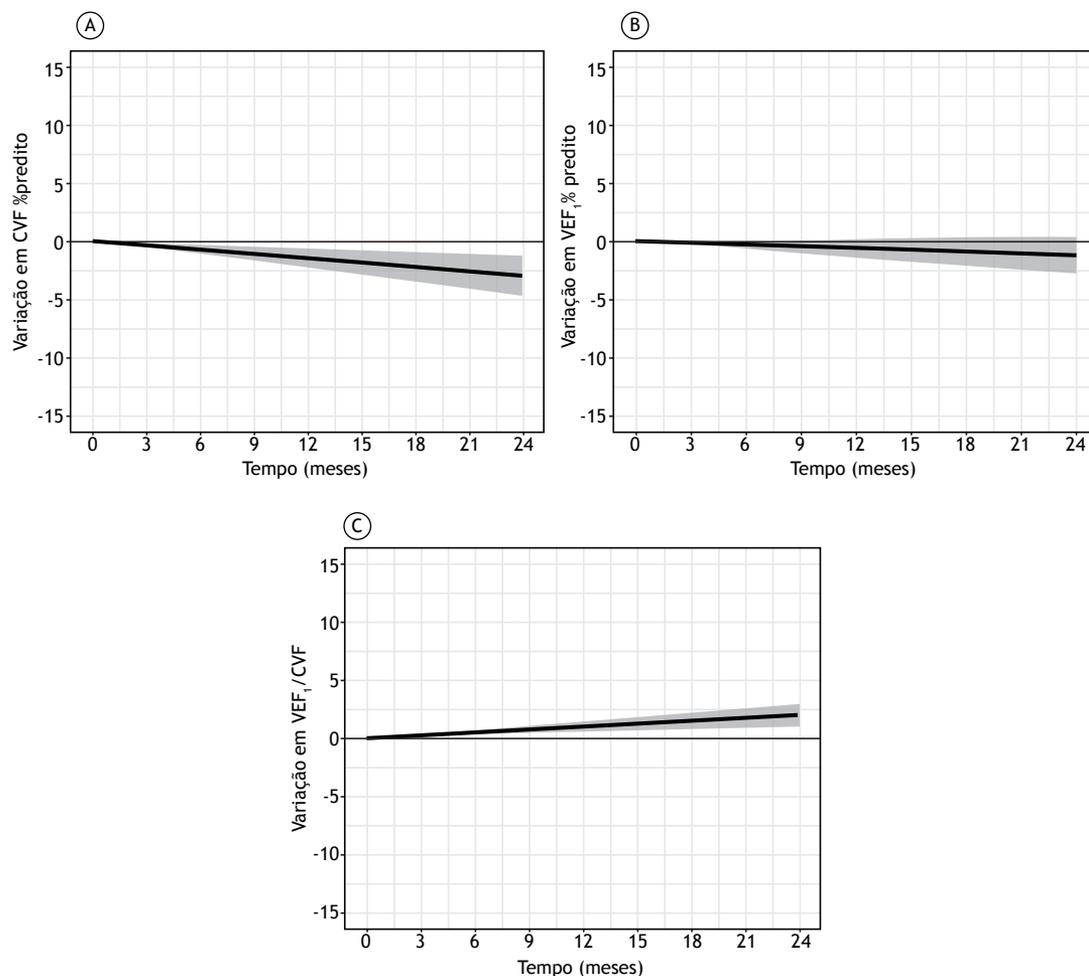


Figura 1. Comportamento longitudinal nos testes de função pulmonar entre os casos de doença das vias aéreas associada à artrite reumatoide (DVA-AR). (A) Alteração em % da capacidade vital forçada (CVF) prevista. (B) Alteração em % do volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁) previsto. (C) Alteração em % da razão VEF₁/CVF prevista. O sombreamento cinza representa o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

pela razão VEF₁/CVF é considerada precisa quando comparada à razão volume residual/capacidade pulmonar total.⁽⁶⁾ Na DPOC, o aprisionamento de ar/hiperinsuflação está associado a um aumento no risco de exacerbação da doença, um maior grau de dispneia e uma pior qualidade de vida. Embora esses aspectos não tenham sido avaliados em nosso estudo, eles devem servir como hipóteses de pesquisa plausíveis a serem investigadas em DVA-AR.⁽⁷⁾

Os achados tomográficos observados neste estudo são consistentes com o que foi descrito previamente.⁽²⁾ Além disso, apesar desta coorte ser originária de uma região endêmica para TB, as proporções de bronquiectasias e espessamento da parede brônquica (sequelas comuns de TB) encontradas em nossa amostra foram semelhantes a relatos anteriores sobre DVA-AR em regiões não endêmicas para TB.^(8,9)

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, foi um estudo retrospectivo de centro único. No entanto, as características de nossa amostra são semelhantes a relatos anteriores sobre DVA-AR na

literatura.^(1,2,3,9) Em segundo lugar, os dados sobre o acompanhamento da TCAR não estavam disponíveis. Por outro lado, nosso estudo caracterizou minuciosamente os achados basais da TCAR e o comportamento longitudinal dos TFPs em pacientes com DVA-AR, sugerindo o aprisionamento de ar/hiperinsuflação como um mecanismo importante na progressão da doença. Os pacientes relataram evitar exposição ambiental e cessação do tabagismo; portanto, esses fatores são improváveis de serem determinantes causais de nossos achados funcionais longitudinais. Um histórico prévio de tratamento para tuberculose foi constatado em apenas 8% de nossa amostra, e a exclusão desses pacientes não alterou os resultados (dados não apresentados).

Em conclusão, na presente coorte, a DVA-AR foi caracterizada por achados de imagem nas pequenas e grandes vias aéreas associados a um defeito ventilatório obstrutivo. Durante o acompanhamento, o aumento observado no aprisionamento de ar e/ou hiperinsuflação possivelmente explica a redução na CVF e o aumento na razão VEF₁/CVF. Estudos adicionais são necessários

para confirmar o aprisionamento de ar/hiperinsuflação como um mecanismo de progressão na DVA-AR, o que, por sua vez, pode influenciar a escolha de intervenções a serem testadas no manejo dessa condição.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram para o desenvolvimento do estudo da seguinte forma: concepção e delineamento do estudo MLBS, CAM, MVYS, KB, RAK, BGB, LKD; coleta de dados MLBS, CAM, FEA, LKD; análise e interpretação

dos resultados MLBS, CAM, AP, RHN, RAA, BGB, LKD; preparação do manuscrito inicial MLBS, CAM, MVYS, KB, ACMR, AP, RHN, FEA, RAA, RAK, BGB, LKD. Todos os autores revisaram os resultados e aprovaram a versão final do manuscrito. Tanto MLBS quanto LKD contribuíram igualmente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Matson SM, Demoruelle MK, Castro M. Airway Disease in Rheumatoid Arthritis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Mar;19(3):343-52. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202107-876CME>.
2. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1658-65. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9710018>.
3. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest*. 2003;124(4):1224-31. <https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1224>.
4. Sabbag ML, Molina C de Assis, Sawamura M, Bonfiglioli K, Arimura FE, Athanasio RA et al. Characterization of Airway Disease in Rheumatoid Arthritis. *Am J Resp Crit Care Med* 2019; 199:A1440. Disponível em: <<https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/32693>>.
5. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38-46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>.
6. Alter P, Orszag J, Kellerer C, Kahnert K, Speicher T, Watz H, et al. Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: results from COSYCONET. *ERJ Open Res*. 2020 Jul;6(3):00092-2020; <https://doi.org/10.1183/23120541.00092-2020>.
7. Kim Y, Kim SH, Rhee CK, Lee JS, Lee CY, Kim DK, et al. Air Trapping and the Risk of COPD Exacerbation: Analysis From Prospective KOCOS Cohort. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar;9:835069. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.835069>.
8. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Nyberg F, Tornling G, et al. Respiratory Diseases as Risk Factors for Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis and in Relation to Smoking. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):61-8. <https://doi.org/10.1002/art.41491>.
9. Vuorela M, Mars NJ, Salonen J, Kauppi MJ. Tuberculosis in people with rheumatic disease in Finland 1995–2007: a nationwide retrospective register study. *Rheumatol Adv Pract*. 2019 Aug;3(2):rkz020. <https://doi.org/10.1093/rap/rkz020>.



Enfisema bolhoso em um usuário de maconha

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 48 anos, apresentava dispneia progressiva há 2 anos com piora há um mês, impedindo as atividades diárias. A saturação de oxigênio era de 88%. Tinha história de fumo ativo, pesado e diário de maconha há 30 anos, sem história de uso de tabaco. A TC de tórax mostrou grandes bolhas enfisematosas predominando nos campos superiores dos pulmões, a maior delas no pulmão direito. O paciente foi posteriormente encaminhado para bulectomia cirúrgica. O enfisema bolhoso foi atribuído ao uso pesado de maconha.

A maconha é a droga ilícita mais usada no mundo e a segunda substância mais fumada depois do tabaco. Os efeitos específicos de fumar maconha estão sujeitos à confusão em função do uso concomitante de tabaco, embora as alterações patológicas ocorram aproximadamente 20 anos mais cedo do que nos fumantes de tabaco. A maconha é geralmente fumada sem filtro, e os usuários inalam maiores volumes com apneias mais longas em comparação com os fumantes de tabaco. Esse

uso pode causar aumento da pressão intra-alveolar com significativo barotrauma. O enfisema parasseptal pode representar um estágio inicial da formação de bolhas apicais. Os pacientes afetados estão predispostos ao desenvolvimento de enfisema bolhoso, pneumotórax e pneumomediastino. Outras complicações torácicas, como câncer de pulmão, infarto do miocárdio e hemorragia alveolar, são menos comuns.⁽¹⁻³⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para este trabalho, revisando a literatura, analisando as imagens tomográficas, redigindo e revisando o manuscrito e aprovando sua versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

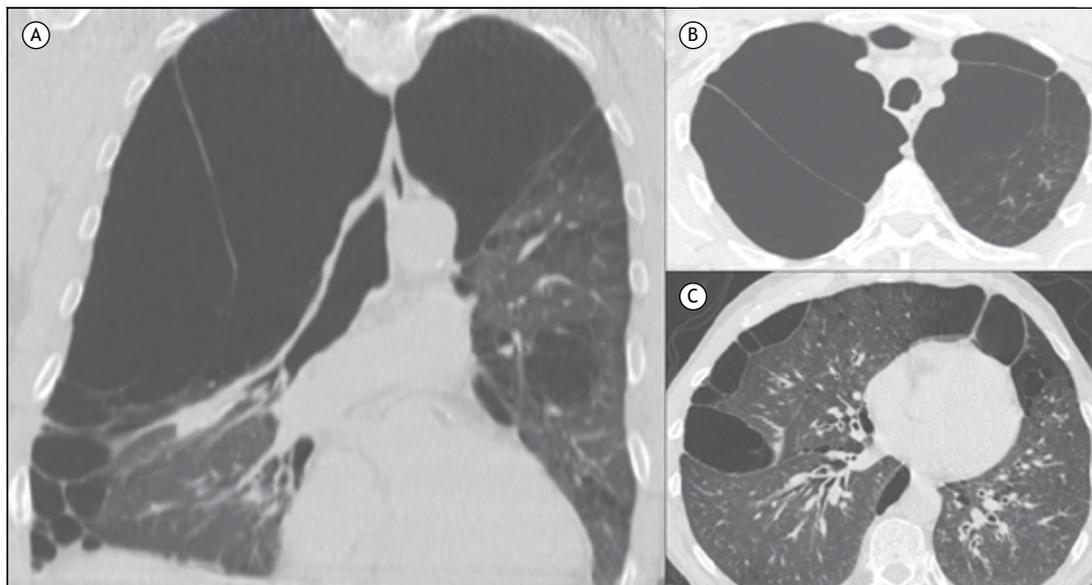


Figura 1. TC de tórax com reconstrução coronal (A) e axial (B e C) mostrando grandes bolhas enfisematosas predominando nos campos superiores dos pulmões, a maior delas no pulmão direito.

REFERÊNCIAS

1. Murtha L, Sathiadoss P, Salameh JP, Mcinnes MDF, Revah G. Chest CT Findings in Marijuana Smokers. *Radiology*. 2023;307(1):e212611. <https://doi.org/10.1148/radiol.212611>
2. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(2):173-179. <https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000026>
3. Vásconez-González J, Delgado-Moreira K, López-Molina B, Izquierdo-Condo J, Gámez-Rivera E, Ortiz-Prado E. Effects of Smoking Marijuana on the Respiratory System: A Systematic Review. *Subst Abus*. 2023;44(3):249-260. <https://doi.org/10.1177/08897077231186228>

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



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, 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. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

3. Rubin AS, 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
(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**^{1,2}, **Registro COMPERA**^{3,4}, **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 científicas¹⁻⁶ 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[®]
pirfenidona

Chegou: EGURINEL[®] (pirfenidona)

O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

Egurinel[®] (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!¹

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[®] (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL[®] (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[®] 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[®] (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[®] 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[®] (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[®] 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 naqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL[®] é contra-indicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] 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[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] 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[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®]. **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[®] (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[®] está contra-indicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contra-indicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] 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[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] 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[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®].**

Egurinel[®] 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.

