



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 47, Número 5
setembro | outubro
2021

Volume 47, Número 5
setembro | outubro
2021

DESTAQUE

**Consenso de
Terminologia em
Radiologia Torácica**

**Cirurgia na hipertensão
pulmonar secundária ao
tromboembolismo crônico:
experiência brasileira**

**Sintomas respiratórios
e classificação da
DPOC pelo GOLD**

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

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

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.5, setembro/outubro 2021

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITORIA

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

EDITORES ASSOCIADOSAlfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiaisBruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânicaDanilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasDirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** ImagemFabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOCFernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasSuzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratóriaGiovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** TuberculoseKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** ImagemRicardo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonarMárcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** AsmaOtávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratóriasPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** SonoRicardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopiaSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/ExercícioUbiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionaisZafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória**CONSELHO EDITORIAL**

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

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

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

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

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

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

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

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

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

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

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canada

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

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

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

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

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

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

Associação Brasileira
de Editores Científicos

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

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

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398- 900 Brasília - DF, Brasil.

Telefone (55) (61) 3245- 1030/ 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 2021-2022):

Presidente: Irma de Godoy - SP

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

Secretária-geral: Clarice Guimarães de Freitas - DF

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

Diretor Financeiro: Paulo de Tarso Roth Dalcin - RS

Diretora de Assuntos Científicos: Jaqueline Sonoe Ota Arakaki - SP

Diretor de Ensino: Ricardo Amorim Corrêa - MG

Diretor de Comunicação: Fabrício de Martins Valois - MA

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

CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)

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

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Artur Gomes Neto

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

Departamento Endoscopia Respiratória: Luis Renato Alves

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento Imagem: Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres

Departamento Patologia Pulmonar: Alexandre Todorovic Fabro

Departamento Pneumopediatria: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão Asma Brônquica: Regina Maria de Carvalho Pinto

Comissão Câncer de Pulmão: Thiago Lins Fagundes de Sousa

Comissão Circulação Pulmonar: Veronica Moreira Amado

Comissão DPOC: Marli Maria Knorst

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

Comissão Doenças Intersticiais: Karin Mueller Storrer

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

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Suzana Erico Tanni Minamoto

Comissão Fibrose Cística: Marcelo Bicalho de Fuccio

Comissão Infecções Respiratórias : José Tadeu Colares Monteiro

Comissão Pleura: Lisete Ribeiro Teixeira

Comissão Tabagismo: Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa

Comissão Terapia Intensiva: Bruno do Valle Pinheiro

Comissão Tuberculose: Sidney Bombarda

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 08000 616218.

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

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

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

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.5, setembro/outubro 2021

EDITORIAL

Adeus ao querido colega e amigo Alberto José de Araújo (28/08/1954 - 07/09/2021)
Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa, José Miguel Chatkin

Adquirindo expertise em tromboendarterectomia pulmonar: precisamos sempre seguir em frente!

Ricardo de Amorim Corrêa, Cláudio Leo Gelape, Rodrigo de Castro-Bernardes

Uma sombra no sistema de classificação ABCD da GOLD: a medição da percepção de sintomas na DPOC

Ernesto Crisafulli, Giulia Sartori

Mecanismos de intolerância ao exercício após COVID-19: novas perspectivas além do descondicionamento físico

Eloara Vieira Machado Ferreira, Rudolf K. F. Oliveira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Sinal do halo invertido em COVID-19

Edson Marchiori, Bruno Hochegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Pesquisa de implementação e seu papel na saúde pública e políticas de saúde

Victoria Sáenz, Cecília Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

Medidas de função muscular respiratória como critérios diagnósticos de paralisia diafragmática

Mayra Caleffi-Pereira, Andre Luiz Pereira de Albuquerque

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Carga respiratória em obesos e jovens asmáticos: um estudo da cinética diafragmática

Luís Henrique Sarmento Tenório, Fabiana Cavalcanti Vieira, Helga Cecília Muniz de Souza, Armele de Fátima Dornelas de Andrade, Virgínia Maria Barros de Lorena, Décio Medeiros, José Ângelo Rizzo, Georgia Veras de Araújo Gueiros Lira, Marco Aurélio de Valois Correia Junior, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

CIRCULAÇÃO PULMONAR

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: o impacto dos avanços nas técnicas perioperatórias nos resultados dos pacientes

Paula Gobi Scudeller, Mario Terra-Filho, Orival Freitas Filho, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Tiago Dutra de Andrade, Daniela Odnicki Nicotari, Laura Michelin Gobbo, Fabio Antonio Gaiotto, Ludhmila Abrahão Hajjar, Fabio Biscegli Jatene

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Sintomas respiratórios (Teste de Avaliação da DPOC e pontuação modificada de dispneia do Conselho de Pesquisa Médica) e classificação GOLD-ABCD COPD: o estudo LASSYC

Maria Montes de Oca, Maria Victorina Lopez Varela, Ana Maria B. Menezes, Fernando C. Wehrmeister, Larissa Ramirez, Marc Miravittles

PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Os fatores de alto risco de diferentes gravidades de displasia broncopulmonar (DBP) com base no instituto nacional de saúde infantil e desenvolvimento humano (NICHD): critérios de diagnóstico em 2018

Minqiao Jian, Shaoru He, Yumei Liu, Xiaoqing Liu, Juan Gui, Manli Zheng, Bowen Feng, Xiaohui Zhang, Caisheng Liu



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.5, setembro/outubro 2021

Fatores de risco para sibilância recorrente em crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe

Mariana Bueno Manini, Natasha Yumi Matsunaga, Lívea Gianfrancesco, Marina Simões Oliveira, Maria Rosa Vieira de Carvalho, Gisleine Leila Martins Tengler Ribeiro, Eliane de Oliveira Moraes, Maria Angela Gonçalves O. Ribeiro, André Moreno Morcillo, José Dirceu Ribeiro, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

TABAGISMO**Características sociodemográficas e psicológicas associadas ao tabagismo na gravidez**

Ângela Tamyé Lopes Fujita, Antonio Luiz Rodrigues-Junior, Nayna Cândida Gomes, Bruno Spinosa de Martinis, José Antonio Baddini-Martinez

META-ANÁLISE**Uso de hidroxicloroquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise**

Suzana E Tanni, Hélio A Bacha, Alexandre Naime, Wanderley M Bernardo

ARTIGO ESPECIAL**Consenso de terminologia em radiologia torácica em português do Brasil e de Portugal**

Bruno Hochegger, Edson Marchiori, Rosana Rodrigues, Alexandre Mançano, Dany Jasinowodolinski, Rodrigo Caruso Chate, Arthur Soares Souza Jr, Alexandre Marchini Silva, Márcio Sawamura, Marcelo Furnari, Cesar Araujo-Neto, Dante Escuissato, Rogerio Pinetti, Luiz Felipe Nobre, Danny Warszawiak, Gilberto Szarf, Gustavo Borges da Silva Telles, Gustavo Meirelles, Pablo Rydz Santana, Viviane Antunes, Julia Capobianco, Israel Missrie, Luciana Volpon Soares Souza, Marcel Koenigman Santos, Klaus Irion, Isabel Duarte, Rosana Santos, Erique Pinto, Diana Penha

ARTIGO DE REVISÃO**Impacto da exposição à fumaça da queima de biomassa na Floresta Amazônica na saúde humana**

Marilyn Urrutia-Pereira, Luciana Varanda Rizzo, Herberto José Chong-Neto, Dirceu Solé

CARTAS AO EDITOR**Uso da membrana de oxigenação extracorpórea no manejo de lesões traqueobrônquicas graves**

Bruno Maineri Pinto, Diego Corsetti Mondadori, William Lorenzi, Alisson Marques Quintao, Maurício Guidi Saueressig

Exacerbação aguda de fibrose pulmonar pós-COVID-19: viagens aéreas como um potencial gatilho

Alexandre Franco Amaral, João Marcos Salge, Roberto Kalil Filho, Ozeas Galeno da Rocha Neto, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Bruno Guedes Baldi

Controle de tabagismo em jovens e adultos: o Brasil fez sua lição de casa?

Marilyn Urrutia-Pereira, Herberto José Chong-Neto, Dirceu Solé

Pneumomediastino “pelo ombro”: relato de um caso raro

Catarina Cascais-Costa, Carla Valente, Pedro Gonçalo Ferreira

Autotransplante pulmonar para o tratamento de tumores localmente avançados

João Marcelo Lopes Toscano de Brito, Gabriel Lunardi Aranha, Oswaldo Gomes Jr., Benoit Jacques Bibas, Marcos Noyuki Samano

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**Uma causa incomum de doença miliar: imunoterapia com BCG intravesical**

Marcelo Azevedo, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori



Adeus ao querido colega e amigo Alberto José de Araújo (28/08/1954 – 07/09/2021)

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa^{1,2}, José Miguel Chatkin³

Uma enorme perda e uma oportunidade desafiadora: a de fazer uma síntese/homenagem sobre um expoente do controle do tabagismo em nosso país.

O Dr. Araújo graduou-se pela conceituada Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ; 1979) e se especializou em Medicina do Trabalho na Universidade Federal Fluminense (1995), em Medicina Social e Saúde Pública na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (1982) e em Pneumologia Sanitária no Departamento Nacional de Pneumologia Sanitária na mesma Fundação (1983). Foi *fellow* em Medicina Ambiental e Ocupacional na *Mount Sinai School of Medicine*, NY, EUA (2000).⁽¹⁾ Era mestre e doutor pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia/UFRJ.⁽¹⁾ Sua tese de doutorado foi sobre o custo-efetividade das intervenções para cessação do tabagismo no Brasil (2008).⁽¹⁾

Em 2 de fevereiro de 2003, foi criado na UFRJ o Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo (NETT).⁽²⁾ A coordenação do núcleo foi inicialmente atribuída ao Prof. Carlos Alberto de Barros Franco. Os profissionais foram treinados para atuar no Ambulatório – Programa de Cessação do Tabagismo.⁽²⁾ Após a aposentadoria do Prof. Barros Franco em maio de 2003, o programa passou a ser coordenado pelo Dr. Alberto Araújo.⁽²⁾ Graças a Alberto e aos esforços da equipe do NETT, o núcleo conquistou reconhecimento público e hoje é considerado uma das referências no país no tratamento para cessação do tabagismo e na discussão de políticas de controle do tabaco. O NETT sedia oficinas anuais sobre estratégias de controle do tabaco realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer, a Organização Pan-Americana da Saúde, a *Johns Hopkins University* e seminários realizados pela Aliança da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco e a Campanha para Crianças Livres do Tabaco.⁽²⁾

Honrando a tradição dos pneumologistas que lideram o controle do tabagismo no Brasil, Alberto seguiu os passos dos icônicos José Rosemberg e Mário Rigatto, mas imprimindo seu próprio estilo, sendo extremamente qualificado e conectado. Desde 2019, era Presidente da Comissão de Controle do Tabagismo da Associação Médica Brasileira, sendo membro desde 2010. Também foi membro da Comissão de Drogas Lícitas e Ilícitas do Conselho Federal de Medicina.⁽¹⁾

Dr. Alberto Araújo participou da elaboração das Diretrizes para Cessação do Tabagismo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) de 2004 e 2008 e também atuou como revisor das Diretrizes de 2008. Organizou duas importantes compilações da

SBPT sobre tabagismo: o Manual de Conduta e Práticas em Tabagismo da SBPT de 2012⁽³⁾ e o livro “Tabagismo: Prevenção e Tratamento”,⁽⁴⁾ lançado no início deste ano.

O nome Alberto é de origem germânica, derivado de Adalberto. Originou-se em Portugal no século XII.⁽⁵⁾ Alberto significa “nobre brilhante” ou “nobre ilustre”.⁽⁵⁾ Brilhante Alberto era de fato. Grande estrategista, dominou como ninguém a arte de articular e construir pontes.

O encontro de um de nós (PCRPC) com Alberto aconteceu no I Congresso Brasileiro sobre Tabagismo e Saúde, realizado na cidade do Rio de Janeiro, no já longínquo ano de 2005. Empatia recíproca e amizade fraterna germinaram e eclodiram de diversas formas: participamos da missão da Organização Mundial da Saúde para avaliação da capacidade brasileira para o controle do tabagismo em 2008; co-redigimos o *Respira Brasil*,⁽⁶⁾ publicação que desenvolvemos em conjunto a pedido da Organização Pan-Americana da Saúde, publicada no final de 2011; e compartilhamos a gestão da Comissão de Controle do Tabagismo da SBPT no biênio 2011-2012.

Perguntaram a mim (JMC) quando e como aconteceu meu encontro com Alberto. Antes de responder a essa pergunta, farei algumas considerações sobre o “nosso Alberto”. Desculpe a petulância de usar o termo “nosso Alberto”, mas como ex-presidente da SBPT, atrevo-me a dizer que é uma demonstração de carinho de todos os pneumologistas brasileiros.

Sinceramente, não me lembro de nenhum momento especial daquele encontro. Eu realmente acredito que irmãos e amigos não se lembram de quando começam a compartilhar ideias e ideais. Parece que sempre estivemos lado a lado, trocando sugestões várias vezes por semana pessoalmente, por telefone, por e-mail ou por outros meios de comunicação. Na verdade, buscávamos soluções para as inúmeras dificuldades operacionais que teríamos que enfrentar em relação à questão do tabagismo.

Nosso Alberto passou rapidamente de colaborador entusiasta de iniciativas relacionadas ao combate ao tabagismo a artesão de inúmeras conquistas, introduzindo aspectos inovadores na maioria de suas propostas.

Preciso mencionar que Alberto e eu trabalhamos com colegas da diretoria da SBPT nos biênios 2017-18, 2019-20 e 2021-22 para produzir um guia de controle do tabagismo contendo os pontos mínimos que todos os estudantes de medicina devem saber. Essa proposta nos pareceu a todos muito oportuna em um período em que muitas escolas médicas brasileiras não têm pneumologistas, mas sim principalmente internistas, que nem sempre estão preparados para o desafio de lidar com esse específico e

1. Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.

2. Faculdade de Minas – FAMINAS-BH – Belo Horizonte (MG) Brasil

3. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

tão difícil. Posteriormente, esse projeto foi expandido para a Associação Latino-Americana de Pneumologia, a Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia, tendo como alvo todos os países latino-americanos e ibéricos (Espanha e Portugal).⁽⁷⁾ A pandemia de COVID-19 nos fez atrasar a implementação dessa proposta.

Então, escrever sobre essa pessoa tão especial quando ainda estamos abalados pela perda não foi difícil, pois todos temos algo a dizer sobre ele. Estamos cientes de sua enorme lista de qualidades profissionais do mais alto nível e também de sua personalidade afável, agregadora e por vezes até romântica.

Alberto, o poeta humanista, mantinha um site (<https://ajaraujo.com.br>). Lá ele associava seus textos a fotos de telas famosas. Mestre na redação de acrósticos, seus textos continuam pulsantes e relevantes até hoje, como “Terra Brasilis – do golpe a la carte”, escrito em 1996.⁽⁸⁾

Alberto, o ser político, nos deixou em uma data patriótica: o último dia 7 de setembro. Talvez tenha sido um ato final de simbolismo, pois entendia que a marcha da democracia brasileira era instável e trilhava caminhos que considerava inadequados.

Adeus, querido Alberto, todos vamos sentir falta de suas apresentações nos eventos da SBPT e das tantas boas conversas nos corredores e nos tradicionais jantares do Professor dos nossos congressos.

REFERÊNCIAS

1. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Currículo Lattes [homepage on the Internet]. Brasília: CNPq; [cited 2021 Oct 1]. Alberto José de Araújo; 2021. Available from: <http://lattes.cnpq.br/3380272257978515>
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Instituto de Doenças do Tórax [homepage on the Internet]; Rio de Janeiro: UFRJ; [cited 2021 Oct 1]. Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo (NETT). Available from: <https://www.idt.ufrj.br/index.php/nett>
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo. São Paulo: AC Farmacêutica; 2012.
4. Pereira LFF, Araújo AJ, Viegas CAA, Castelano MVO, editors. Tabagismo - Prevenção e Tratamento. Rio de Janeiro: DiLivros; 2021.
5. Dicionário de Nomes Próprios [homepage on the Internet]. c2008-2021 [cited 2021 Oct 1]. Significado do Nome Alberto. Available from: <https://www.dicionariodenomesproprios.com.br/alberto/>
6. Araújo AJ, Correa PC; Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); Instituto Nacional do Câncer. Respira Brasil: As Legislações de Ambientes Livres de Fumo das Cinco Regiões do Brasil. Brasília: OPAS Representação Brasil; 2012.
7. Jiménez-Ruiz CA, Chatkin JM, Morais A, Zabert G, Rosa P, Gea J, et al. Consensus Document on Medical Faculty Education on the Treatment of Smoking. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020;56(12):806-811. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.04.007>
8. Araújo AJ. Terra Brasilis - do golpe a la carte. In: AjAraujo, médico e poeta; c2017 [updated 2017 Mar 29; cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://ajaraujo.com.br/terra-brasilis-do-golpe-a-la-carte/>



Adquirindo expertise em tromboendarterectomia pulmonar: precisamos sempre seguir em frente!

Ricardo de Amorim Corrêa¹, Cláudio Leo Gelape²,
Rodrigo de Castro-Bernardes³

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma das principais causas de hipertensão pulmonar (HP), sendo classificada como HP do grupo 4 pelo 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar.⁽¹⁾ É uma das complicações crônicas da embolia pulmonar (EP) aguda, juntamente com a doença pulmonar tromboembólica crônica.⁽²⁾ Cerca de 75% dos pacientes com HPTEC têm histórico documentado de EP.⁽¹⁾

A doença pulmonar tromboembólica crônica e a HPTEC apresentam sintomas e achados de imagem semelhantes e diferem pela presença de HP em repouso nos pacientes com HPTEC. A HPTEC é atualmente definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPm) > 20 mmHg com pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood, pelo menos um defeito de desequilíbrio perfusional em imagens do pulmão e achados de trombos fibróticos na angiotomografia pulmonar com múltiplos detectores, ressonância magnética ou cineangiografia pulmonar convencional (estenoses anelares, teias e/ou lesões em fenda ou cônicas) após pelo menos três meses de anticoagulação efetiva. A patologia mostra trombos organizados e remodelação vascular anormal decorrentes de deficiência na angiogênese, comprometimento da fibrinólise e disfunção endotelial.^(1,2) Grandes artérias pulmonares e artérias pulmonares periféricas estão envolvidas, e a magnitude destas últimas impacta a tomada de decisão clínica quanto à indicação e resultados da endarterectomia pulmonar (EAP).

A incidência de HPTEC após EP é incerta e provavelmente subdiagnosticada, variando de 0,4% a 8,8% (incidência combinada de 3,4%; IC95%: 2,1-4,4%). A prevalência varia de 0,4% a 9,1%.⁽³⁾ A sobrevida é baixa, com sobrevida estimada em 5 anos de 30% quando a PAPm está acima de 40 mmHg e de 10% se estiver acima de 50 mmHg.⁽⁴⁾

A HPTEC é a única causa potencialmente curável de HP. A EAP é o tratamento padrão ouro e consiste na remoção de lesões trombóticas organizadas dos vasos proximais, ou seja, das artérias principais, lobares e segmentares (Figura 1). O refinamento das técnicas e a crescente expertise das equipes cirúrgicas têm permitido atingir lesões mais distais, resultando em melhores resultados em curto e longo prazo.⁽⁵⁾ Outras opções são o tratamento médico e a angioplastia pulmonar por balão (APB, também conhecida como angioplastia pulmonar percutânea). O riociguat é o único medicamento aprovado para HPTEC inoperável ou para pacientes com HPTEC persistente/recorrente após

EAP.⁽⁶⁾ A APB foi incorporada ao arsenal para manejo da HPTEC, sendo inicialmente indicada para pacientes inoperáveis; no entanto, à medida que a experiência com a técnica aumentou nos centros especializados, ela passou a fazer parte do manejo multimodal da HPTEC, juntamente com a EAP e o tratamento médico como ferramentas complementares.^(2,7)

Um estudo de coorte avaliou a hemodinâmica pós-EAP e constatou que PAPm residual ≥ 30 mmHg se correlacionou com o início de vasodilatadores pulmonares e que PAPm residual ≥ 38 mmHg e RVP ≥ 425 dina · s⁻¹ · cm⁻⁵ se correlacionaram com pior sobrevida em longo prazo.⁽⁸⁾ Atualmente, a definição hemodinâmica de HP pós-EAP tem sido debatida após os novos critérios de HP preconizados pelo referido simpósio.^(1,2)

Os resultados de um Registro Europeu de HPTEC⁽⁹⁾ revelaram sobrevida em 1 ano, 2 anos e 3 anos de 93% (IC95%: 90-95%), 91% (IC95%: 87-93%) e 89% (IC95%: 86-92%), respectivamente, em pacientes operados (n = 404/679) e de 88% (IC95%: 83-91%), 79% (IC95%: 74-83%) e 70% (IC95%: 64-76), respectivamente, em pacientes não operados (n = 275/679), destacando o papel central da EAP. A mortalidade em pacientes operados e não operados foi associada à classe IV da *New York Heart Association* (NYHA; razão de risco [RR] = 4,16 [IC95%: 1,49-11,62]; p = 0,0065 vs. RR = 4,76 [IC95%: 1,76-12,88]; p = 0,0021), aumento da pressão do átrio direito (RR = 1,34 [IC95%: 0,95-1,90]; p = 0,0992 vs. RR = 1,50 [IC95%: 1,20-1,88]; p = 0,0004) e histórico de câncer (RR = 3,02 [IC95%: 1,36-6,69]; p = 0,0065 vs. RR = 2,15 [IC95%: 1,18-3,94]; p = 0,0129).⁽⁹⁾

Outros autores relataram taxas de sobrevida em 1 mês, 1 ano e 3 anos de 97,2%, 93,1% e 92,5%, respectivamente, após a EAP.⁽¹⁰⁾ Eles encontraram melhora significativa na classe da NYHA e na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, bem como redução da RVP de 773 ± 353 dina · s⁻¹ · cm⁻⁵ para 307 ± 221 dina · s⁻¹ · cm⁻⁵ (p < 0,001) após o procedimento.⁽¹⁰⁾

Neste número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Scudeller et al.⁽¹¹⁾ apresentam uma análise retrospectiva dos resultados de EAP no maior centro de referência em EAP da América do Sul ao longo de um período de 10 anos. Eles compararam três períodos sequenciais de tempo juntamente com as melhorias no manejo clínico, anestésico e cirúrgico dos pacientes: grupo 1 (janeiro de 2007 a dezembro de 2012), grupo 2 (janeiro de

1. Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Serviço de Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

3. Serviço de Cirurgia Cardiovascular, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.

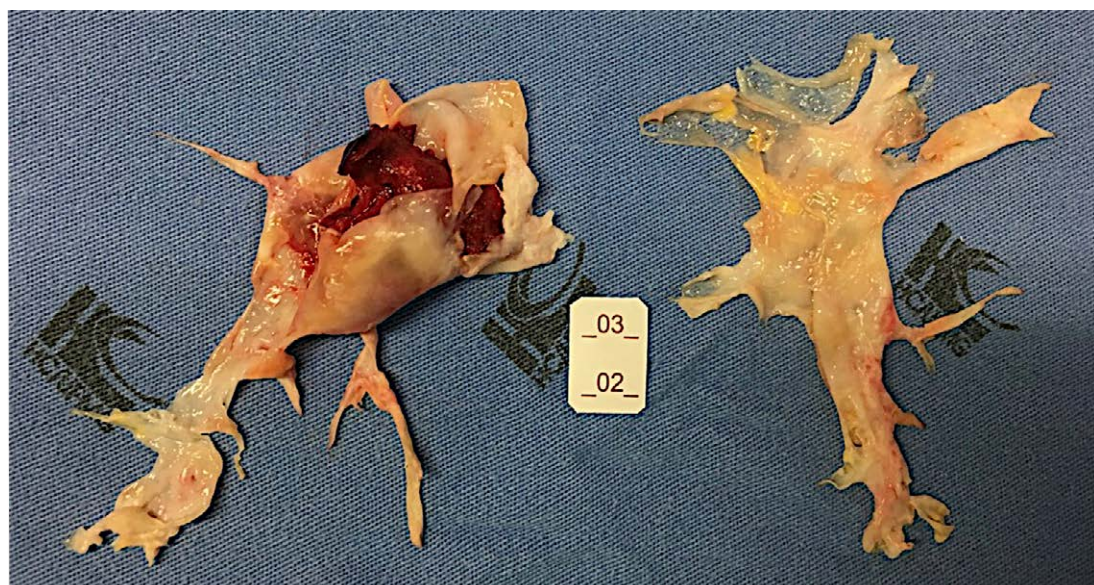


Figura 1. Lesões trombóticas bilaterais das artérias pulmonares, removidas por tromboendarterectomia pulmonar. Imagem gentilmente cedida pela Equipe Clínica e Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

2013 a março de 2015) e grupo 3 (abril de 2015 a maio de 2016). EP prévia foi confirmada em 80% da amostra, e não houve diferenças nos parâmetros clínicos e hemodinâmicos entre os grupos, sugerindo que os resultados podem ser decorrentes do próprio aprimoramento técnico, mesmo se considerarmos o desenho retrospectivo do estudo. A probabilidade de sobrevida em 2 anos após a cirurgia para os grupos 1, 2 e 3 foi, respectivamente, de 70%, 77% e 88% ($p = 0,501$), um pouco menor do que a relatada em um estudo anterior,⁽⁹⁾ mas houve redução de complicações pós-operatórias precoces no grupo 3 (10,3%) vs. grupos 1 e 2 (34,2% e 31,4%, respectivamente; $p = 0,035$).

Os autores examinaram variáveis potencialmente associadas a complicações cirúrgicas e infecciosas, bem como à mortalidade hospitalar. Na análise multivariada, estar no grupo 3 foi associado a menos complicações cirúrgicas (OR = 0,221 [IC95%: 0,052-0,939]; $p = 0,034$ para a comparação dos grupos 1 e 3). Além disso, a pressão sistólica da artéria pulmonar elevada foi associada a mais complicações cirúrgicas (OR = 1,031 [IC95%: 1,007-1,056]; $p = 0,012$), e as classes III-IV da NYHA no pré-operatório foram associadas a mais complicações infecciosas do que as classes I-II no pré-operatório (OR = 3,538 [IC95%: 1,107-11,309]; $p = 0,033$). Idade mais avançada (OR = 1,06 [IC95%: 1,02-1,10; $p = 0,047$]) e maior RVP (OR = 1,00 [IC95%: 1,00-1,01]; $p = 0,024$) foram associadas a maior mortalidade hospitalar. A

probabilidade de mortalidade foi 6,2 e 4,1 vezes maior em pacientes ≥ 60 anos de idade e naqueles com RVP ≥ 860 dina $\cdot s^{-1} \cdot cm^{-5}$, respectivamente. Durante o período de acompanhamento, 75,0%, 61,5% e 63,1% dos pacientes dos grupos 1, 2 e 3, respectivamente, foram classificados como NYHA I 3-6 meses após a EAP, e 58,5% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco direito desenvolveram HP residual.⁽¹¹⁾ Embora a definição hemodinâmica da HP residual não tenha sido relatada, o resultado é superior ao encontrado em uma grande meta-análise recente (25%).⁽¹²⁾

A EAP é o tratamento padrão ouro para HPTEC, melhorando desfechos clínicos e taxa de sobrevida. De extrema importância é o aprimoramento contínuo das técnicas cirúrgicas e anestésicas, bem como dos cuidados pós-operatórios, conforme demonstrado por Scudeller et al.⁽¹¹⁾ O tratamento médico e a APB atualmente desempenham um papel importante no tratamento multimodal da HPTEC, o que pode melhorar ainda mais os resultados e o prognóstico desses pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a redação e revisão do documento.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
2. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. <https://doi.org/10.1183/13993003.2002828-2021>

- org/10.1183/13993003.02828-2020
3. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702505. <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>
 4. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-1613. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1854CI>
 5. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, Darteville PG, Gan HL, Klepetko W, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):669-674. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.062>
 6. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
 7. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748-755. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>
 8. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>
 9. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-871. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>
 10. Tromeur C, Jaïs X, Mercier O, Couturaud F, Montani D, Savale L, et al. Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198198>
 11. Scudeller PG, Terra-Filho M, Freitas Filho O, Galas FRBG, Andrade TD, Nicotari DO, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the impact of advances in perioperative techniques in patient outcomes. *J Bras Pneumol*. 2021;47(5):e20200435. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200435>
 12. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):1275-1287. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>



Uma sombra no sistema de classificação ABCD da GOLD: a medição da percepção de sintomas na DPOC

Ernesto Crisafulli¹, Giulia Sartori¹

"Se alguém separasse a arte de contar, medir e pesar de todas as outras artes, o que restaria de cada uma (das outras) seria, por assim dizer, insignificante."

Platão, antigo filósofo grego

A DPOC é uma doença complexa com apresentação clínica heterogênea,⁽¹⁻³⁾ cuja gravidade está relacionada não apenas ao comprometimento funcional.⁽¹⁾ A percepção autorreferida de dispneia, descrição subjetiva do desconforto respiratório, varia em intensidade e deriva de interações fisiológicas, psicológicas, sociais e ambientais⁽⁴⁾; uma gama de descritores de desconforto respiratório qualitativamente diferentes (por exemplo, inspiração não recompensada, dificuldade inspiratória ou aperto) pode, no entanto, ser relatada por pacientes com DPOC.⁽⁴⁾ É importante ressaltar que pacientes com DPOC com alto grau de dispneia também podem apresentar baixa capacidade máxima de exercício associada, independentemente da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo.⁽⁵⁾ Além disso, a dispneia não é o único sintoma relatado por pacientes com DPOC: o estado da saúde respiratória e como a DPOC impacta esses pacientes podem incluir uma série de aspectos clínicos, melhorando a identificação dos desfechos relatados pelos pacientes.⁽¹⁾ Em suma, a DPOC pode afetar a percepção do paciente de várias maneiras. Portanto, embora os sintomas relacionados à DPOC sejam relatados como subjetivos, devemos encontrar um sistema de medição: Platão nos ensinou que a arte que não é medida é insignificante.

A escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada (mMRC) e o *COPD Assessment Test* (CAT) foram propostos para avaliar sintomas de forma quantitativa.⁽⁶⁾ A escala mMRC é uma escala clínica discriminativa simples que mede a percepção de dispneia definindo o nível de atividade que provoca o aparecimento do sintoma, enquanto o CAT é um questionário autoaplicável que mede os impactos relacionados à saúde em pacientes com DPOC, explorando não apenas aspectos relacionados à dispneia.⁽⁶⁾ Tanto a mMRC quanto o CAT têm bom poder prognóstico, mas exploram particularmente sintomas diurnos, embora a presença de sintomas respiratórios, como dispneia noturna, possa ter implicações prognósticas durante o dia de 24 horas.⁽⁷⁾ Para avaliar a percepção de sintomas de pacientes com DPOC, o relatório da GOLD de 2019,⁽¹⁾ que inclui o sistema de classificação ABCD, recomenda a utilização da escala mMRC ou do CAT, sem diferenciação entre os dois. As medições de sintomas, utilizando os pontos de corte específicos da mMRC (≥ 2 pontos) e do CAT (pontuação ≥ 10), definem quais pacientes têm pior percepção dos seus sintomas; essas

medições classificam o risco de exacerbações em quatro categorias.⁽¹⁾

No presente número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, o estudo de Montes de Oca et al.⁽⁸⁾ relata dados de uma grande coorte de pacientes ambulatoriais com DPOC da América Latina — o estudo denominado LASSYC — e explora o valor da percepção de sintomas no contexto do sistema de classificação ABCD da GOLD, revelando dois achados relevantes. Primeiro, os pacientes com pior percepção dos seus sintomas, de acordo com os pontos de corte propostos da mMRC e do CAT, foram distribuídos em diferentes categorias de risco. Segundo, os pacientes com sintomas durante um dia de 24 horas foram mais bem identificados pelo CAT do que pela escala mMRC utilizando o sistema de classificação ABCD da GOLD. Ao longo dos anos, a GOLD vem lançando luz sobre vários aspectos da DPOC, como a importância de centralizar o conhecimento dos aspectos clínicos específicos da doença. No entanto, surge uma questão subliminar graças ao estudo de Montes de Oca et al.⁽⁸⁾: estamos utilizando medições adequadas para definir os diferentes níveis de gravidade da DPOC?⁽⁹⁾ Uma matemática e cientista da computação americana, Grace Murray Hopper, disse: "Uma medição precisa vale mais do que mil opiniões de especialistas." Na definição de pacientes com maior percepção de sintomas, de acordo com o sistema de classificação ABCD da GOLD, não há utilização equivalente dos pontos de corte da escala mMRC e do escore CAT.⁽⁸⁾ Nesse contexto, a escala mMRC e o escore CAT nos fornecem informações sobre dois aspectos derivados da autopercepção dos pacientes: a gravidade da dispneia e o impacto da doença, embora não devamos esquecer que a dispneia é um, mas não o único sintoma da DPOC. A classificação da GOLD utilizando o escore CAT é provavelmente mais sensível para identificar características inexploradas dos pacientes relacionadas à percepção de sintomas durante um dia de 24 horas.⁽⁸⁾ No entanto, se esses dois métodos de medição são diferentes, os grupos GOLD nos quais colocamos os pacientes serão diferentes, infelizmente afetando a previsão de progressão da doença e a revisão terapêutica. Caracterizar a doença por meio de duas medidas objetivas diferentes significa observar dois pacientes diferentes!

No estudo de Montes de Oca et al.,⁽⁸⁾ é necessário focar os pacientes com DPOC que perceberam mais sintomas

1. Department of Medicine, Respiratory Medicine Unit, University of Verona and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona, Verona, Italy.

(grupos B e D). Nesses pacientes, a possibilidade de discriminar sintomas durante um dia de 24 horas é mais prevalente e é necessário realizar um ajuste terapêutico, conforme o documento da GOLD.⁽¹⁾ Esses dois grupos (B mais D) representaram 56% e 73% dos pacientes, respectivamente, utilizando a escala mMRC e o escore CAT, enquanto a distribuição de pacientes com risco elevado de exacerbação (grupos C mais D) foi menor e semelhante (37%) independentemente do instrumento de avaliação. Em suma, o estudo LASSYC envolveu uma excelente coorte de pacientes ambulatoriais com DPOC sintomáticos, avaliando a presença de sintomas durante um dia de 24 horas. Nesse contexto, o escore CAT (em vez da escala mMRC), graças à avaliação multidimensional da complexidade da DPOC, parece ser mais capaz de identificar percepções inexploradas dos pacientes, conforme demonstrado pela forte correlação com a intensidade dos sintomas diurnos.⁽¹⁰⁾ Vale ressaltar que o escore CAT também discrimina pacientes com DPOC com disfunção das pequenas vias aéreas.⁽¹¹⁾ No entanto, o ponto de corte de 10 do CAT não pode ser utilizado como equivalente ao ponto de corte de 2 da mMRC: há um índice de Youden maior

para 1 ponto do que para 2 pontos na escala mMRC. É hora de revisar esse aspecto no documento da GOLD.

Uma consideração final deve ser feita. O estadiamento de pacientes com DPOC no documento da GOLD⁽¹⁾ começa de fato a partir da exploração do efeito de uma terapia direcionada (broncodilatadores ou corticosteroides inalatórios) em uma população-alvo (pacientes com DPOC com pior percepção de sintomas ou com elevado risco de exacerbação): isso pode definir categorias de pacientes com necessidades diferentes, mas não define os níveis progressivos de gravidade da doença. Em virtude da complexidade da DPOC, ainda não foi definido um marcador objetivo de progressão da doença. No entanto, a capacidade de movimentação dos pacientes (função primária, exercício, atividade física ou um substituto biológico muscular),⁽¹²⁾ por exemplo, pode ser um sinal indireto do real impacto de uma doença respiratória em um organismo, sendo um importante resultado derivado dos pacientes. Aprendemos que ter resultados diferentes de acordo com medidas diferentes de sintomas subjetivos pode nos dar uma medida diferente de doença.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2021 Aug 20]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2019 Report. Available from: <https://goldcopd.org>
2. Clini EM, Crisafulli E, Roca M, Malerba M. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, simpler is better. Complexity and simplicity. *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):195-198. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.009>
3. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63(6):487-492. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086371>
4. Crisafulli E, Clini EM. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(3):202-210. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-5-3-202>
5. Crisafulli E, Aiello M, Tzani P, Ielpo A, Longo C, Alfieri V, et al. A High Degree of Dyspnea Is Associated With Poor Maximum Exercise Capacity in Subjects With COPD With the Same Severity of Air-Flow Obstruction. *Respir Care*. 2019;64(4):390-397. <https://doi.org/10.4187/respcare.06336>
6. Vogelmeier CF, Alter P. Assessing Symptom Burden. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):367-373. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.005>
7. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1590-1598. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196713>
8. Montes de Oca M, Lopez MV, Menezes A, Wehrmeister F, Ramirez L, Miravittles M. Respiratory symptoms (COPD Assessment Test and modified Medical Research Council dyspnea scores) and GOLD-ABCD COPD classification: The LASSYC Study. *J Bras Pneumol*. 2021; 47(5):e20210156.
9. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest*. 2016;149(2):413-425. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1752>
10. Miravittles M, Menezes A, López Varela MV, Casas A, Ugalde L, Ramirez-Venegas A, et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: The LASSYC observational study. *Respir Med*. 2018;134:62-69. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.018>
11. Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, Vigna M, Tzani P, Torres A, et al. Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. *Respiration*. 2017;93(1):32-41. <https://doi.org/10.1159/000452479>
12. Clini EM, Crisafulli E. Exercise capacity as a pulmonary rehabilitation outcome. *Respiration*. 2009;77(2):121-128. <https://doi.org/10.1159/000192773>



Mecanismos de intolerância ao exercício após COVID-19: novas perspectivas além do descondiçãoamento físico

Eloara Vieira Machado Ferreira¹, Rudolf K. F. Oliveira¹

A COVID-19 longa ou síndrome pós-COVID-19 é definida pela persistência de sintomas após quatro semanas do início do quadro viral, na ausência de replicação viral após 3 semanas.⁽¹⁾ Diversos estudos apontaram que em torno de 60-70% dos pacientes relatam persistência de sintomas por semanas a meses após o quadro agudo, sendo os principais: fadiga/fraqueza muscular, dispneia, depressão/ansiedade, alterações do sono e cognitivas. Não sabemos ainda porque uma parcela dos pacientes persiste com sintomas crônicos e porque a cronificação dos sintomas não necessariamente se correlaciona com a gravidade da infecção aguda.^(2,3) As principais hipóteses estão relacionadas à própria toxicidade viral, alterações no sistema imune e da resposta inflamatória sistêmica, lesão endotelial e injúria microvascular e/ou microtrombos, proliferação de fibroblastos decorrente do dano alveolar difuso, além de lesões relacionadas à ventilação mecânica, uso de medicações (corticoides, bloqueadores neuromusculares, etc.), internação prolongada com imobilidade, e a síndrome de stress pós-traumático.

Frente a este cenário de cronificação dos sintomas, seria esperado, do ponto de vista fisiopatológico, impacto na tolerância ao exercício com redução da capacidade aeróbica. Mas o que nos mostra a literatura? Nos poucos estudos com teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em COVID19 publicados até o momento (Tabela 1), foi sugerido que a intolerância ao exercício seria decorrente do descondiçãoamento (Tabela 1), foi sugerido que a intolerância ao exercício seria decorrente do descondiçãoamento físico.⁽⁴⁻⁶⁾ Mas o que é descondiçãoamento? No dicionário médico é definido por "perda de aptidão física devido à incapacidade de manter um nível ideal de atividade física ou treinamento. A inatividade por qualquer motivo pode levar ao descondiçãoamento". Já no TECP, e do ponto de vista fisiopatológico, é considerado como a redução do $\dot{V}O_2$ pico, com ou sem um padrão leve de taquicardia, na ausência de doenças cardiocirculatórias centrais e periféricas conhecidas. A presença de limiar de lactato precoce, por exemplo, só está presente em indivíduos sem doenças cardiocirculatórias centrais que são extremamente sedentários e com alto comprometimento muscular pela inatividade, como no caso de pacientes com doenças crônicas debilitantes.

Quando falamos em avaliação de mecanismos de intolerância ao esforço com o uso de TECP é importante definirmos se a limitação ao esforço é de origem cardiocirculatória central ou periférica, e se há uma limitação ventilatória ou de trocas gasosas

isolada ou associada. A limitação ao esforço de origem cardiocirculatória central, por exemplo, pode ocorrer mesmo na presença de exames cardiológicos de repouso normais, e pode estar relacionada à baixa oferta de O_2 . Levando-se em consideração a hipotética presença de miocardite e lesão endotelial/microvascular pulmonar na fase aguda da infecção por COVID-19, a limitação ao esforço de origem cardiovascular central na síndrome pós-COVID-19 poderia ser decorrente de lesão miocárdica inflamatória crônica - a prevalência de miocardite clínica e subclínica em atletas universitários foi 2,3% por ressonância cardíaca e pode ser um dos motivos de redução de desempenho nesta população⁽⁷⁾ - ou de lesão microvascular pulmonar. A doença vascular pulmonar, detectada exclusivamente sob estresse físico, é também conhecida como 'hipertensão pulmonar de esforço'. Além do comprometimento da bomba cardíaca, a oferta de O_2 poderia ainda estar comprometida por redução do transporte de O_2 em decorrência de anemia, principalmente após a alta hospitalar.⁽⁸⁾

Do ponto de vista periférico, a intolerância ao esforço pode ser decorrente do comprometimento da utilização periférica de O_2 ou da redução da extração periférica de O_2 por injúria mitocondrial, com consequente impacto negativo na produção de energia durante a respiração celular para formação de ATP. Neste contexto, Baratto et al.⁽⁸⁾ demonstraram que os pacientes pós-COVID-19 na alta hospitalar apresentavam maior débito cardíaco (DC) em repouso, menor conteúdo arterial de O_2 (transporte convectivo de O_2 reduzido) e uma menor diferença arteriovenosa de O_2 em relação a controles saudáveis, mas com taxa de extração semelhante. Durante o exercício, apesar do maior DC, os pacientes pós-COVID-19 apresentavam menor extração muscular de O_2 na ausência de aumento da pressão de artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar, justificando o menor $\dot{V}O_2$ pico.⁽⁸⁾ Ao avaliar pacientes com sintomas persistentes após infecção por COVID-19, Singh et al.⁽³⁾ elegantemente demonstraram, por meio de TECP invasivo, que a oferta de O_2 encontrava-se normal e associada a uma redução na taxa de extração periférica de O_2 e elevação da saturação venosa mista de O_2 em relação aos controles, resultando em um $\dot{V}O_2$ pico reduzido e indicando uma menor oferta difusiva de O_2 para as mitocôndrias.⁽³⁾ Neste estudo, nenhum paciente apresentou limitação cardiocirculatória central. Corroborando o comprometimento muscular periférico por disfunção da respiração celular mitocondrial, e não por descondiçãoamento muscular periférico, um relato de caso recente com realização de biópsia muscular após

1. Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

3 semanas de infecção leve por COVID-19 evidenciou uma redução da razão actina:miosina com perda dos filamentos de miosina, confirmando, portanto, a presença de miopatia primária pela COVID-19 como causa de fadiga crônica.⁽⁹⁾ Estes achados abrem um nova perspectiva que sugere que a miopatia por lesão viral seja responsável pela persistência da fadiga na COVID-19 longa. Neste mesmo sentido, existe a hipótese de que estes pacientes possam desenvolver encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crônica pós-viral com possível neuropatia de fibras pequenas associada, como já descrito previamente nas infecções por outros vírus, ou no dano dos neurônios olfatórios, causando uma redução do fluxo do líquido cefalorraquidiano, com congestão do sistema glinfático e subsequente acúmulo tóxico no sistema nervoso central.^(10,11)

A redução do $\dot{V}O_2$ pico não foi o único achado descrito na síndrome pós-COVID-19. Alguns estudos relataram hiperventilação leve por aumento na ventilação minuto pela produção de CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)

durante o esforço, que seria justificado por um aumento da quimiosensibilidade central⁽³⁾ ou por respiração disfuncional,^(5,6) o que reduziria a pressão arterial de CO_2 por aumento do *drive* ventilatório. Deve-se considerar, entretanto, que estímulos sistêmicos da ventilação, como a ativação durante o exercício de ergorreceptores, como metabo- e mecanorreceptores, presentes nos músculos periféricos, também podem justificar o aumento da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ na ausência de sequelas pulmonares e cardíacas.⁽³⁾ Outra possível causa para ineficiência ventilatória seria o aumento do espaço morto como fração do volume corrente (V_{EM}/VC), que pode estar presente em pacientes com lesão endotelial e/ou microvascular, com pouca perfusão dos alvéolos, e/ou destruição do leito vascular pulmonar em áreas fibróticas, associado à redução da difusão de O_2 pela barreira hemato-alveolar.^(3,8) Tal hipótese seria plausível para justificar, por exemplo, a hipotética presença de hipertensão pulmonar de esforço (não confirmada até o momento na literatura).^(3,8) Por fim,

Tabela 1. Resumo dos principais estudos avaliando a intolerância ao exercício em pacientes após a infecção por COVID-19.

Tempo de avaliação - amostra (n)	Dispneia (MRCm)	Subgrupos	$\dot{V}O_2$ pico na amostra	Achados
Rinaldo et al. ⁽²⁾ 3 meses (n = 75)	Dispneia 57%	Gravidade da hospitalização: leve-moderada, grave, e crítica	54% ($\dot{V}O_2 < 85\%$ prev) (análise <i>post hoc</i>)	Mais velhos Mais sequelas residuais pulmonares Nenhuma diferença na função pulmonar Não houve diferença nas respostas cardiocirculatórias e de trocas gasosas Leve aumento da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ no grupo crítico vs. leve-moderado
Rinaldo et al. ⁽⁴⁾ 3 meses (n = 75)	Dispneia 52%	$\dot{V}O_2$ pico reduzido ou normal	55% ($\dot{V}O_2 < 85\%$ prev)	Menor limiar de lactato Menor $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ Menor Pulso O_2
Skjørten et al. ⁽⁵⁾ 3 meses (n=156) (multicêntrico)	Dispneia 47%	Comparação com população normal sem COVID-19 pelo score z (20% em UTI)	$89 \pm 17\%$ prev 31% ($\dot{V}O_2 < 80\%$ prev)	15% limiar de lactato reduzido 16% limitação ventilatória 23% dessaturação $>4\%$ 15% $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ aumentado
Motiejunaite et al. ⁽⁶⁾ 3 meses (n = 114)	Dispneia 40%	DCO $\leq$ ou $> 75\%$ prev	75% ($\dot{V}O_2 < 85\%$ prev)	Menor $\dot{V}O_2$ pico Limiar de lactato reduzido Tendência a uma maior limitação ao exercício
Liu et al. ⁽¹²⁾ 7 meses (n = 41)	-	Persistência ou ausência de fibrose pulmonar na TC do tórax	$16,4 \pm 3,6$ mL/kg/min (com fibrose) $20,2 \pm 3,7$ mL/kg/min (sem fibrose)	Mais velhos e hospitalização mais grave Menor $\dot{V}O_2$ pico Menor METS Maior $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$
Debeaumont et al.* 6 meses (n = 23)	Dispneia 78%	ICU vs. enfermaria	52% ($\dot{V}O_2 < 85\%$ prev)	Maior $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$
Dorelli et al.** 5 meses (n = 28)	-	$\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2 > 31$ ou ≤ 31	$29,2 \pm 8,3$ mL/kg/min	Nenhuma diferença nas variáveis de função pulmonar no repouso e nas respostas do TECP

Abreviaturas: MRCm: Escala modificada de dispneia do Conselho Médico de Pesquisa (*Medical Research Council*); $\dot{V}O_2$ pico: pico de consumo de oxigênio no esforço; IT: índice de trabalho; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: ventilação minuto pela produção de dióxido de carbono; DCO: difusão de monóxido de carbono; TC do tórax: tomografia computadorizada do tórax; UTI: unidade de terapia intensiva. *DOI: <https://www.doi.org/10.1093/ptj/pzab099> **DOI: <https://www.doi.org/10.3390/diagnostics11030507>.

a relação V_{EM}/VC também poderia estar elevada como consequência da redução do VC durante o exercício devido à persistência da fibrose intersticial pulmonar com consequente alteração da mecânica ventilatória e limitação ventilatória neste caso, com possível associação com a extensão do acometimento pulmonar intersticial agudo.⁽¹²⁾ Por fim, a presença de hipoxemia induzida pelo esforço poderia levar à redução da oferta muscular de O_2 , causando limitação de trocas gasosas.⁽⁵⁾

Assim, à luz do conhecimento fisiopatológico atual de mecanismos de intolerância ao esforço e considerando-se a gama de manifestações sistêmicas da fase aguda da infecção por COVID-19, seria simplista de nossa parte considerar que todos os sintomas crônicos da síndrome da COVID-19 longa são decorrentes de descondiçãoamento físico por inatividade ou internação prolongada. A teoria do descondiçãoamento não explica a presença de sintomas persistentes em pacientes que foram acometidos por formas leves da

doença, muitos dos quais nem sequer necessitaram de internação hospitalar. Da mesma forma, tal teoria não explica a dissociação entre a gravidade da internação hospitalar e a redução do $V'O_2$ pico reportada até o momento, assim como não explica o antagonismo da persistência de sintomas em pacientes com $V'O_2$ pico preservado.⁽⁴⁻⁶⁾ Frente à potencialmente complexa e ainda desconhecida síndrome pós-COVID, é temeroso sermos simplistas na tentativa de desvendar seus mecanismos de intolerância ao exercício, é inaceitável sermos simplistas na tentativa de desvendar seus mecanismos de intolerância ao exercício. Precisamos de evidências científicas mais robustas antes de tirarmos conclusões reducionistas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EVMF e RKFO: elaboração, escrita e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* 2021; 27: 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
2. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. *Respiratory Medicine* 2021;187:106577. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106577>.
3. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *CHEST* 2021; S00123692(21)03635-7. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.010>.
4. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100870. <https://doi.org/10.1183/13993003.00870-2021>.
5. Skjørtén I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100996. <https://doi.org/10.1183/13993003.00996-2021>.
6. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. *Eur Respir J* 2021; 58: 2101578. <https://doi.org/10.1183/13993003.01578-2021>.
7. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*. 2021;6(9):1078-1087. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2065>.
8. Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol* 2021; 130: 1470-1478. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00710.2020>.
9. Belén Rodríguez, S. Nansoz, D.R. Cameron et al. Is myopathy part of long-Covid? *Clinical Neurophysiology* 2021;132:1241-1242. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.008>.
10. Wostyn, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Medical Hypotheses* 2021; 146:110469. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>.
11. Joseph, P, Arevalo, C, Oliveira RFK, et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest* 2021; 160(2):642-651. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.082>.
12. Liu M, Lv F, Huang Y and Xiao K. Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery. *Front. Med*. 2021. 8:636298. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.636298>.



Sinal do halo invertido em COVID-19

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹

Dois pacientes com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR, apresentaram aspectos distintos do sinal do halo invertido nas tomografias do tórax (Figura 1).

O sinal do halo invertido (SHI), observado em tomografias computadorizadas (TC) do tórax, é definido como uma área arredondada ou ovalar de opacidade em vidro fosco, circundada completa ou parcialmente por um anel de consolidação. Esse sinal é descrito não só na pneumonia em organização (PO), como em um amplo espectro de doenças infecciosas e não infecciosas. Embora considerado um sinal pouco específico, a cuidadosa análise de suas características morfológicas pode estreitar o diagnóstico diferencial, auxiliando o médico assistente no diagnóstico definitivo.

O SHI em pacientes com COVID-19 pode estar relacionado a doenças infecciosas associadas, ou se dever a fases evolutivas da própria COVID-19. As principais alterações relacionadas à COVID-19 que podem cursar com o SHI são a PO e o infarto pulmonar. Esse diagnóstico diferencial é extremamente importante, pois diferentes

abordagens terapêuticas se farão necessárias. O SHI secundário à organização do processo inflamatório, com PO, se apresenta com o aspecto clássico de opacidade em vidro fosco circundada por um halo de consolidação.

Áreas de baixa atenuação dentro do halo, com ou sem reticulação (SHI reticular), sugerem fortemente infarto pulmonar. A localização subpleural e pulmonar inferior, bem como o derrame pleural em associação com o SHI, também podem favorecer este diagnóstico. Em relação ao SHI reticular, o estado imunológico do paciente é a informação clínica mais importante para o diagnóstico diferencial. Em pacientes imunodeficientes, a principal hipótese diagnóstica são as doenças fúngicas invasivas. Em pacientes imunocompetentes, o achado do SHI reticular, de regra, corresponde a infarto pulmonar. A fisiopatologia da doença vascular em pacientes com COVID-19 é controversa e pode envolver trombose microvascular *in situ* ou embolia pulmonar originada de veias pélvicas ou dos membros inferiores. Como a doença vascular pulmonar na COVID-19 envolve principalmente as artérias segmentares e subsegmentares, alguns autores

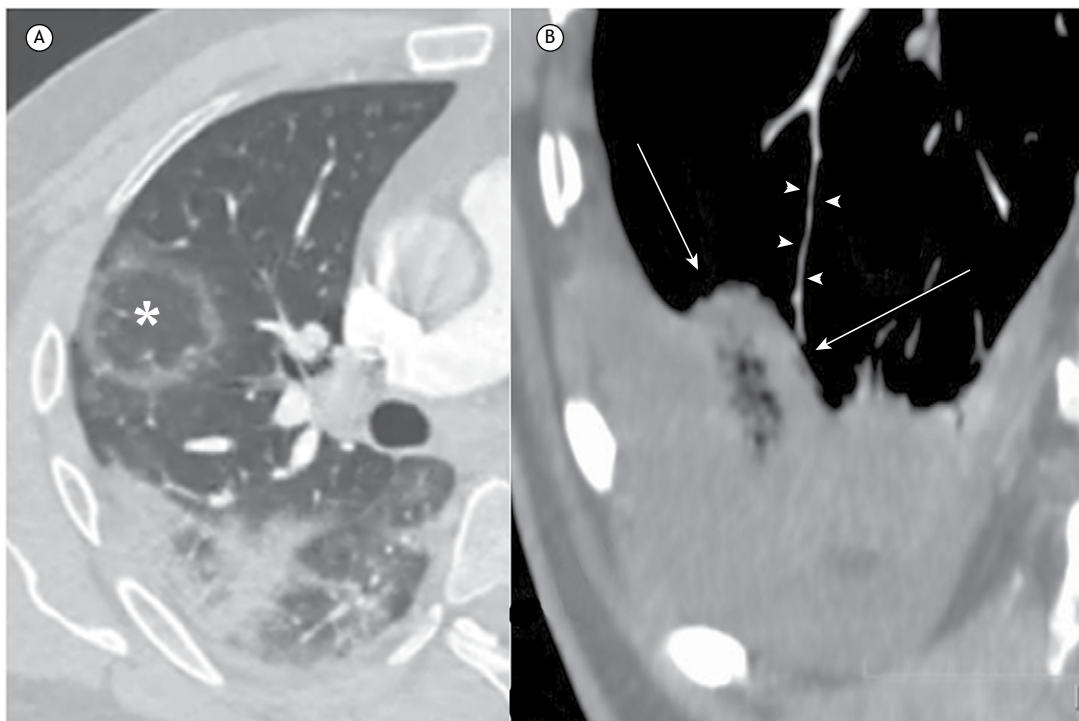


Figura 1. Em A, sinal do halo invertido clássico, com opacidade em vidro fosco arredondada, circundada por um halo de consolidação (asterisco). Observar também a consolidação no parênquima pulmonar posterior. Em B, sinal do halo invertido reticular (setas), com aspecto de reticulação central e localização periférica e subpleural, além de derrame pleural associado. Notar também o afilamento da artéria adjacente, com aspecto de irregularidades nos seus contornos (cabeças de seta).

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

sugerem que o desenvolvimento de infarto pulmonar na COVID-19 é atribuível mais frequentemente à trombose de vasos pulmonares causada por inflamação pulmonar grave e hipercoagulabilidade do que por tromboembolismo^(1,2).

Em conclusão, o SHI é um achado comum em TC sem contraste de pacientes com COVID-19 e pode estar

relacionado a dois eventos fisiopatológicos distintos com características de imagem diferentes: o SHI com aspecto clássico, que sugere o diagnóstico de PO, e o SHI reticular, que leva ao diagnóstico de infarto pulmonar, especialmente quando acompanhado de derrame pleural, piora clínica súbita e elevação do dímero D. Nessas condições, a menos que contraindicado, a realização de angiotomografia pulmonar deve ser considerada.

REFERÊNCIAS

1. Sales AR, Casagrande EM, Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. The Reversed Halo Sign and COVID-19: Possible Histopathological Mechanisms Related to the Appearance of this Imaging Finding. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(S1):70–96. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.029>.
2. Marchiori E, Nobre L, Hochegger B, Zanetti G. The Reversed Halo Sign: Considerations in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Thromb Res* 2020;195:228-30. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.001>.



Pesquisa de implementação e seu papel na saúde pública e políticas de saúde

Victoria Sáenz^{1,2}, Cecilia María Patino^{1,3}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Um ministério da saúde, preocupado com o aumento da prevalência do tabagismo na população adulta, examinou uma amostra dessa população para identificar obstáculos à cessação do tabagismo. Os resultados mostraram que as intervenções atuais para a cessação do tabagismo, baseadas na consulta a um pneumologista, não eram viáveis em virtude de grandes obstáculos como dificuldade em agendar uma consulta e comparecer às consultas de acompanhamento, que resultavam em perda da motivação. Esses resultados foram usados para a elaboração de uma intervenção de base populacional para a cessação do tabagismo por meio de um aplicativo para smartphone para avaliar sua viabilidade e eficácia.

PESQUISA OU CIÊNCIA DE IMPLEMENTAÇÃO

A Pesquisa ou Ciência de Implementação (PI) é uma abordagem científica específica que avalia a eficácia da incorporação de intervenções e políticas baseadas em evidências na rotina do sistema de saúde. A PI foca nos facilitadores da implementação de intervenções baseadas em evidências em sistemas de saúde públicos e privados, bem como nos obstáculos a sua implementação, além de promover a aplicação, o uso e a sustentabilidade dessas intervenções em grande escala (Figura 1).

A PI avalia diferentes tipos de intervenções, tais como novas tecnologias e dispositivos médicos, aplicação de protocolos de tratamento, programas de prestação de serviços e intervenções comportamentais. São usados na PI métodos de pesquisa das ciências sociais, além de métodos para determinar o custo de estratégias de implementação em diferentes níveis do sistema de saúde.⁽¹⁾

COMO A PI PODE MELHORAR A SAÚDE PÚBLICA?

A PI aborda as prioridades dos formuladores de políticas de saúde e as necessidades daqueles que tomam as decisões a respeito da saúde no mundo real. Embora esforços bem-sucedidos tenham sido feitos para preencher a lacuna de pesquisa sobre mudanças em políticas de saúde, os processos de tomada de decisões em saúde são altamente complexos e envolvem um grande número de partes interessadas. A pesquisa voltada às políticas de saúde, como é o caso da PI, apoia o uso de achados de pesquisa no planejamento e implementação de políticas de saúde pelos formuladores de políticas.⁽²⁾ Assim, o

principal papel da PI é melhorar a eficácia dos sistemas de saúde e da assistência à saúde.

CONSIDERAÇÕES AO REALIZAR PI

População: O ideal é que a PI seja realizada na população que será afetada pela intervenção de saúde. Os critérios de inclusão devem ser amplos e resultar em uma população de estudo verdadeiramente representativa da população-alvo, ao passo que os critérios de exclusão devem ser mínimos. Em nosso exemplo, a população consistiu em fumantes adultos de todas as regiões do país e com acesso a um smartphone.

Intervenção/Exposição: As intervenções que se enquadram na PI são amplas. Elas podem ser complexas, e o grupo de pesquisa deve tentar envolver as diversas partes interessadas. Em nosso exemplo, a intervenção foi o uso de um aplicativo para promover intervenções comportamentais para a cessação do tabagismo. As partes interessadas incluíam o ministério da saúde, a população em geral e profissionais de saúde que trabalhavam em programas de cessação do tabagismo.

Grupo de comparação: A abordagem analítica da PI difere da abordagem usada na pesquisa clínica. Em geral, a intervenção já se mostrou eficaz no ambiente controlado de um ensaio clínico. Na PI, o objetivo é testar

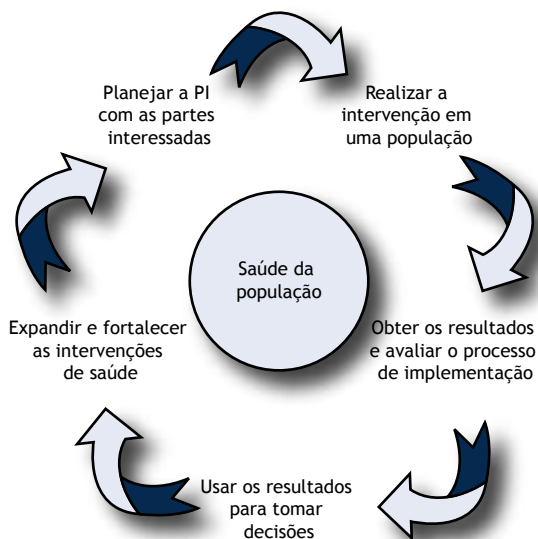


Figura 1. O processo de pesquisa de implementação. PI: pesquisa de implementação.

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

2. Roche Argentina, Buenos Aires, Argentina.

3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

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

a aplicação de uma intervenção no mundo real e se ela continua a ser eficaz ao longo do tempo. Portanto, pode não ser necessário um grupo de comparação, ou podem ser usados controles históricos.

Desfecho: Os desfechos geralmente se concentram na viabilidade, aceitação, adesão e eficácia em contextos do mundo real nos quais a intervenção

será implantada. Em nosso exemplo, os desfechos incluem, ou incluiriam a percepção da utilidade do aplicativo, o número de interações com o aplicativo e, mais importante, as taxas de cessação do tabagismo entre os usuários. A PI pode avaliar vários desfechos simultaneamente, e os resultados deveriam ser usados em processos de tomada de decisões.

REFERÊNCIAS

1. Remme JH, Adam T, Becerra-Posada F, D'Arcangues C, Devlin M, Gardner C, et al. Defining research to improve health systems. PLoS Med. 2010;7(11):e1001000. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001000>
2. Langlois EV, Mancuso A, Elias V, Reveiz L. Embedding implementation research to enhance health policy and systems: a multi-country analysis from ten settings in Latin America and the Caribbean. Health Res Policy Syst. 2019;17(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12961-019-0484-4>



Medidas de função muscular respiratória como critérios diagnósticos de paralisia diafragmática

Mayra Caleffi-Pereira¹ , Andre Luiz Pereira de Albuquerque^{1,2} 

CONTEXTO

A disfunção diafragmática é uma causa subdiagnosticada de dispneia. Pacientes com paralisia diafragmática unilateral podem ser assintomáticos ou apresentar dispneia aos esforços, que geralmente é um achado incidental. Medidas de função muscular respiratória podem auxiliar no diagnóstico e na quantificação da disfunção diafragmática.^(1,2)

VISÃO GERAL

Uma paciente de 52 anos de idade no pós-operatório tardio de substituição da valva mitral foi encaminhada para avaliação da função muscular respiratória em virtude de dispneia aos esforços (pontuação na escala do *Medical Research Council* = 2) e elevação do hemidiafragma direito na radiografia de tórax.

Os testes de função pulmonar revelaram redução moderada do VEF₁ (46% do previsto) e CVF (51% do previsto), com relação VEF₁/CVF normal (88%) e CPT reduzida (72% do previsto). As medidas de força muscular respiratória confirmaram a presença de fraqueza inspiratória, com valores baixos de PImáx (67% do previsto), pressão transdiafragmática durante a fungada voluntária (manobra de *sniffing*; 30% do previsto) e pressão transdiafragmática durante a estimulação magnética bilateral do nervo frênico (*twitch*, isto é, contração muscular; 40% do previsto). Além disso, a

pressão gástrica (Pga) durante a manobra de *sniffing* foi negativa, embora se esperem valores positivos durante a inalação. Isso resultou em pressão transdiafragmática extremamente baixa, refletindo a fraqueza diafragmática.

A ultrassonografia diafragmática revelou diminuição da mobilidade e espessura do hemidiafragma direito durante a respiração profunda, além de movimento paradoxal durante a manobra de *sniffing* (Figura 1A). Isso provavelmente ocorreu em virtude da Pga negativa durante a manobra de *sniffing*, com o diafragma sendo sugado para dentro do tórax, prejudicando assim a mecânica do diafragma e a geração de pressão respiratória.⁽³⁾

A função diafragmática também foi avaliada por meio de tomografia por impedância elétrica, que revelou redução da distribuição da ventilação no pulmão correspondente ao hemidiafragma paralisado (aproximadamente 29%; Figura 1B).

O teste de exercício cardiopulmonar evidenciou o papel da fraqueza diafragmática na limitação do exercício, e a disfunção diafragmática foi evidenciada pela diminuição da Pga à medida que a taxa de trabalho aumentava. A disfunção diafragmática apresentou relação com um aumento da FR e dispneia em função da taxa de trabalho em comparação com um indivíduo saudável (controle; Figura 2). Alguns estudos descreveram pacientes com paralisia diafragmática unilateral e redução da força diafragmática relacionada com Pga baixa.^(4,5)

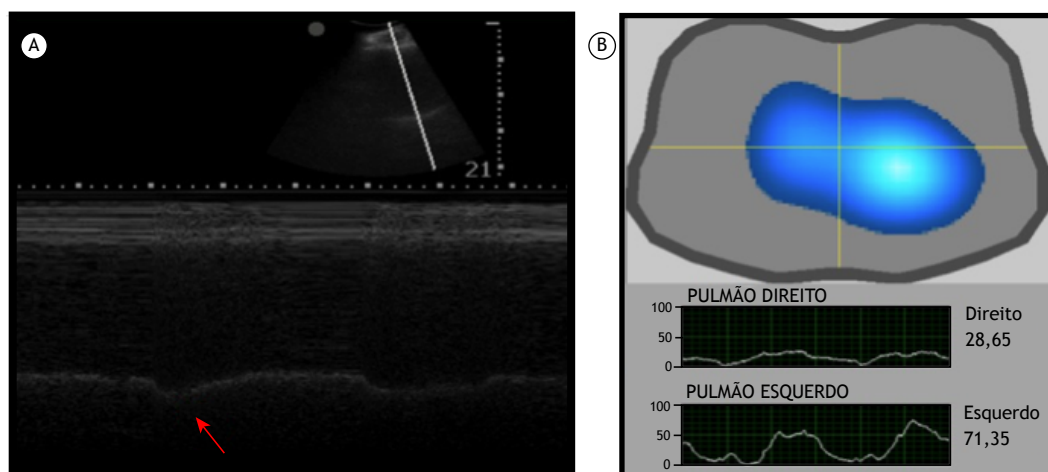


Figura 1. Em A, hemidiafragma paralisado apresentando movimento paradoxal durante a manobra de *sniffing* (seta vermelha). Em B, tomografia por impedância elétrica mostrando redução da distribuição da ventilação no pulmão correspondente ao hemidiafragma paralisado.

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

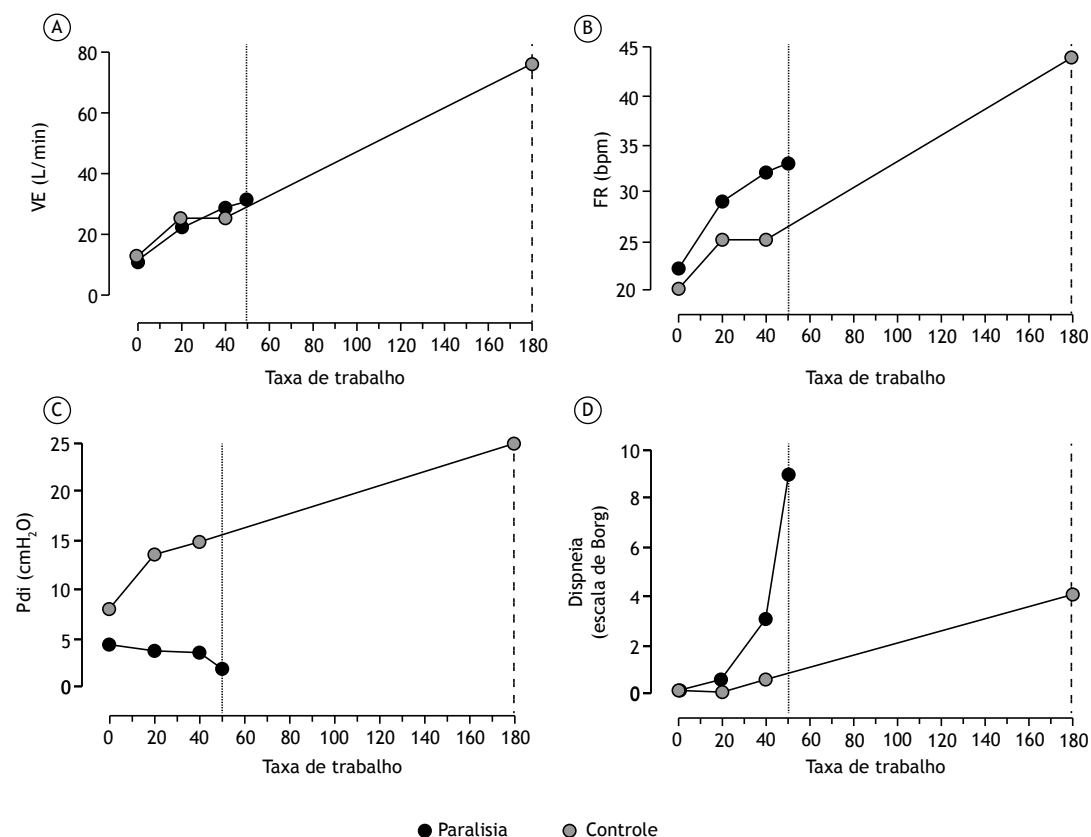


Figura 2. Teste de exercício cardiopulmonar mostrando A) V_E , B) FR, C) pressão transdiafragmática (Pdi) e D) pontuação na escala de dispneia de Borg em função da taxa de trabalho em comparação com um indivíduo saudável (controle). As linhas pontilhadas representam o pico do exercício.

MENSAGEM CLÍNICA

A paralisia diafragmática, como no caso aqui relatado, deve ser considerada como possível causa de dispneia.

A avaliação da função muscular respiratória e o teste de exercício cardiopulmonar podem auxiliar no diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. 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 Respir J*. 2019;53(6):1801214. <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>
2. McCool FD, Manzoor K, Minami T. Disorders of the Diaphragm. *Clin Chest Med*. 2018;39(2):345-360. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.012>
3. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Wragg S, Polkey MI, Moxham J, et al. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1565-1569. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154858>
4. Caleffi Pereira M, Dacha S, Testelmans D, Gosselink R, Langer D. Assessing the effects of inspiratory muscle training in a patient with unilateral diaphragm dysfunction. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(2):e90-e96. <https://doi.org/10.1183/20734735.0129-2019>
5. Caleffi Pereira M, Cardenas LZ, Ferreira JG, Iamonti VC, Santana PV, et al. Unilateral diaphragmatic paralysis: inspiratory muscles, breathlessness and exercise capacity. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00357-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00357-2019>



Carga respiratória em obesos e jovens asmáticos: um estudo da cinética diafragmática

Luís Henrique Sarmiento Tenório¹, Fabiana Cavalcanti Vieira¹,
Helga Cecília Muniz de Souza², Armele de Fátima Dornelas de Andrade²,
Virgínia Maria Barros de Lorena³, Décio Medeiros^{1,4,5},
José Ângelo Rizzo^{1,5,6}, Georgina Veras de Araújo Gueiros Lira^{1,5,6},
Marco Aurélio de Valois Correia Junior^{5,7},
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^{1,4,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Criança e Saúde do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
2. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
3. Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brasil.
4. Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
5. Centro de Pesquisa em Alergia e Imunologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
6. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.
7. Pós-graduação em Hebiatria e Educação Física, Universidade de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

Recebido: 23 abril 2021.

Aprovado: 28 julho 2021.

Trabalho realizado no Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a cinética diafragmática, a função respiratória e a dosagem sérica de leptina e citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF- α) em três grupos clínicos: obeso, asmático e saudável. **Métodos:** Estudo clínico-exploratório realizado com 73 jovens (12-24 anos, sendo 42,5% do sexo masculino) alocados em três grupos: obesidade (GO, n = 33), índice de massa corporal (IMC z-score) $\geq +2$ e asmáticos leves controlados (GA, n = 26), classificados pela GINA, e grupo controle saudável (GC, n = 14). Os participantes foram submetidos à ultrassonografia diafragmática, espirometria, pressão respiratória máxima, níveis séricos de leptina e níveis de IL-6 e TNF- α em hemocultura total. **Resultados:** A espessura do diafragma foi maior no GO em comparação ao GA e GC ($2,0 \pm 0,4$ vs $1,7 \pm 0,5$ e $1,6 \pm 0,2$, respectivamente, com $p < 0,05$). A ventilação voluntária máxima (VVM) foi significativamente menor no GO e GA em relação ao GC ($82,8 \pm 21,4$ e $72,5 \pm 21,2$ vs $102,8 \pm 27,3$, respectivamente, com $p < 0,05$). O GO tem a maior taxa de leptina entre todos os grupos (com os outros dois grupos, $p < 0,05$). Os três grupos tinham níveis semelhantes de TNF- α e IL-6.

Conclusão: A hipertrofia muscular encontrada no diafragma de indivíduos obesos pode ser justificada pelo aumento do trabalho respiratório imposto pela condição crônica da doença. Esse aumento de espessura não ocorreu em asmáticos leves controlados. Os marcadores IL-6 e TNF- α não detectaram evidências de inflamação muscular, embora fosse esperado que a leptina estivesse alterada em indivíduos obesos. Pacientes obesos e asmáticos apresentaram menor resistência pulmonar do que os saudáveis.

Descritores: Obesidade; Asma; Excursão do diafragma; Espessura do diafragma; Adipocinas.

INTRODUÇÃO

Na última década, relatou-se que a obesidade infantil e a asma podem levar a mecanismos imunometabólicos que causam impacto negativo no sistema respiratório.⁽¹⁾ Embora seja bem conhecido que a obesidade e a asma podem alterar a mecânica torácica, reduzir os volumes e capacidades pulmonares e aumentar a resistência das vias aéreas, as alterações na excursão e espessura do diafragma nessa população específica ainda não foram estudadas.^(2,3) Adipocinas (leptina sérica, IL-6) e outras citocinas inflamatórias podem modificar a função do diafragma em indivíduos observados ao longo da vida.⁽⁴⁻⁷⁾

A avaliação ultrassonográfica da cinética diafragmática pode contribuir para a identificação precoce de alterações estruturais induzidas pela maior demanda respiratória vivenciada por indivíduos obesos ao longo da vida,

bem como em períodos intercrises de asmáticos.^(8,9) A hipótese é que jovens obesos ou asmáticos podem ter o diafragma comprometido e as adipocinas alteradas, causando impacto negativo na função pulmonar e na força ou resistência dos músculos respiratórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a cinética diafragmática, a função respiratória e a dosagem sérica de leptina e citocinas inflamatórias em hemoculturas (IL-6 e TNF- α) nos três grupos clínicos: obesos, asmáticos e jovens saudáveis.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico-exploratório realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, Pernambuco. Registro de ensaio clínico: endofenótipo de obesidade-asma e mobilidade

Endereço para correspondência:

Marco Aurélio de Valois Correia Junior. Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Prédio das Pós-Graduações do CCS, 1º andar, Cidade Universitária, CEP 50670-420, Recife, PE, Brasil.

Tel.: 55 81 2126-8514. E-mail: marcovalois@gmail.com

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil, sob código de financiamento 001.

do diafragma na adolescência, NCT03029936.⁽¹⁰⁾ Todos os participantes e seus responsáveis foram informados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Participaram do estudo 73 jovens dos sexos masculino e feminino, com idades entre 12 e 24 anos, alocados em três grupos: grupo obesidade (GO), grupo asmático (GA) e grupo comparativo (GC). O GO incluiu 33 indivíduos com diagnóstico de obesidade (índice de massa corporal - IMC-escore $\geq +2$).⁽¹¹⁾ O GA foi composto por 26 indivíduos com diagnóstico de asma leve persistente controlada, de acordo com os critérios da GINA,⁽¹²⁾ com uma pontuação z do IMC $< +2$. Por fim, o GC foi formado por 14 indivíduos sem doenças respiratórias ou neurológicas. A Figura 1 mostra o fluxograma de desenho do estudo.

Considerando a demanda espontânea do serviço, todos os pacientes dos ambulatórios de pediatria do hospital foram selecionados. O grupo saudável foi composto pelos familiares saudáveis dos pacientes e da equipe. Aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão: indivíduos com doenças congênitas, neurológicas ou genéticas e pacientes que não respondiam aos comandos do procedimento.

Inicialmente, avaliaram-se os dados antropométricos e clínicos de todos os pacientes participantes. Todas as medidas foram coletadas no ambulatório pela manhã, em jejum de pelo menos 4 horas, para avaliar os níveis de adipocina. Posteriormente, realizou-se uma ultrassonografia diafragmática para avaliar a excursão, a espessura, a espirometria e as pressões respiratórias máximas.

Mensuraram-se o peso corporal e a estatura em balança digital com precisão de 0,01 kg (Balança digital, Indústrias Filizola S.A., São Paulo, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil de 2 m de graduação de 0,1 cm (Estadiômetro Sanny®, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil), respectivamente. O cálculo do índice de massa corporal (IMC) seguiu o programa AnthroPlus da Organização Mundial da Saúde (OMS) (AnthroPlus, OMS, Genebra, Suíça) e categorizado de acordo com o escore z do IMC.⁽¹¹⁾

Avaliou-se a composição corporal por meio da mensuração das sete dobras cutâneas (subescapular, axilar média, tríceps braquial, coxa, suprailíaca, abdome e tórax) com um plicômetro digital (Plicômetro digital DGI, Prime Med, Curitiba, Paraná, Brasil). Realizaram-se três medidas, seguidas do cálculo da média aritmética entre elas.⁽¹³⁾

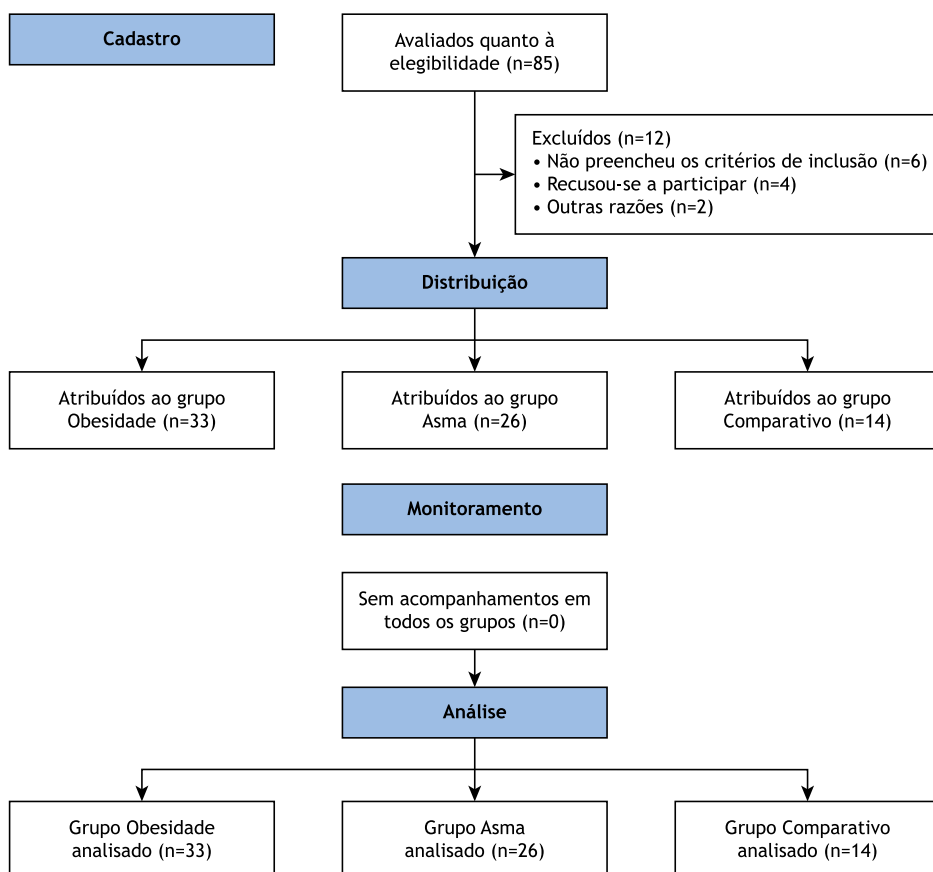


Figura 1. Fluxograma de projeto do estudo.

Mediu-se a excursão diafragmática em indivíduos deitados com o tórax apoiado em uma inclinação de 45°, realizando um ultrassom (Sistema de ultrassom Sono Ace R3, Samsung Company, Seul, Coreia do Sul) no modo M, com um transdutor convexo (3,5 MHz) posicionado em linha axilar média direita.^(14,15) Os participantes foram instruídos a respirar profunda e rapidamente no nível da capacidade pulmonar total (CPT), o que foi repetido várias vezes. O registro das excursões diafragmáticas craniocaudais durante a respiração em repouso e a respiração até a CPT mostrou curvas sinusoidais.^(14,15) A excursão diafragmática apareceu na trajetória obtida entre a linha de base antes do início da inspiração e o platô no final da CPT. Obteve-se a média de cinco medidas com diferença inferior a 10% entre elas.

Avaliou-se a espessura do diafragma por meio de um ultrassom (Sistema de ultrassom Sono Ace R3, Samsung Company, Seul, Coreia do Sul) no modo B. Posicionaram-se o participante em decúbito lateral esquerdo^(9,14,15) e um transdutor linear de alta resolução e baixa penetração (7,5 MHz) perpendicularmente à cavidade torácica entre o oitavo e o nono espaço intercostal, entre as linhas axilares.⁽¹⁶⁾ Identificou-se o diafragma por duas linhas brilhantes paralelas que representam a membrana pleural e peritoneal. Mediu-se a espessura diafragmática do meio da linha pleural até o meio da linha peritoneal. Realizaram-se duas medidas de espessura entre 0,5 e 2 cm da visualização do seio costofrênico em cada imagem ultrassonográfica e utilizou-se do valor médio dessas duas medidas como medida final.⁽¹⁵⁾ Obteve-se a média das três medidas finais da espessura da zona de aposição diafragmática durante a capacidade residual funcional (espessura do diafragma relaxado - T_{fr}) e ao final da CPT (espessura do diafragma contraído - T_{tlc}). Também se calculou a fração de espessamento (FE) como o espessamento proporcional do diafragma da capacidade residual funcional (CRF) para a CPT. A FE representa um índice de espessamento diafragmático, conforme definido pela seguinte Equação 1:

$$FE = \left[\frac{(T_{tlc} - T_{fr})}{T_{fr}} \right] \times 100 \quad (1)$$

em que: T_{fr} é a espessura do diafragma, medida no final de uma expiração silenciosa (na CRF); e T_{tlc} é a espessura máxima do diafragma, medida no final de uma respiração profunda (na CPT).

Utilizou-se de um espirômetro portátil multifuncional (Spirobank G USB - MIR, Roma, Itália) para a realização da espirometria de acordo com os padrões recomendados.⁽¹⁷⁾ Para avaliar a ventilação voluntária máxima (VVM), solicitou-se ao paciente que respirasse o mais rápido e profundamente possível por 12 a 15 s. O volume mobilizado nesse período de tempo foi então extrapolado para o tempo de 1 min. Todas as equações utilizadas para os cálculos foram estimadas por Pereira et al.⁽¹⁸⁾

Avaliaram-se as forças musculares inspiratória e expiratória indiretamente por meio da mensuração das pressões inspiratória e expiratória máximas (P_{ímáx} e P_{emáx}, respectivamente) por meio de um manovacuômetro digital (MVD-300, GlobalMed, Rio Grande do Sul, Brasil). Para a obtenção da P_{ímáx}, solicitou-se ao paciente que realizasse uma expiração até o volume residual, seguida de uma inspiração máxima com a via aérea ocluída por um clipe nasal. Para a P_{emáx}, solicitou-se ao paciente que inspirasse até a CPT e, em seguida, fizesse uma expiração forçada. Realizaram-se três manobras com o paciente sentado e considerou-se o maior valor para avaliação, com base nos valores normais para as pressões respiratórias máximas em jovens.⁽¹⁹⁾

Coletaram-se 10 mm de sangue em tubos contendo heparina sódica para a cultura de células. Realizou-se a análise da leptina de acordo com as recomendações do fabricante usando o kit comercial Human Leptin Elisa (Kit Leptin ELISA, Millipore Corporation, St. Charles, Missouri, Estados Unidos). Quantificaram-se os níveis de citocinas das amostras séricas por meio do sistema Cytometric Bead Array (CBA), seguindo a metodologia sugerida pelo fabricante. Em primeiro lugar, transferiram-se 50 µl da mistura de grânulos de captura marcada com anticorpos monoclonais (anti-IL-2, anti-IL-4, anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IFNγ e anti-TNF-α) com diferentes intensidades de fluorescência (FL3) para tubos para testar as amostras e o controle negativo. Adquiriram-se os dados usando o citômetro de fluxo FACScalibur e realizaram-se as análises no software BD CBA (BD CBA, Becton, Dickinson and Company, San Jose, Estados Unidos).

Cultivaram-se as células do sangue periférico para uma padronização do segundo dia, realizada por Lorena et al.⁽²⁰⁾ Estimularam-se culturas de *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPT) e *Fito-hemaglutinina* (PHA) (5 µg/mL) e usaram-se culturas sem estímulo como controle negativo. O sangue foi cultivado em tubos específicos para cultura em uma proporção de 1 mL de sangue total para 1 mL de meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino a 37°C a 5% de CO₂.

Realizou-se o teste estatístico em um software estatístico (SPSS, 20.0, Chicago, Illinois, Estados Unidos) e construíram-se as figuras no GraphPad InStat (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, Estados Unidos). O teste de Shapiro-Wilk verificou a suposição de normalidade e homogeneidade das variáveis quantitativas envolvidas no estudo. A ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey comparou as variáveis quantitativas e normais entre os três grupos. No caso de variáveis quantitativas não normais, aplicou-se um teste de Kruskal-Wallis com comparação múltipla de Dunn. Todas as correlações usaram o coeficiente de Spearman. Apresentaram-se as variáveis numéricas como medidas de tendência central e dispersão. Todas as conclusões resultaram de um nível de significância de 5%.

Calculou-se a amostra no programa G* power-3.1.9.4 por post-hoc power com base nos dados de espessura do diafragma dos três grupos analisados. Os valores considerados foram: $\alpha = 0,05$; tamanho total da amostra = 73; número de grupos no teste ANOVA de uma via = 3; e tamanho do efeito $f = 0,4260637$. Calculou-se o tamanho do efeito com base na média, tamanho da amostra e raiz quadrada da variância combinada para os três grupos analisados. Esses dados geraram um power ($1-\beta$ err prob) de 90%.

RESULTADOS

Do total de 73 indivíduos participantes (42,5% homens), alocaram-se 14 (42,8% homens) no GC, 33 (39,4% homens) no GO e 26 (46,1% homens) no GA.

Como esperado, não se encontrou diferença entre os grupos para idade ou altura, enquanto o GO apresentou níveis mais elevados de peso total, escore z de IMC, massa corporal magra, massa gorda, percentual de gordura e circunferência abdominal do que o GA e o GC (Tabela 1).

Excursão do diafragma, espessura e fração de espessamento

A Figura 2 mostra as comparações da excursão e espessura diafragmática entre os grupos. Em relação à cinética do diafragma, o GO apresentou maior espessura na CRF do que o GA e o GC. Não se indicou diferença entre a mediana (intervalo interquartil) e a FE entre obesos, asmáticos e indivíduos saudáveis: respectivamente, 158 (79,5) vs 157,5 (133) vs 161 (109,9), $p > 0,05$ (dados não paramétricos - teste de Kruskal-Wallis). Além disso, correlacionaram-se positivamente as FEs com a massa gorda e o percentual de gordura corporal ($r = 0,431$, $p = 0,012$; $r = 0,425$, $p = 0,014$, respectivamente).

Teste de função pulmonar e pressões respiratórias máximas

Todos os três grupos de estudo apresentaram variáveis espirométricas, incluindo capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), dentro da normalidade (Tabela 2).

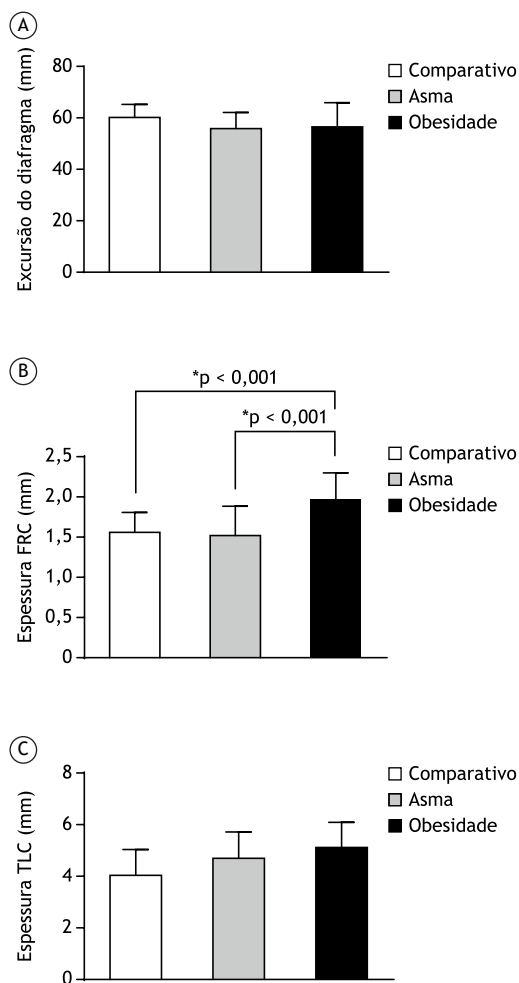


Figura 2. Comparação da excursão do diafragma (A), espessura do diafragma na capacidade residual funcional - FRC (B) e espessura do diafragma na capacidade pulmonar total - TLC (C) entre o grupo obeso, o grupo asma e o grupo comparativo ($59,6 \pm 9,8$ vs $54,1 \pm 13,9$ vs $53,7 \pm 16,3$; $p = 0,4223$, $1,6 \pm 0,2$ vs $1,7 \pm 0,5$ vs $2,0 \pm 0,4$; $p = 0,001$, $4,3 \pm 1,2$ vs $4,8 \pm 1,3$ vs $5,2 \pm 1,2$; $p = 0,0735$, respectivamente). * = ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey.

Tabela 1. Características dos 73 adolescentes.

Parâmetros	Obesidade (n = 33)	Asma (n = 26)	Comparativo (n = 14)	p*
Idade (y)	14(3,5)	14(3)	17,5(5,3)	>0,050
Peso total	83,30±17,8	47,20±10,4 ^a	54,10±5,6 ^a	< 0,001
Altura	159±7,4	156±10,03	164±5,77	>0,050
Pontuação IMCz	2,7(0,8)	0,52(0,1) ^a	-0,6(-0,8)	< 0,001
Massa corporal enxuta (Kg)	55,5±9,5	44,1±13,7 ^a	44,9±4,5 ^a	< 0,001
Massa gorda (Kg)	25,8±10,3	7,8±5,0 ^a	8,5±4,3 ^a	< 0,001
Gordura corporal (%)	30,8±7	14,6±8 ^a	15,6±7,1 ^a	< 0,001
Circunferência abdominal (cm)	99,9±12,8	68,6±13,6 ^a	73±4,3 ^a	< 0,001

Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil ou média $\pm$ desvio padrão, quando aplicável. Pontuação IMCz: índice de massa corporal; ^adiferenças com o grupo de obesidade; *ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey. ou teste de Kruskal-Wallis com comparação múltipla de Dunn

Tabela 2. Parâmetros espirométricos dos adolescentes.

Parâmetros	Obesidade (n = 33)	Asma (n = 26)	Comparativo (n = 14)	p*
CVF (%)	99,3±15,5	99,6±19,5	96,1±9,8	0,234
VEF1 (%)	96,3±15,2	91,6±18,2	95,1±9,7	0,497
VEF1/FVC	97,0±15,3	92,0±18,8	99,0±9,7	0,3309
VVM (%)	82,8±21,4 ^a	72,5±21,2 ^a	102,8±27,3	<0,001
PI _{máx} (cmH ₂ O)	-76,2±25,7	-78,1±21	-72,2±20,5	0,745
PE _{máx} (cmH ₂ O)	86,2±24,5	80,3±27,2	79,9±25,2	0,601

CVF: porcentagem da capacidade vital forçada prevista; VEF₁: porcentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo; VVM%: porcentagem da ventilação voluntária máxima prevista; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima. As equações utilizadas para calcular as porcentagens previstas foram estimadas por Pereira et al.⁽¹⁸⁾. ^adiferença com o grupo comparativo. *ANOVA unilateral com teste de comparação múltipla de Tukey.

Tanto o GO quanto o GA apresentaram média de VVM% significativamente menor do que os indivíduos saudáveis (Tabela 2). Todos os grupos tiveram pressões respiratórias máximas semelhantes.

Níveis sistêmicos de leptina e cultura de células de adipocinas

O GO apresentou níveis séricos de leptina mais elevados do que o GA e o GC: respectivamente, 48,1 (35,2) vs 10,1 (16,9) vs 8,7 (15,5), $p < 0,001$. A cultura de células de sangue total não mostrou diferenças significativas nas respostas de TNF- α e IL-6 a DPT e PHA entre os três grupos (Figura 3).

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que aborda a avaliação da excursão e espessura do diafragma em uma amostra de jovens obesos e asmáticos com todas as medidas destinadas a investigar as relações com os níveis sistêmicos de adipocinas (leptina e IL-6) e TNF- α , variáveis espirométricas e pressões respiratórias máximas, principalmente na cinética do diafragma. Observou-se que a obesidade levou ao aumento da espessura do diafragma na CRF, mas a excursão do diafragma permaneceu inalterada. Tal hipertrofia pode ser justificada pelo aumento do trabalho respiratório imposto pela condição crônica da doença. Na asma controlada, crises ocasionais de asma não causaram aumento na massa muscular, embora os GA e o GO tenham apresentado menor resistência respiratória do que o GC. Nem os marcadores IL-6 nem TNF- α apontaram para qualquer evidência de inflamação muscular; já a leptina alterada era esperada em indivíduos obesos.

Realizaram-se diferentes avaliações da cinética do diafragma em jovens. Até onde se sabe, apenas um estudo anterior⁽²¹⁾ avaliou medidas ultrassonográficas da excursão e espessura diafragmática em lactentes e crianças saudáveis, propondo valores normais para essa faixa etária. No entanto, este estudo avaliou a excursão e a espessura do diafragma na CRF, não conseguindo demonstrar a dinâmica do diafragma.

Boussuges et al.⁽⁹⁾ e Ueki et al.⁽¹⁶⁾ afirmam a importância de avaliar a excursão e a espessura do diafragma na CPT. Até o momento, nenhum estudo anterior avaliou as medidas ultrassonográficas da excursão e espessura do diafragma em jovens obesos. Apesar da dificuldade relatada na avaliação da excursão e da espessura diafragmática em indivíduos obesos,⁽⁹⁾ este estudo não encontrou dificuldades na avaliação da cinética diafragmática em jovens obesos.

O espessamento do diafragma em sua zona de aposição pode impulsionar a excursão diafragmática diante de um aumento da carga fisiológica (inspiração máxima) ou patológica (dispneia) em um paciente bem acordado.⁽²²⁾ Ainda assim, também se encontrou correlação positiva entre a massa gorda e o percentual de gordura corporal com as FEs no GO, permitindo conjecturar que indivíduos com maiores graus de obesidade podem comprometer a função do diafragma. Pelo que se entende, muito ainda precisa ser esclarecido sobre o comportamento da excursão, espessura e FE do diafragma no contexto da obesidade, principalmente no que diz respeito ao seu impacto na função pulmonar.

Alguns estudos^(23,24) abordaram a avaliação da cinética diafragmática com patologias associadas. Em unidades de terapia intensiva, a FE tornou-se um novo índice para prever a disfunção diafragmática.⁽²⁵⁾ Ela reflete o trabalho respiratório estabelecido pelo diafragma em resposta a determinada carga e pode replicar a força intrínseca do diafragma, mas também é influenciada pelo grau de carga imposto ao sistema respiratório.⁽²⁶⁾ Uma FE mais alta pode refletir um aumento do trabalho respiratório em resposta à maior carga cardiorrespiratória imposta ao músculo diafragmático quando avaliado em condições de respiração espontânea, mas não são conhecidos limites superiores para indivíduos jovens.⁽²⁷⁾

A função pulmonar tem sido amplamente estudada no âmbito da obesidade e asma.⁽²⁷⁾ Neste estudo, verificou-se que tanto os jovens obesos quanto os asmáticos apresentaram função pulmonar normal, mas diminuição da resistência respiratória (VVM), e valores normais para as pressões respiratórias máximas. Recentemente, o tecido adiposo branco tem demonstrado controlar o metabolismo muscular

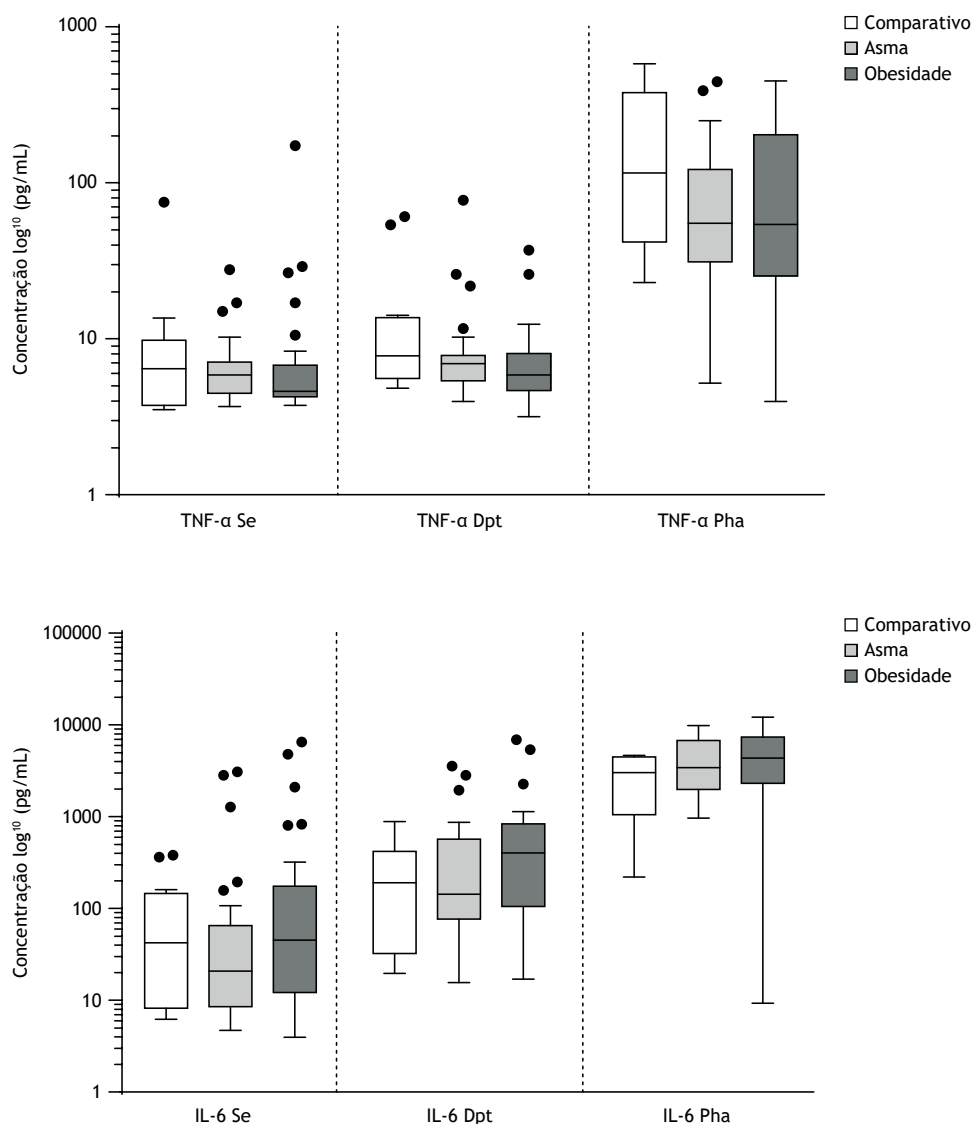


Figura 3. Comparação dos níveis de IL-6 e TNF-α nos grupos obesidade, asma e comparativo. IL = interleucina; Se = sem estímulo; Dpt = *Dermatophagoides pteronyssinus*; Pha = fito-hemaglutinina.

e também contribuir para o acúmulo de adipócitos intramusculares, além de aumentar a resistência à insulina.⁽²⁸⁾ Esse depósito de gordura intramuscular pode ser prejudicial à função muscular associada à liberação de fatores pró-inflamatórios, como leptina, IL-6 e TNF-α, que são prejudiciais ao metabolismo muscular.⁽⁶⁾

Obesidade e asma têm respostas diferentes para Th1 e Th2, influenciadas pelo antígeno estimulante e presença de citocinas no meio ambiente.⁽⁷⁾ No contexto da obesidade, o TNF-α está entre as citocinas pró-inflamatórias mais estudadas.⁽²⁹⁾ Pode estar aumentado, mas não necessariamente implicado em patologias ou processos inflamatórios. Nesta pesquisa, o GO e o GA não apresentaram resposta significativa aos níveis de TNF-α em relação ao GC, mesmo com o estímulo DPT. Esse achado é consistente

com outros estudos.^(4,30) As concentrações séricas de IL-6, conhecidas como marcadores inflamatórios crônicos de baixo grau, estão associadas à obesidade e à resistência à insulina em adultos e crianças.^(4,29) Smargiassi et al.⁽⁵⁾ relataram uma associação de peptídeos pró-inflamatórios circulantes, incluindo PCR e IL-6, com adiposidade abdominal, fatores de risco cardiometabólico e resistência à insulina em crianças na pré-puberdade. Nos achados deste trabalho, o GO não apresentou resposta significativa aos níveis de IL-6 em nenhum dos três estímulos em relação aos outros grupos, pois é possível que o tamanho da amostra nessas variáveis tenha se limitado a identificar a diferença entre os grupos.

Dessa forma, baseou-se a hipótese no fato de que níveis elevados de leptina sérica em obesos poderiam estar associados a alterações na espessura diafragmática,

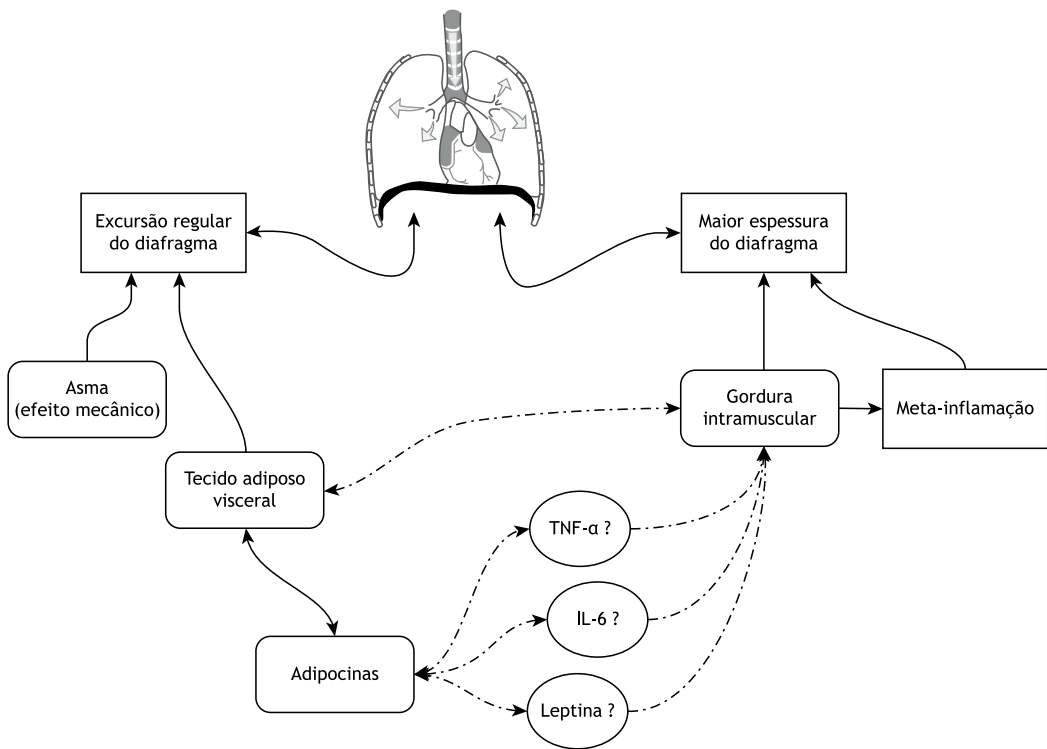


Figura 4. Modelo conceitual de obesidade e influência da asma na função do diafragma. Nota: IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; ? = possível influência.

conforme demonstrado em populações idosas, nas quais os níveis de leptina estão associados a um baixo desempenho físico e diminuição da força e massa muscular.⁽⁶⁾ Encontraram-se diferenças significativas nos níveis séricos de leptina no GO, enquanto a leptina no GA foi semelhante ao GC. No entanto, os resultados mostraram indivíduos obesos com maiores valores de espessura diafragmática na CRF do que o GA e o GC. Uma possível explicação para esses achados seria o acúmulo de adipócitos intramusculares, embora o treinamento muscular inspiratório indireto promovido pela obesidade não deva ser descartado.⁽³¹⁾

Os pacientes eram asmáticos leves com função pulmonar normal nas crises de asma, portanto nenhuma diferença na função pulmonar estava presente. Esta pesquisa se baseou em um modelo hipotético em que um espessamento do diafragma e a alteração na função pulmonar derivariam do acúmulo de gordura no fígado resultante de inflamação subclínica crônica. No entanto, a cultura de células não conseguiu demonstrar que essas citocinas aumentam na inflamação muscular sob estímulo alérgico de DPT com aumento significativo de IL-6 e TNF- α . O pequeno tamanho da amostra pode ter sido a ressonância para tal resultado (Figura 4).

Algumas limitações estiveram envolvidas neste estudo. Primeiramente, avaliaram-se a excursão e a espessura do diafragma apenas do lado direito, embora a literatura recomende como área adequada para ser facilmente visualizada. Além disso, já se demonstrou que essa avaliação leva a uma alta reprodutibilidade.⁽⁹⁾ Em segundo lugar, reconhece-se que a obesidade tem múltiplos

fatores de risco adicionais que podem afetar a função do diafragma (inflamação sistêmica, neuropatias, hipóxia e drogas potencialmente envolvidas com miopatia). Em terceiro lugar, a influência hormonal das vias aéreas, o desenvolvimento muscular e a maturação pulmonar são fatores de confusão em relação ao sexo e podem afetar os resultados. Buscando minimizar a influência dessas variáveis, decidiu-se que seria benéfico atingir um equilíbrio na distribuição de meninos e meninas nos grupos. Além disso, embora pareça que a idade no GC seja mais avançada, todos os adolescentes já haviam ultrapassado a primeira fase da puberdade e, ao comparar os valores medianos entre os grupos, não se encontrou diferença significativa.

Em conclusão, jovens obesos apresentam maior espessura na CRF, mas não alterações na excursão diafragmática. Embora nem a IL-6 nem o TNF- α tenham aumentado, não se deve relativizar o papel da leptina como uma importante adipocina pró-inflamatória capaz de causar maiores repercussões na cinética diafragmática, diferentemente de asmáticos e saudáveis. Por tanto, esta pesquisa apresenta novas possibilidades para os pesquisadores verificarem os efeitos de outras adipocinas e seu papel no metabolismo do músculo esquelético em jovens obesos ou asmáticos, ou em ambos.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil, sob código de financiamento 001.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os drs. LHST, JAR e ESCS conceituaram e delinearam o estudo, redigiram o manuscrito inicial e revisaram o manuscrito. A dra. FCV e a MSc HCMS elaboraram os instrumentos de coleta de dados, coletaram os dados, realizaram as análises iniciais e revisaram o

manuscrito. Os drs. AFDA, VMBL, MAVCJ, GVAGL e DM conceituaram e delinearam o estudo, coordenaram e supervisionaram a coleta de dados e revisaram criticamente o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante. Todos os autores aprovaram o manuscrito final conforme submetido e são os responsáveis por todos os aspectos do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Apostolopoulos V, de Courten MPJ, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalak K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):43-57. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201500272>. PMID:26331761.
2. Rastogi D, Fraser S, Oh J, Huber AM, Schulman Y, Bhagani RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):149-60. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201409-1587OC>. PMID:25457349.
3. Brashier B, Salvi S. Obesity and asthma: physiological perspective. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013(18):198068. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/198068>. PMID:23970905.
4. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(5):438-46. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000254>. PMID:28225860.
5. Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, Di Marco Berardino A, Valente S, Corbo GM. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary function and the influence of body composition - a pilot study. *Respiration*. 2014;87(5):364-71. <http://dx.doi.org/10.1159/000358564>. PMID:24732295.
6. Dong Y, Silva KAS, Dong Y, Zhang L. Glucocorticoids increase adipocytes in muscle by affecting IL-4 regulated FAP activity. *FASEB J*. 2014;28(9):4123-32. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.14-254011>. PMID:24948596.
7. DeKruyff RH, Yu S, Kim HY, Umetsu DT. Innate immunity in the lung regulates the development of asthma. *Immunol Rev*. 2014;260(1):235-48. <http://dx.doi.org/10.1111/immr.12187>. PMID:24942693.
8. Nason LK, Walker CM, McNeelley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the Diaphragm: anatomy and Function. *Radiographics*. 2012;32(2):E51-70. <http://dx.doi.org/10.1148/rq.322115127>. PMID:22411950.
9. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1541>. PMID:19017880.
10. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Obesity-asthma Endophenotype and Diaphragm Mobility in Adolescence. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03029936; 2021 [updated 2021 July 30; cited 2021 Aug 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03029936>.
11. World Health Organization – WHO. Child Growth Standards: methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: WHO; 2006.
12. Global Initiative for Asthma – GINA. GINA 2019. Glob Strateg Asthma Manag Prevencion. USA: Global Initiative for Asthma; 2019;
13. Lohman TG, Roche AFMR, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
14. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-Mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>. PMID:21144957.
15. Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandao D, Fregonezi G, et al. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(12):1545-53. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glu182>. PMID:25395284.
16. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157-61. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.11.1157>. PMID:8553271.
17. 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. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
18. Pereira C. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(suppl 3):S1-82.
19. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984;39(7):535-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.7.535>. PMID:6463933.
20. Lorena VMB, Lorena IMB, Braz SCM, Melo AS, Melo MFAD, Melo MGAC, et al. Cytokine levels in serious cardiopathy of chagas disease after in vitro stimulation with recombinant antigens from *Trypanosoma cruzi*. *Scand J Immunol*. 2010;72(6):529-39. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02462.x>. PMID:21044127.
21. El-Halaby H, Abdel-Hady H, Alsawah G, Abdelrahman A, El-Tahan H. Sonographic evaluation of diaphragmatic excursion and thickness in healthy infants and children. *J Ultrasound Med*. 2016;35(11):167-75. <http://dx.doi.org/10.7863/ultra.15.01082>. PMID:26679203.
22. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014;146(3):680-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2306>. PMID:24700122.
23. Zanforlin A, Smargiassi A, Inchingolo R, di Marco Berardino A, Valente S, Ramazzina E. Ultrasound Analysis of Diaphragm Kinetics and the Diagnosis of Airway Obstruction: The Role of the M-Mode Index of Obstruction1. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1065-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.009>. PMID:24486237.
24. Kang HW, Kim TO, Lee BR, Yu JY, Chi SY, Ban HJ, et al. Influence of diaphragmatic mobility on hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1209-13. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2011.26.9.1209>. PMID:21935278.
25. Daniel Martin A, Smith BK, Gabrielli A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: a rehabilitation perspective. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):377-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.012>. PMID:23692928.
26. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2015;19(1):161. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>. PMID:25886857.
27. Hellebrandová L, Chlumský J, Vostatek P, Novák D, Rýznarová Z, Bunc V. Airflow Limitation Is Accompanied by Diaphragm Dysfunction. *Physiol Res*. 2016;65(3):469-79. <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933064>. PMID:27070746.
28. Zarrati M, Salehi E, Razmpoosh E, Shoormasti RS, Hosseinzadeh-attar MJ, Shidfar F. Relationship between leptin concentration and body fat with peripheral blood mononuclear cells cytokines among obese and overweight adults. *Ir J Med Sci*. 2017;186(1):133-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-016-1454-2>. PMID:27085343.
29. Xu L, Shi C, Xu G, Chen L, Zhu L, Zhu L, et al. TNF- α , IL-6, and leptin increase the expression of miR-378, an adipogenesis-related microRNA in human adipocytes. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(2):771-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s12013-014-9980-x>. PMID:24771406.
30. Shi C, Zhu L, Chen X, Gu N, Chen L, Zhu L, et al. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(5):342-8. <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2013.0078>. PMID:24428800.
31. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys Ther*. 2006;86(3):345-54. <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/86.3.345>. PMID:16506871.



Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: o impacto dos avanços nas técnicas perioperatórias nos resultados dos pacientes*

Paula Gobi Scudeller¹, Mario Terra-Filho¹, Orival Freitas Filho¹,
Filomena Regina Barbosa Gomes Galas², Tiago Dutra de Andrade¹,
Daniela Odnicki Nicotari¹, Laura Michelin Gobbo¹, Fabio Antonio Gaiotto¹,
Ludhmila Abrahão Hajjar¹,
Fabio Biscegli Jatene¹

1. Departamento de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
2. Departamento de Cirurgia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Recebido: 20 fevereiro 2020.

Aprovado: 27 maio 2021.

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

*Tese defendida no Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: A endarterectomia pulmonar (EAP) é o tratamento padrão ouro para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). O objetivo deste estudo foi relatar a evolução de pacientes com HPTEC submetidos a EAP em 10 anos, com foco nos avanços nas técnicas anestésicas e cirúrgicas. **Métodos:** Foram avaliados 102 pacientes submetidos à EAP entre janeiro de 2007 e maio de 2016 no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Mudanças nas técnicas incluíram circulação extracorpórea, tempos de aquecimento e resfriamento mais longos e tempo médio de hipotermia profunda com parada circulatória e tempo de perfusão reduzido. Os pacientes foram estratificados de acordo com as mudanças temporais nas técnicas anestésicas e cirúrgicas: grupo 1 (janeiro de 2007 a dezembro de 2012), grupo 2 (janeiro de 2013 a março de 2015) e grupo 3 (abril de 2015 a maio de 2016). Os desfechos clínicos foram qualquer ocorrência de complicações durante a hospitalização. **Resultados:** Os grupos 1, 2 e 3 incluíram 38, 35 e 29 pacientes, respectivamente. No geral, 62,8% eram mulheres (idade média, 49,1 anos) e 65,7% estavam em classe funcional III-IV da New York Heart Association. As complicações pós-operatórias foram menos frequentes no grupo 3 do que nos grupos 1 e 2: complicações cirúrgicas (10,3% vs. 34,2% vs. 31,4%, $p=0,035$), sangramento (10,3% vs. 31,5% vs. 25,7%, $p=0,047$) e acidente vascular cerebral (0 vs. 13,2% vs. 0, $p=0,01$). Entre 3 e 6 meses após a alta, 85% estavam na classe I-II da NYHA. **Conclusão:** Melhorias nos procedimentos anestésicos e cirúrgicos foram associadas a melhores resultados em pacientes com HPTEC submetidos a EAP durante o período de 10 anos.

Descritores: Embolia pulmonar; Hipertensão pulmonar; Endarterectomia; Mortalidade hospitalar; Análise de sobrevivência; Complicações pós-operatórias.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma doença vascular pulmonar grave com altas taxas de morbidade e mortalidade.⁽¹⁻³⁾ A HPTEC foi recentemente reconhecida como uma condição clínica, e sua incidência após embolia pulmonar varia entre 0,6% e 3%.⁽⁴⁾ Assim, as artérias pulmonares são expostas a altas pressões por um período significativo de tempo, o que influencia o desenvolvimento de doença microvascular ou arteriopatia vascular secundária.^(5,6) O prognóstico dessa condição depende do grau de disfunção ventricular direita associada e hipertensão pulmonar (HP) subjacente. A taxa de sobrevida em 5 anos de pacientes com HPTEC sem tratamento é de 30%, enquanto a pressão média da artéria pulmonar (PAPm) está entre 40 e 50 mmHg. Essa

taxa é ainda menor, em torno de 10%, quando a PAPm está acima de 50 mmHg, o que evidencia a gravidade da doença e a necessidade de terapias eficazes.^(7,8)

A endarterectomia pulmonar (EAP) é o tratamento padrão ouro para HPTEC.^(5,9-12) A EAP remove cirurgicamente o material tromboembólico obstrutivo, resultando em melhorias significativas na hemodinâmica e função do ventrículo direito. Nos últimos anos, a seleção adequada de pacientes, anestesia avançada e técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios têm sido associados a melhores resultados em pacientes com HPTEC.^(5-8,11-13) Considerando a evidente curva de aprendizado para a operação e importantes mudanças nas técnicas operatórias ao longo dos anos, as taxas de mortalidade diminuíram de aproximadamente 20% para 4% nos centros de referência para EAP.^(5,6,9-15)

Endereço de correspondência:

Fabio Biscegli Jatene. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: +55 11 2661-5695 / Fax: +55 11 2661-5928. E-mail: fabio.jatene@incor.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência de 10 anos de realização de EAP em pacientes com HPTEC encaminhados em um único hospital universitário no Brasil, enfatizando a influência dos avanços nos resultados cirúrgicos, perioperatórios e pós-operatórios, incluindo a taxa de sobrevida em 2 anos de seguimento.

MÉTODOS

Desenho de estudo e participantes

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes com HPTEC submetidos à EAP entre janeiro de 2007 e maio de 2016 no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), centro de referência em EAP. O protocolo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica (Parecer nº 495631) do InCor-HCFMUSP. Este estudo seguiu as recomendações da iniciativa Fortalecimento do Relato de Estudos Observacionais em Epidemiologia.⁽¹⁶⁾

A seleção do paciente seguiu critérios predefinidos para inclusão nesta análise: i) informações completas nos prontuários eletrônicos, ii) ambos os sexos e sem restrição de idade, iii) diagnóstico de HPTE e iv) submetido a circulação extracorpórea (CEC) e hipotermia profunda com parada circulatória (HPPC) durante o tratamento cirúrgico. Os pacientes eram excluídos se HPTEC não fosse confirmada durante um procedimento cirúrgico.

Duas melhorias foram feitas nas técnicas cirúrgicas e foram implementadas ao longo de 10 anos (Figura 1). A primeira foi implantada em janeiro de 2013 e consistiu em mudanças na gestão do CEC e no HPPC. A segunda foi implementada em abril de 2015 e consistiu em mudanças adicionais no manejo da CEC e modificações nas técnicas cirúrgicas e anestésicas (Tabela 1). Neste estudo, os pacientes foram estratificados em três grupos de acordo com o tempo de realização da EAP. O grupo 1 cobre o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012 e inclui 38 pacientes. O grupo 2 incluiu 35 pacientes submetidos a EAP entre janeiro de 2013 e março de 2015, após a implantação das primeiras modificações nas técnicas cirúrgicas. O grupo 3 incluiu 29 pacientes submetidos a EAP entre abril de 2015 e maio de 2016 após a segunda modificação das técnicas cirúrgicas.

Não houve cálculo do tamanho da amostra, considerando que todos os pacientes foram incluídos no período estudado.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em banco de dados criado no sistema Research Electronic Data Capture. Em relação à fase pré-operatória, coletamos características clínicas como dados laboratoriais e de imagem, comorbidades, estadiamento vascular e parâmetros hemodinâmicos. Em relação à fase intraoperatória, foram coletados CEC, HPPC, métodos de resfriamento e aquecimento, reperfusão e tempo de parada cardíaca.

Resultados clínicos

Desfechos imediatos após a cirurgia, incluindo mortalidade, foram analisados como taxa de sobrevida de 2 anos e avaliação funcional. Os resultados pós-operatórios foram definidos como a ocorrência de complicações⁽¹⁷⁻²⁷⁾ durante a internação.

A descrição detalhada dos resultados clínicos é fornecida no material suplementar.

Técnicas cirúrgicas realizadas após abril de 2015 (grupo 3)

O acesso cirúrgico foi realizado por esternotomia mediana para permitir a endarterectomia bilateral. A CEC foi instalada após canulação da aorta ascendente e veias cava superior e inferior e resfriamento progressivo até 15 °C com neuroproteção. Posteriormente, foi realizada arteriotomia pulmonar direita para iniciar a dissecação do trombo. A parada circulatória foi realizada em período limitado a 20 min de cada vez, com reperfusão em intervalo de 10 min.

As modificações para identificar o plano de endarterectomia adequado permitiram que os cirurgiões realizassem a operação em pacientes com doença tromboembólica nos ramos segmentar distal e subsegmentar. Após a endarterectomia de ambos os lados, foi iniciada a circulação com reaquecimento. Durante essa manobra, foi realizada arteriorrafia direita e esquerda nas artérias pulmonares, seguida da retomada dos batimentos cardíacos. Quando a temperatura corporal atingiu 36 °C, a ventilação mecânica e o preparo para a desconexão da CEC foram iniciados. Após a retirada da CEC, foram realizadas hemostasia, drenagem pericárdica e síntese por toracotomia. Uma vez estabilizado, o paciente foi transportado para a UTI.

Técnicas anestésicas realizadas após abril de 2015 (grupo 3)

Durante a indução da anestesia, a hipotensão foi evitada com o uso de agentes não associados à instabilidade

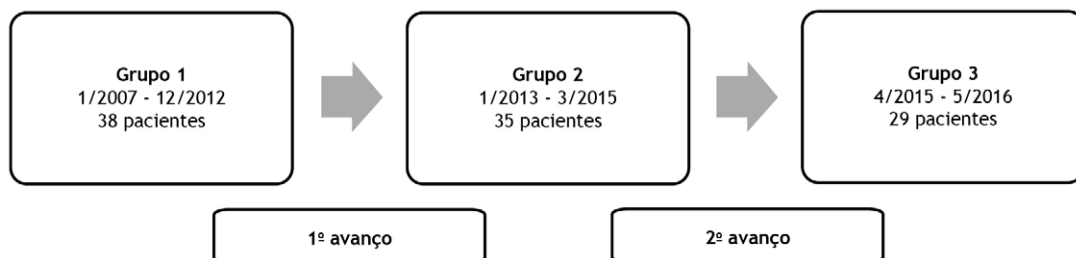


Figura 1. População do estudo estratificada em grupos de acordo com o tempo e os avanços nas técnicas anestésicas e cirúrgicas.

Tabela 1. Descrição dos avanços implementados durante o período de estudo.

Padronização de	1ª Melhoria (janeiro de 2013)	2ª Melhoria (abril de 2015)
Circulação extracorpórea	• Duração do resfriamento de pelo menos 70 min (até 15 °C) • Duração do reaquecimento de pelo menos 90 min (até 36 °C)	• Redução pela metade do volume total do prime dilucional • Monitoramento invasivo da pressão arterial na artéria radial • Controle de temperatura com termômetro timpânico • Monitoramento do cérebro com BIS • Jaqueta de resfriamento da cabeça após a indução anestésica
Hipotermia profunda com parada circulatória	• Cada período de até 20 min • Reperusão de 10 min entre cada HPPC	• Nada
Procedimento anestésico	• Nada	• Padronização de drogas na indução anestésica • Controle hemodinâmico de HP com dopamina e fenilefrina • Cateterismo da artéria femoral • Equilíbrio de fluidos zero (evitando equilíbrio positivo) • Uso de ecocardiografia transesofágica • Uso de Cell Saver® • Diminuição da transfusão alogênica • Canulação cruzada da veia cava para a instalação da CEC • Instalação de uma cânula para drenagem das cavidades cardíacas • Uso de fios de polipropileno mais finos (6,0 e 7,0) para arteriorrafia • Uso de cola biológica após arteriorrafia
Procedimento cirúrgico	• Nada	

CEC: circulação extracorpórea; BIS: índice bispectral; HP: hipertensão pulmonar.

hemodinâmica. Cetamina, fentanil e pancurônio foram usados com sucesso. O óxido nítrico foi iniciado por ventilação mecânica a 10 p.p.m. A fenilefrina foi prescrita preferencialmente como vasopressor nesses pacientes, por causa de seus efeitos no desempenho do ventrículo direito, mantendo o DC, a pressão arterial média e a perfusão da artéria coronária.

Durante a cirurgia, a hiperidratação foi evitada, usando avaliação dinâmica do estado de fluidos através da análise da variação do pulso de pressão, ecocardiografia e DC. Usamos Cell Saver, antifibrinolítico intravenoso (ácido aminocaproico durante a cirurgia) e terapias direcionadas a objetivos, como complexo de protrombina, concentrado de fibrinogênio e transfusão de plaquetas até o diagnóstico da causa do sangramento, e raramente foi necessária a transfusão de hemácias, mas em casos com hematócrito <22% durante a CEC com sinais de hipóxia tecidual.

A descrição detalhada das técnicas anestésicas realizadas é fornecida no material suplementar.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados categóricos foi expressa por meio de frequências absolutas e relativas para avaliar se os grupos eram homogêneos. As diferenças entre

os grupos foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado (Mantel-Haenszel). A análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para analisar as diferenças dos grupos. Os dados contínuos foram expressos em médias e desvios-padrão.

Os resultados pós-operatórios (complicações cirúrgicas, complicações infecciosas e mortalidade intra-hospitalar) foram analisados por meio de modelos de regressão logística univariada e multivariada. Neste estudo, os parâmetros avaliados no modelo univariado são apresentados nos materiais suplementares.

Após a análise univariada, as variáveis com $p < 0,10$ foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada (Tabelas 1S, 2S do suplemento de dados apenas online). Na análise multivariada, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo, calculando-se a razão de prevalência (RP) e o intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a avaliação da mortalidade intra-hospitalar, uma análise de correlação de Pearson foi realizada usando o PAPm, pressão arterial pulmonar sistólica (PSAP), resistência vascular pulmonar (RVP) e DC. Como a RVP mostrou correlação ($p < 0,010$) com o PMAP, PSAP e DC, foi usado no modelo multivariado.

A análise de sobrevida foi calculada pelo método não paramétrico de Kaplan-Meier, e as curvas de sobrevida dos três grupos foram comparadas pelo

teste de log-rank, considerado significativo se $p < 0,05$. Os dados foram analisados no SPSS para Windows versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Características do participante

Um total de 110 pacientes foram submetidos a EAP durante este período. Foram excluídos oito pacientes: cinco não foram confirmados com HPTE durante a cirurgia e três foram submetidos a outro procedimento cirúrgico. Portanto, incluímos um total de 102 pacientes neste estudo (Figura 1S do suplemento de dados apenas online).

Dos 102 pacientes, 62,8% eram do sexo feminino, e a média de idade foi de $49,1 \pm 14,8$ anos (Tabela Suplementar 1S). De todos os pacientes que apresentaram dispneia, 57,8% apresentaram edema em membros inferiores, 33,3% dor torácica, 23,5% síncope e 7,8% fadiga. Aproximadamente 66% dos pacientes estavam em classe funcional III-IV da New York Heart Association (NYHA). Embolia pulmonar única ou recorrente anterior foi confirmada em mais de 80% dos pacientes em cada grupo, e um histórico de TVP foi documentado em mais de 40% dos pacientes. Trombofilia foi diagnosticada em 45 casos (44,1%).

O cateterismo do ventrículo direito indicou HP significativa com PAPm elevada (média, 53,2 mmHg e $53,2 \pm 13,1$ mmHg, respectivamente) e RVP ($869,5 \pm 380,2$ dyn.s.cm⁻⁵). Não foram observadas diferenças nas características clínicas e parâmetros hemodinâmicos entre os três grupos.

Cirurgia

Os grupos 2 e 3 apresentaram maior tempo de CEC e maior tempo de resfriamento e aquecimento do que o grupo 1 (Tabela Suplementar 2S). Além disso, os grupos 2 e 3 tiveram mais tempo de HPPC e menor número de paradas cardíacas do que o grupo 1. Informações sobre a classificação cirúrgica do comprometimento vascular pulmonar (I a IV) não estavam disponíveis.

Resultados pós-operatórios

As complicações cirúrgicas foram menos frequentes no grupo 3 (10,3%) do que nos grupos 1 e 2 (34,2% e 31,4%, respectivamente, $p=0,035$) (Tabela 2). Grupo 3 teve uma menor incidência de sangramento torácico (10,3%) do que os grupos 1 e 2 (31,5% e 25,7%, respectivamente, $p=0,047$) e uma tendência a menos reoperação (10,3%) do que os grupos 1 e 2 (29,0% e 17,1%, respectivamente, $p=0,055$). Observamos também uma tendência de menor incidência de complicações neurológicas no grupo 3 (6,9%) do que nos grupos 1 e 2 (22,8% e 26,3%, respectivamente, $p=0,055$) (Tabela 3). Os pacientes dos grupos 2 e 3 apresentaram taxas mais baixas de AVC do que os do grupo 1 (0 vs. 13,2%, $p=0,01$). Não foram observadas diferenças entre os grupos com relação à ocorrência de reperfusão pulmonar, lesão renal aguda ou complicações infecciosas.

Os resultados da análise multivariada explorando variáveis associadas a complicações cirúrgicas, complicações infecciosas e mortalidade hospitalar são apresentados na Tabela 3. Descobrimos que estar no grupo 3 foi significativamente associado a menos complicações cirúrgicas (RP 0,221 [IC 95% 0,052–0,939], $p=0,034$ para a comparação dos grupos 1 e 3), e que a PSAP elevada foi significativamente associada a mais complicações cirúrgicas (RP 1,031 [IC 95% 1,007–1,056], $p=0,012$). NYHA classe III – IV foi associada a mais complicações infecciosas do que NYHA classe I – II (RP 3,538 [IC 95% 1,107–11,309], $p=0,033$).

As variáveis associadas com maior mortalidade intra-hospitalar foram idade (RP 1,06 [IC 95% 1,02–1,10], $p=0,047$) e RVP (RP 1,00 [IC 95% 1,00–1,01], $p=0,024$). A partir da curva de característica de operação do receptor, após uma análise particionada das variáveis, pacientes com idade ≥ 60 anos tinham 6,2 vezes mais chance de morrer e pacientes com RVP ≥ 860 dyn.s.cm⁻⁵ tinham 4,1 vezes mais chance de morrer (Tabela 3).

Acompanhamento e mortalidade em 2 anos

Os pacientes foram avaliados de 3 a 6 meses após a cirurgia e > 60% estavam em classe I da NYHA

Tabela 2. Resultados pós-operatórios.

Resultados, n (%)	Grupo 1 (n = 38)	Grupo 2 (n = 35)	Grupo 3 (n = 29)	P*
Edema de reperfusão pulmonar	5 (13,2%)	3 (8,6%)	5 (17,2%)	0,674
Lesão renal aguda	7 (18,4%)	2 (5,7%)	4 (13,8%)	0,497
Complicações cirúrgicas	13 (34,2%)	11 (31,4%)	3 (10,3%)	0,035
Sangramento	12 (31,5%)	9 (25,7%)	3 (10,3%)	0,047
Derrame pericárdico	3 (7,8%)	6 (17,1%)	2 (6,9%)	0,991
Reoperação	11 (29,0%)	6 (17,1%)	3 (10,3%)	0,055
Complicações infecciosas	12 (31,6%)	8 (22,9%)	5 (17,2%)	0,173
Mediastinite	4 (10,5%)	2 (5,7%)	1 (3,5%)	0,249
Choque séptico	10 (26,3%)	7 (20,0%)	5 (17,2%)	0,363
Complicações neurológicas	10 (26,3%)	8 (22,8%)	2 (6,9%)	0,055
Delírio	6 (15,7%)	8 (22,8%)	2 (6,9%)	0,384
AVC	5 (13,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,010
Mortalidade hospitalar	9 (23,6%)	8 (22,9%)	3 (10,3%)	0,192

*Valor de P do teste do qui-quadrado (Mantel-Haenszel); $p < 0,05$ foi considerado significativo; n: número total de pacientes.

Tabela 3. Variáveis significativas no modelo multivariado para complicações cirúrgicas e infecciosas e mortalidade intra-hospitalar.

Variável	RP (95% IC)	P
Complicações cirúrgicas		
Grupo		
G1	Referência	
G2	0,755 (0,250-2,275)	0,574
G3	0,221 (0,052-0,939)	0,034
PSAP estimado (mmHg)	1,031 (1,007-1,056)	0,012
Complicações infecciosas		
Classe NYHA		
I/II	Referência	
III/IV	3,538 (1,107-11,309)	0,033
Mortalidade hospitalar		
Idade (anos)	1,061 (1,018-1,105)	0,047
RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	1,002 (1,001-1,003)	0,024

RP: razão de prevalência; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; NYHA: New York Heart Association; RVP: resistência vascular pulmonar; p<0,05 foi considerado significativo; IC: intervalo de confiança.

Tabela 4. Resultados pós-operatórios de médio prazo.

Variável	Grupo 1 (n = 29)	Grupo 2 (n = 27)	Grupo 3 (n = 26)	P
Classe NYHA, n (%)				0,385*
I	21 (75,0%)	16 (61,5%)	12 (63,1%)	
II	6 (21,4%)	9 (34,6%)	6 (31,5%)	
III	1 (3,5%)	1 (3,8%)	1 (5,2%)	
PAPm, mmHg (média ± DP)	28 ± 9,7	30,4 ± 8,4	30,6 ± 14,3	0,661*
RVP, dyn.s.cm ⁻⁵ (média ± DP)	248,3 ± 99,3	301 ± 257,6	317,7 ± 265,2	0,518*
Hipertensão residual, n (%)	13 (50%)	16 (72,7%)	9 (50%)	0,852*
Terapia vasodilatadora pulmonar, n (%)	1 (3,4%)	1 (3,8%)	2 (9,5%)	0,367*

NYHA: New York Heart Association; PAPm: pressão média da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar.
*Valor de P do teste do qui-quadrado (Mantel-Haenszel); +Valor P da análise de variância (ANOVA); n, pacientes com avaliação; p<0,05 foi considerado significativo.

(Tabela 4). Na comparação hemodinâmica pós-operatória, não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros avaliados entre os três grupos. Dos 65 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco direito, 58,5% desenvolveram HP residual.

A probabilidade de sobrevida estimada em 24 meses após a cirurgia entre os três grupos foi de 70% para o grupo 1, 77% para o grupo 2 e 88% para o grupo 3, e essa diferença não foi significativa (p=0,501).

DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico da HPTEC no InCor-HCFMUSP no Brasil teve início em 1981,⁽²⁸⁾ mas somente a partir de 1990 é que as operações foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica. Em 10 anos, os procedimentos foram padronizados, e este estudo analisou os dados daquele período (de 2007 a 2016) e avaliou a influência das intervenções implementadas nos procedimentos e seus resultados.

Tivemos quatro descobertas principais. Em primeiro lugar, observamos que as complicações cirúrgicas foram menos frequentes depois que avanços adicionais nas técnicas cirúrgicas foram implementados.

O sangramento torácico ocorreu menos no grupo 3 do que nos grupos 1 e 2, e houve uma tendência a menos reoperações e complicações neurológicas. Em segundo lugar, além de estar no grupo 3, observamos que a PSAP elevada foi significativamente associada a mais complicações cirúrgicas, e uma classe NYHA mais alta foi associada a mais complicações infecciosas. Terceiro, o aumento da idade e a RVP foram significativamente associados à mortalidade intra-hospitalar. Finalmente, > 60% dos pacientes estavam em classe I 3-6 meses após a cirurgia, mas não observamos diferenças na probabilidade de sobrevida estimada entre os grupos.

A EAP continua sendo o padrão ouro para HPTEC, e um dos fatores que influenciam no resultado pós-cirúrgico é a experiência do centro de referência no manejo da doença. A experiência de clínicos, cirurgiões e radiologistas é essencial para fornecer indicação cirúrgica correta, remoção total da obstrução tromboembólica e manejo preciso do pós-operatório imediato e tardio.^(7,29,30) Esse nível de experiência foi adquirido pela equipe local do InCor-HCFMUSP, o que provavelmente também influenciou nos resultados positivos deste estudo.

Como a HPTEC raramente ocorre e é difícil de diagnosticar, existem apenas alguns centros especializados em todo o mundo. Os centros mais importantes encontram-se em San Diego (EUA), Reino Unido, França e Alemanha (Europa).^(15,29) Nos últimos anos, alguns centros divulgaram seus resultados pós-operatórios,^(5,6,9-15) o que nos ajudou a melhorar o manejo pelas equipes cirúrgicas, clínicas e pós-operatórias.

Em nosso estudo (período de 10 anos), os pacientes submetidos a EAP em diferentes períodos de tempo apresentaram características basais, apresentação clínica e parâmetros funcionais e hemodinâmicos semelhantes. Aproximadamente 50% dos pacientes com HPTEC tinham múltiplos fatores de risco, sendo os mais frequentes: tabagismo (20%), insuficiência venosa crônica (13,7%), histórico familiar de tromboembolismo venoso ou embolia pulmonar (10,7%), e essas variáveis principais foram incluídas em nossa análise univariada. Suas taxas foram comparáveis às relatadas por Cannon et al.⁽¹⁵⁾ e Pepke-Zaba et al.,⁽²⁹⁾ exceto tabagismo, que não foi mencionado. Observou-se PH significativa, com valores médios elevados de RVP e PAPm, semelhantes a relatos anteriores.^(12,15) Durante os procedimentos cirúrgicos, o aumento do tempo total de CEC resultou da padronização dos tempos de resfriamento, aquecimento e reperfusão nos grupos 1 e 2. Assim, houve um aumento progressivo e significativo dos tempos de resfriamento e aquecimento e redução do tempo total de reperfusão sistêmica foi provavelmente associado a um menor número de HPPC. A diminuição do número de HPPC foi possível aumentando o tempo médio de cada HPPC, permitindo a remoção segura de trombos acessíveis das artérias pulmonares. Estudos anteriores^(9,10) mostraram avanços nas técnicas cirúrgicas e nos procedimentos anestésicos semelhantes aos realizados em nosso centro, que também produziram melhores resultados.

Em relação às complicações cirúrgicas, o sangramento do campo operatório diminuiu significativamente ao longo do tempo, semelhante aos dados de outros autores.⁽¹²⁾ Na análise multivariada, estar no grupo 1 associou-se significativamente a mais complicações cirúrgicas do que estar no grupo 3, o que sugere a eficácia de estratégias de melhora como o uso de fios de polipropileno mais finos para a realização de arteriorrafia e cola biológica. A PSAP pré-operatória elevada foi associada a maior incidência de complicações cirúrgicas, que podem estar relacionadas à alta pressão nos vasos lesados e maior incidência de sangramento. Observe que a medida não invasiva da PSAP foi realizada até 3 meses da data da cirurgia ($84,67 \pm 120,46$ dias), e a medida invasiva das pressões pulmonares por cateterismo ventricular direito foi realizada após 3 meses da data da cirurgia ($107,06 \pm 194,03$ dias). O aprimoramento da técnica de arteriorrafia provavelmente contribuiu para a menor ocorrência de complicações cirúrgicas. Em relação às complicações neurológicas, o AVC ocorreu em cinco pacientes do grupo 1, mas não nos grupos 2 e 3. Os resultados mostraram que quanto maior o tempo de HPPC, maior a incidência de complicações neurológicas temporárias.⁽¹²⁾ Em nosso estudo, o tempo de HPPC não diminuiu ao longo do tempo, mas observamos aumento do tempo médio de HPPC com

menor número de HPPC, o que pode ter contribuído para complicações neurológicas menos permanentes, achado original deste estudo. Além disso, a taxa de mortalidade em nosso centro foi comparável à de estudos anteriores, que mostraram taxas de 4,4% a 16%.^(2,9,10,12,15) Em nosso estudo, maior idade e RVP foram associados com mortalidade intra-hospitalar, o que pode ser explicado pelo desenvolvimento de doença microvascular e/ou arteriopatia vascular secundária, contribuindo para piora do estado hemodinâmico e pior prognóstico após a cirurgia.^(5,6,10,11,13,14)

A avaliação funcional pós-operatória por meio de avaliação clínica 3-6 meses após a alta hospitalar mostrou que > 94% dos pacientes estavam em classe funcional I-II, sugerindo melhora clínica significativa.^(5,10,12,15) Embora não tenham sido observadas diferenças significativas entre os três grupos em relação aos parâmetros hemodinâmicos no pós-operatório, houve melhora importante desses valores quando comparados aos valores pré-operatórios, semelhante a relatos anteriores.⁽¹⁵⁾

Reconhecemos duas limitações significativas de nosso estudo. Em primeiro lugar, como um estudo retrospectivo observacional unicêntrico, confusão não medida está sempre presente, e nossos resultados devem ser interpretados como pesquisa geradora de hipóteses. Em segundo lugar, as melhorias foram realizadas em intervalos de tempo progressivamente reduzidos (60, 26 e 16 meses para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente); no entanto, o número de operações EAP foi semelhante entre esses períodos de tempo. Esses dados revelaram que um maior número de cirurgias foi realizado com o mesmo intervalo de tempo (grupo 1, 0,6 cirurgias/mês; grupo 2, 5, 9 cirurgias/mês; grupo 3, 1, 8 cirurgias/mês).

No período de 10 anos, o InCor, conhecido centro de referência brasileiro em cirurgia de EAP, promoveu avanços nas técnicas anestésicas e cirúrgicas, que estão associadas a menor ocorrência de complicações cirúrgicas e pós-operatórias. Espera-se que novos avanços na área aumentem progressivamente a qualidade de vida e a taxa de sobrevivência após esse procedimento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os pacientes e profissionais envolvidos neste trabalho de pesquisa. Gostaríamos de agradecer à Editage (www.editage.com) pela edição em inglês.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

PGS: colaborou na idealização deste trabalho, construção do banco de dados, coleta de dados, análise de dados, elaboração do artigo e revisão do mesmo. MT-F: colaborou na orientação deste trabalho, desde idealização inicial até a revisão final do artigo. OFF: colaborou na construção do novo protocolo de cirurgia, realização das cirurgias, na construção do banco de dados, análise e revisão do artigo. TDA: colaborou na construção do banco de dados, análise dos dados e revisão do artigo. DON: colaborou na padronização da coleta de dados e na própria coleta de dados. LMG: colaborou na coleta de dados. FAG:

colaborou na construção do novo protocolo cirúrgico e na realização das cirurgias utilizando o novo protocolo. LAH: colaborou para escrever o artigo e revisá-lo. Filomena RBGG: colaborou na construção do novo

protocolo cirúrgico e na anestesia dos casos operados. FBJ: colaborou na idealização deste trabalho, construção do banco de dados, análise de dados, elaboração do artigo e revisão do mesmo.

REFERÊNCIAS

1. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112-25. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>. PMID:28356405.
2. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032274>. PMID:15163775.
3. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>. PMID:28298387.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>. PMID:28232411.
5. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl 3):S240-7. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-014AS>. PMID:27571005.
6. Kim NHS, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109(1):18-22. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000111841.28126.D4>. PMID:14699009.
7. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.81.2.151>. PMID:7056079.
8. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Sobkowicz B, Wrabec K, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119(3):818-23. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.3.818>. PMID:11243963.
9. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1457-62, discussion 62-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00828-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00828-2). PMID:14602267.
10. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97-103, discussion 103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>. PMID:22626752.
11. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(5):274-82. PMID:18989242.
12. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>. PMID:21335128.
13. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160111. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>. PMID:28298388.
14. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):263-71. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.00000815>. PMID:26028638.
15. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-71. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>. PMID:27052413.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):e296. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>. PMID:17941714.
17. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-3. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/138.3.720>. PMID:3202424.
18. Kerr KM, Auger WR, Marsh JJ, Comito RM, Fedullo RL, Smits GJ, et al. The use of cylexin (CY-1503) in prevention of reperfusion lung injury in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):14-20. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9712142>. PMID:10903213.
19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5713>. PMID:17331245.
20. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(2):84-104. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-0679\(99\)70002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-0679(99)70002-X). PMID:10378853.
21. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery—an echocardiographic study. *Circulation*. 1984;69(3):506-11. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.69.3.506>. PMID:6692512.
22. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, Smith EE, Murday AJ, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(3):664-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)00995-3](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(94)00995-3). PMID:7887708.
23. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(3):1030-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)01035-1](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)01035-1). PMID:8619682.
24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID:23361625.
25. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ*. 2007;334(7598):842-6. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39169.706574.AD>. PMID:17446616.
26. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>. PMID:20961243.
27. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200712-1841OC>. PMID:18292468.
28. Mady C, Barretto AC, Bitencourt D, Macruz R, Pileggi F. Chronic pulmonary embolism. Report of a patient subjected to surgical treatment. *Arq Bras Cardiol*. 1983;40(3):209-13. PMID:6651560.
29. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>. PMID:21969018.
30. Kim NH, Simonneau G. Future directions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Disease at a crossroads? *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl 3):S255-8. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-065AS>. PMID:27571007.



Sintomas respiratórios (Teste de Avaliação da DPOC e pontuação modificada de dispneia do Conselho de Pesquisa Médica) e classificação GOLD-ABCD COPD: o estudo LASSYC

Maria Montes de Oca¹ , Maria Victorina Lopez Varela² ,
Ana Maria B. Menezes³ , Fernando C. Wehrmeister³ , Larissa Ramirez⁴ ,
Marc Miravittles⁵

1. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
2. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
3. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.
4. AstraZeneca, Costa Rica.
5. Department of Pneumology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute, CIBER de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain.

Recebido: 16 abril 2021.

Aprovado: 28 julho 2021.

Trabalho realizado na Argentina, Chile, Colômbia, Costa Rica, Guatemala, México e Uruguai.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência e gravidade dos sintomas respiratórios de 24 horas de acordo com a classificação COPD GOLD-ABCD (versão 2017), a distribuição dos pacientes com DPOC nas categorias GOLD usando escores mMRC (≥ 2) ou CAT (≥ 10) e concordância entre esses pontos de corte. **Métodos:** Neste estudo transversal (estudo LASSYC), os sintomas respiratórios diários de 24 horas foram avaliados pelo questionário Avaliando os Sintomas Respiratórios em DPOC (*Evaluating Respiratory Symptoms - E-RS*), Instrumento de Sintomas Noturnos de DPOC (*Nighttime Symptoms of COPD Instrument - NiSCI*), Instrumento de Sintomas Matinais de DPOC (*Early Morning Symptoms of COPD Instrument - EMSCI*), pontuações CAT e mMRC. **Resultados:** Entre os 734 pacientes com DPOC, 61% eram do sexo masculino, idade $69,6 \pm 8,7$ anos, VEF1% pós-BD $49,1 \pm 17,5\%$, mMRC $1,8 \pm 1,0$ e CAT $15,3 \pm 0,8,1$. Por mMRC 33,7% eram do grupo A, 29,2% do grupo B, 10,2% do grupo C e 26,9% do grupo D. Por CAT, 22,3% eram do grupo A, 41% do grupo B, 4,8% do grupo C e 31,9% do grupo D. Usando o mMRC, a gravidade dos escores E-RS, NiSCI e EMSCI aumentou do grupo A para D. Usando o CAT, os grupos B e D tiveram os escores mais altos. A concordância entre mMRC e CAT foi de 89,5% (estatística Kappa = 75,7%). Para a pontuação mMRC de 2, a pontuação CAT ≥ 11 mostrou o índice de Youden máximo (1,34). Para a pontuação mMRC de 1, a pontuação CAT ≥ 9 e ≥ 10 mostrou o índice de Youden máximo (1,48). **Conclusão:** A classificação GOLD COPD por CAT parece discriminar melhor os sintomas de 24 horas. Os resultados não suportam o uso equivalente de CAT ≥ 10 e mMRC ≥ 2 para avaliação dos sintomas.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Sintomas e DPOC

INTRODUÇÃO

A ferramenta de avaliação de DPOC "ABCD" proposta pela Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*)⁽¹⁾ é baseada na combinação do nível de sintomas respiratórios do paciente e risco futuro de exacerbações. A espirometria é necessária para o diagnóstico e extensão da limitação do fluxo de ar. Para avaliação dos sintomas, o documento GOLD recomenda o uso da escala modificada de dispneia do British Medical Research Council (mMRC) ou do teste de avaliação da DPOC (CAT) de forma equivalente.⁽¹⁾

A escala mMRC tem sido considerada uma ferramenta unidimensional adequada para avaliação de sintomas na DPOC devido à sua relação com outras medidas do estado de saúde e valor prognóstico.^(2,3) É reconhecido

que a DPOC afeta os pacientes além da dispneia.^(4,5) Portanto, uma avaliação abrangente e multidimensional, em vez de uma avaliação unidimensional dos sintomas, é recomendada. Por esse motivo, e por seu valor preditivo em desfechos importantes da DPOC, o escore CAT foi proposto como uma ferramenta substituta para avaliar os sintomas na DPOC.⁽⁶⁻¹¹⁾

Nós relatamos anteriormente que em pacientes com DPOC os escores mMRC e CAT aumentaram progressivamente conforme a intensidade dos sintomas diurnos piorava (de leve a grave) e que havia uma relação entre os sintomas diurnos com mMRC e os escores CAT.⁽¹²⁾ No entanto, até onde sabemos, não existe informação sobre a presença de sintomas ao longo do dia de 24 horas em pacientes classificados nos diferentes subgrupos GOLD-ABCD usando escores CAT ou mMRC.

Endereço para correspondência:

Maria Montes de Oca: Universidad Central de Venezuela, Avenida los Erasos, Edificio Anexo B, piso 4, consultorio 4B, Centro Medico de Caracas, Urbanización San Bernardino, Caracas, Venezuela.

Tel.: 582125559387. E-mail: montesdeoca.maria@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo observacional foi financiado pela AstraZeneca América Latina. O financiador não teve nenhuma contribuição para o desenho do estudo, análise ou interpretação dos resultados.

Por outro lado, vários relatos indicaram que a atribuição do grupo GOLD de pacientes com DPOC é diferente dependendo da escala de sintomas utilizada.⁽³⁻²²⁾ Embora um simples ponto de corte de falta de ar não possa ser equiparado a um corte de pontuação de sintoma abrangente ou completo, e pacientes com mMRC <1 também podem ter uma série de outros sintomas de DPOC,⁽²³⁾ o uso do mMRC é generalizado e mMRC de ≥ 2 como um limite para separar “menos falta de ar” de “mais falta de ar” é usado junto com um CAT ≥ 10 na ferramenta de avaliação GOLD. As controvérsias permanecem em relação ao ponto de corte do escore CAT ideal equivalente a um valor de mMRC ou à extensão da concordância entre os dois escores.⁽²⁴⁾

O Estudo Latino-Americano de Sintomas de 24 horas na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (LASSYC) descreve a prevalência, gravidade e inter-relação dos sintomas matinais, diurnos e noturnos em pacientes com DPOC recrutados em clínicas⁽¹²⁾ pacientes ambulatoriais. Este estudo oferece uma oportunidade para explorar a distribuição dos sintomas respiratórios diários de 24 horas de acordo com as categorias GOLD usando os escores mMRC ou CAT em uma grande amostra de pacientes estáveis. Portanto, o objetivo principal do presente estudo foi determinar a frequência e a gravidade dos sintomas do dia de 24 horas de acordo com a classificação GOLD-ABCD pelos escores mMRC e CAT. Também avaliamos a distribuição dos pacientes com DPOC em cada uma das categorias GOLD-ABCD usando os pontos de corte de pontuação mMRC ou CAT recomendados (CAT ≥ 10 ou mMRC ≥ 2) e analisamos a concordância entre os pacientes atribuídos em GOLD-Categorias ABCD usando os pontos de corte GOLD.

MÉTODOS

O LASSYC foi um estudo prospectivo observacional, multicêntrico, multinacional, transversal, não intervencionista (Registro de Ensaio Clínico: NCT02789540), em pacientes com DPOC de sete países latino-americanos: Argentina, Chile, Colômbia, Costa Rica, Guatemala, México e Uruguai.⁽¹²⁾ O objetivo principal do estudo original foi descrever a prevalência, a gravidade e a inter-relação dos sintomas matinais, diurnos e noturnos com a gravidade da DPOC, exacerbações e resultados relatados pelo paciente (PROs) em pacientes estáveis.

Inscreveram-se 795 pacientes com DPOC, os quais foram distribuídos entre especialistas em medicina respiratória nos países selecionados. Cada país recrutou entre 100-130 pacientes e cada local cerca de 10-15. O recrutamento foi competitivo dentro de cada país após o tempo de recrutamento do local previsto de um mês até um período total de recrutamento de três meses. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética de cada centro e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

A metodologia do estudo foi previamente descrita,^(12,25) resumidamente, pacientes ambulatoriais ≥ 40 anos de idade com diagnóstico de DPOC há pelo menos 1 ano,

pelo menos um valor espirométrico com diagnóstico de DPOC usando o volume expiratório forçado pós-broncodilatador em 1 segundo/capacidade vital forçada (VEF1/CVF) <0,70 critérios nos 12 meses anteriores, fumantes atuais ou ex-fumantes (≥ 10 anos-maço), doença estável (sem tratamento para uma exacerbação ou mudanças no tratamento atual nos 2 meses anteriores) foram incluídos no estudo.^(12,25) Pacientes com diagnóstico de apneia do sono ou qualquer outra doença respiratória crônica, qualquer condição aguda ou crônica que limitaria a capacidade de um paciente de participar do estudo foram excluídos.

As seguintes informações foram coletadas para cada paciente: demografia social, sistema de seguro de saúde, estilo de vida, história de tabagismo, presença de comorbidades, nível de dispneia, gravidade da doença, tratamentos prescritos para DPOC, histórico de exacerbações e utilização de recursos de saúde durante os últimos 12 meses. O nível de dispneia foi medido por meio da escala mMRC⁽²⁾ e o escore CAT foi usado para avaliar o impacto da doença.⁽⁶⁾

A classificação da DPOC foi realizada de acordo com as categorias GOLD-ABCD (versão 2017) usando os escores CAT e mMRC separadamente.⁽¹⁾ Os pacientes foram categorizados em grupos GOLD-ABCD duas vezes com mMRC ou pontuação CAT para avaliação dos sintomas, respectivamente.

Avaliação dos sintomas respiratórios diários de 24 horas (sintomas matinais, diurnos e noturnos)

O questionário “Evaluating Respiratory Symptoms in COPD” E-RS™ 2016 (anteriormente EXACT-RS)⁽²⁶⁾ foi usado para avaliar os sintomas diurnos. Os sintomas noturnos e matinais foram avaliados com o Instrumento de Sintomas Noturnos de DPOC (*Nighttime Symptoms of COPD Instrument* - NiSCI) e o Instrumento de Sintomas Matutinos de DPOC (*Early Morning Symptoms of COPD Instrument* - EMSCI).⁽²⁷⁻²⁹⁾ Uma explicação detalhada da metodologia utilizada no estudo para avaliação dos sintomas respiratórios de 24 horas por dia e a validação dos instrumentos em espanhol já foi descrita anteriormente.^(12,30)

Resumidamente, foram construídas variáveis dicotômicas para definir os sintomas diurnos, matinais e noturnos. Para os sintomas diurnos, o terceiro tercil da pontuação foi considerado sintomas diurnos; os sintomas da madrugada foram definidos de acordo com a gravidade da dispneia, classificada em moderada ou maior, somada aos demais sintomas, classificados como moderados ou mais graves; para os sintomas noturnos, foram considerados aqueles que acordaram pelo menos uma vez à noite devido aos sintomas da DPOC.

Análise estatística

A estatística descritiva incluiu as frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as numéricas. Nenhum indivíduo foi excluído da análise.

Calculamos a concordância da classificação GOLD-ABCD da DPOC para os limiares das escalas CAT e mMRC por meio da estatística Kappa (ponderada e não ponderada). Além disso, calculamos a área sob a curva para o escore CAT, usando como referência a escala mMRC ≥ 2 desenhando o gráfico. Sensibilidade, especificidade, valores previstos positivos (PPV) e negativos (NPV) para cada um dos pontos de corte na escala mMRC foram calculados com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Além disso, o índice de Youden ($\frac{\text{sensibilidade} + \text{especificidade}}{100}$) foi calculado para

estabelecer o melhor valor do escore CAT relacionado à escala mMRC.

Consideramos um valor de p inferior a 5% como estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas usando Stata 13.1 (StatCorp LP, 2013. Stata Statistical Software: Versão 13. College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

Do total de 795 pacientes incluídos entre maio e agosto de 2016, 61% eram do sexo masculino com idade média

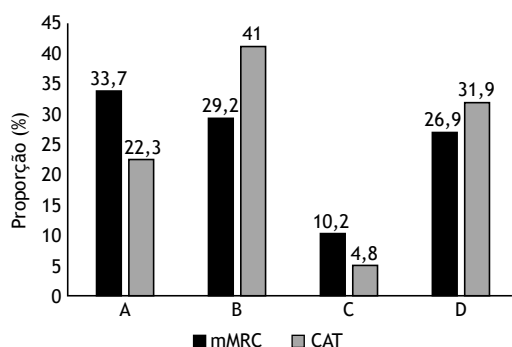


Figura 1. Atribuição do paciente nas categorias GOLD-ABCD usando o ponto de corte da pontuação CAT ≥ 10 ou o ponto de corte da escala mMRC ≥ 2 .

de $69,5 \pm 8,7$ anos, VEF1 pós-broncodilatador médio de $49,1 \pm 17,5\%$ do escore mMRC previsto de $1,8 \pm 1,0$ e $15,2 \pm 8,2$ Pontuação CAT. As características gerais da população geral de pacientes e por país foram publicadas em outro lugar.⁽³¹⁾

A Figura 1 mostra a atribuição do paciente nas categorias GOLD-ABCD usando o ponto de corte da pontuação CAT ≥ 10 e o ponto de corte da escala mMRC ≥ 2 . Quando a classificação foi realizada pela escala mMRC, a distribuição (%) dos pacientes nos grupos ABCD foi de 33,7%, 29,2%, 10,2% e 26,9%, respectivamente; com base na pontuação do CAT, a distribuição foi de 22,3%, 41%, 4,8% e 31,9%, respectivamente. Quando a estratificação dos sintomas foi feita pelo escore CAT, a proporção de grupos de sintomas altos (B e D) foi aumentada.

A frequência dos sintomas respiratórios de 24 horas por dia de acordo com a classificação GOLD-ABCD por mMRC e pontuações CAT é mostrada na Figura 2. A frequência de sintomas por dia de 24 horas em todas as categorias de DPOC é baixa, atingindo menos de 50% dos pacientes no grupo mais grave D.

As Figuras 3-5 mostram os escores de gravidade dos sintomas E-RS, NiSCI e EMSCI de acordo com a classificação GOLD-ABCD pelos escores mMRC e CAT, respectivamente. Quando a classificação GOLD-ABCD foi realizada usando a escala mMRC, a gravidade dos escores de sintomas E-RS, NiSCI e EMSCI aumentou progressivamente dos grupos GOLD A a D. Em contraste, quando o escore CAT foi usado, os grupos B e D foram aqueles com as pontuações mais altas. De acordo com a definição de pacientes sintomáticos pelo escore E-RS (10 unidades distinguem pacientes menos vs. mais sintomáticos) quando a classificação GOLD-ABCD foi realizada usando a escala mMRC, a pontuação média dos pacientes nos grupos B, C e D classificou-os como altamente sintomáticos e os do grupo A como sintomáticos leves. Usando o escore CAT, apenas

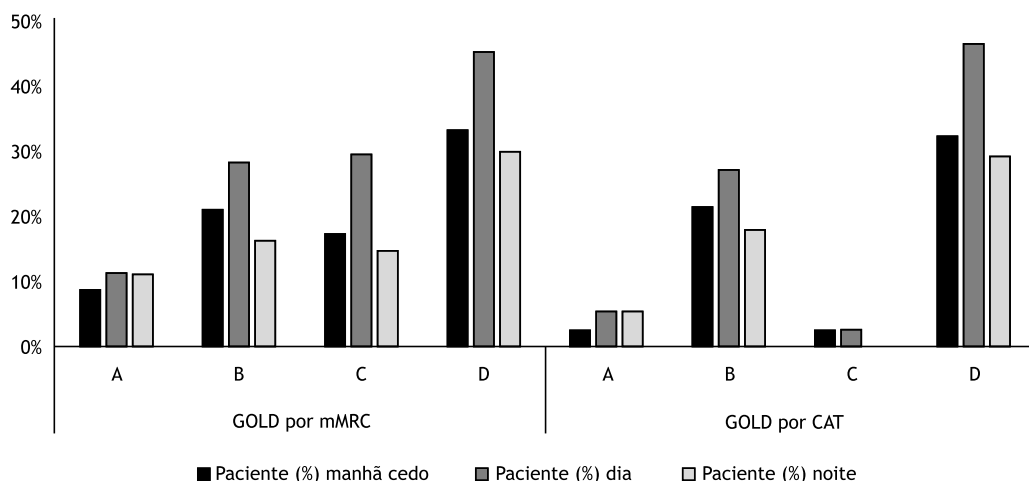


Figura 2. Frequência dos sintomas do dia de 24 horas de acordo com as categorias GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

os pacientes dos grupos B e D foram classificados como altamente sintomáticos e os do grupo A e C como levemente sintomáticos.

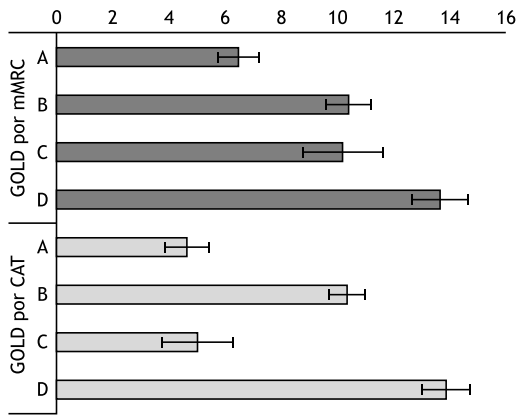


Figura 3. Escore de gravidade dos sintomas diurnos (E-RS) de acordo com a classificação GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

A concordância entre a atribuição do paciente em categorias GOLD usando o ponto de corte do escore CAT ≥ 10 e o ponto de corte da escala mMRC ≥ 2 é mostrada na Tabela 1. A concordância observada para os grupos GOLD pelos escores CAT e mMRC foi de 89,5% (Estatística Kappa = 75,7%), sugerindo concordância substancial, mas não idêntica (Tabela 1).

A concordância entre as pontuações mMRC e CAT para cada ponto de corte é mostrada na Tabela Suplementar S1. Para uma pontuação mMRC de 2, uma pontuação CAT ≥ 11 mostrou o valor máximo do índice de Youden (1,34) com uma sensibilidade e especificidade de 84,8 e 49,3, respectivamente (AUC 67,1; IC 95% 63,9-70,2). Para a pontuação mMRC de 1, uma pontuação CAT ≥ 9 e ≥ 10 mostrou os valores máximos do índice de Youden (1,48). A sensibilidade e especificidade para o escore CAT ≥ 9 foram 80,8 e 67,3 (AUC 74,0; IC 95% 67,6-80,5), respectivamente, e para o escore CAT ≥ 10 a sensibilidade e especificidade foram 77,4 e 70,9 (AUC 74,2; IC 95% 67,9-80,4), respectivamente. A Figura Suplementar S1 mostra a curva ROC para o poder

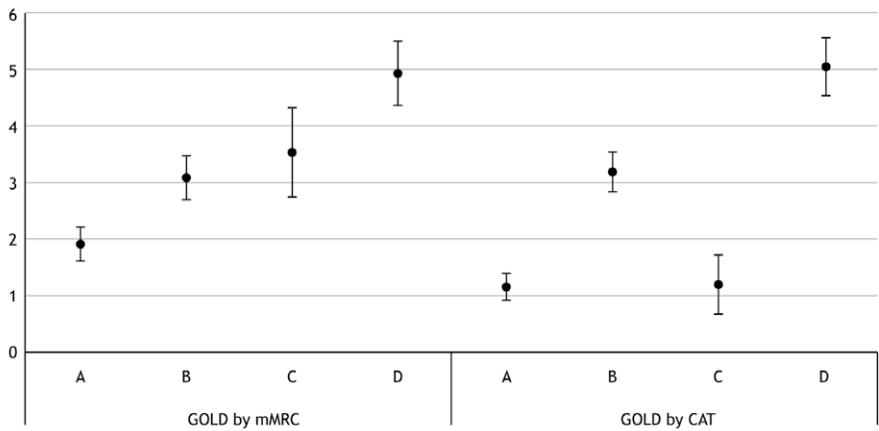


Figura 4. Escore de Gravidade dos Sintomas Matinais (EMSCI) de acordo com a classificação GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

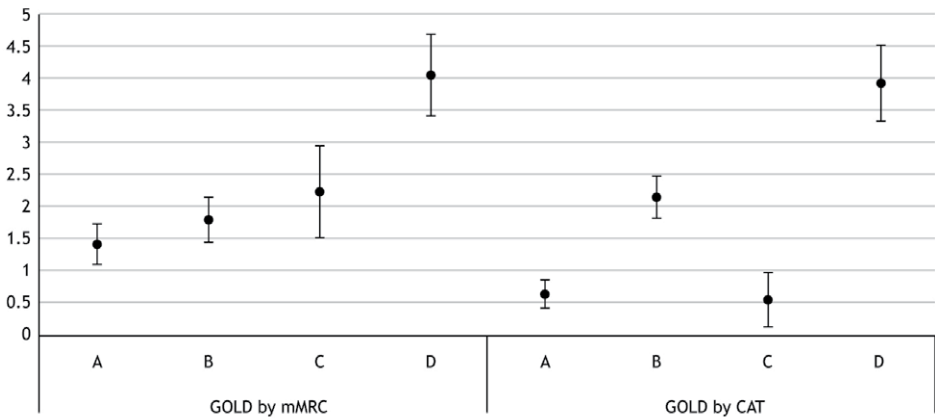


Figura 5. Escore de Gravidade dos Sintomas Noturnos (NiSCI) de acordo com a classificação GOLD-ABCD pela escala mMRC e escore CAT.

Tabela 1. Acordo entre as atribuições do paciente nas categorias GOLD usando o ponto de corte da pontuação CAT ≥ 10 ou o ponto de corte da escala mMRC ≥ 2 .

Classificação CAT									
						Análise ponderada		Análise não ponderada	
		A	B	C	D	Acordo observado (%)	Estatísticas de Kappa	Acordo observado (%)	Estatísticas de Kappa
mMRC	A	140 (17.6)	128 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	89.5	75.7	69.2	56.9
	B	34 (4.3)	198 (24.9)	0 (0.0)	0 (0.0)				
	C	1 (0.1)	0 (0.0)	19 (2.4)	61 (7.7)				
	D	2 (0.3)	0 (0.0)	19 (2.4)	193 (24.3)				

discriminante da pontuação CAT para cada ponto de corte da pontuação mMRC. Para uma pontuação mMRC ≥ 1 e ≥ 2 , a AUC foi de 0,83 e 0,74, respectivamente, indicando que a pontuação CAT teve um melhor poder discriminatório para o grau mMRC ≥ 1 .

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo sobre os sintomas respiratórios e a classificação GOLD-ABCD DPOC em pacientes da América Latina foram: primeiro, a distribuição dos pacientes com DPOC nas categorias GOLD pelos escores mMRC ou CAT não é igual, mostrando a estratificação dos sintomas pelo escore CAT uma maior proporção de pacientes nos grupos com sintomas elevados (B e D); em segundo lugar, a classificação GOLD-ABCD pelo escore CAT parece discriminar melhor os pacientes sintomáticos do dia de 24 horas do que a escala mMRC e, terceiro, o uso de um escore mMRC de 1 com um escore CAT ≥ 10 e um escore mMRC de 2 com um CAT escore ≥ 11 parece ser em nossa população os melhores limiares para tornar CAT e mMRC equivalentes.

Vários estudos relataram diferenças na distribuição do paciente nas categorias GOLD-ABCD usando os escores de CAT ≥ 10 ou mMRC ≥ 2 .⁽¹³⁻²²⁾ Karloh et al.⁽²⁴⁾ realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre a classificação dos pacientes em categorias GOLD por CAT ≥ 10 ou mMRC ≥ 2 escores com base nos dados de 10 estudos. Ao usar a escala mMRC, a proporção de pacientes nos grupos variou de 20,3-53% (média de 32%) no grupo A, 6,8-24,7% (média de 16%) no grupo B, 5-36,7% (média de 20,4%) no grupo C e 12-38,2% (média 31,6%) no grupo D; usando o escore CAT, a proporção entre os grupos variou de 5-34,3% (média 18,8%) no grupo A, 19,2-48,5% (média 29,7%) no grupo B, 0,7-19,8% (média 7,8%) no grupo C, e 20-63,3% (média 44,1%) no grupo D.⁽²³⁾ Em todos os estudos, a proporção de grupos com sintomas elevados (B e D) aumentou quando a estratificação dos sintomas foi feita pelo escore CAT.⁽²⁴⁾ Em média, a distribuição foi 13% diferente de acordo com o instrumento utilizado. Outro estudo mostrou que a discrepância mais frequente foi ter um baixo nível de dispneia, mas um alto escore CAT, o que de acordo com a opinião dos autores pode ser explicado por variáveis que impactam o estado de saúde, mas com

pouco impacto na dispneia, como depressão, ansiedade ou exacerbações frequentes.⁽³²⁾

Os resultados do presente estudo são consistentes com aqueles relatados em outras populações, mostrando que a proporção de pacientes categorizados nos grupos A a D diferiu de acordo com o uso de um ponto de corte do sintoma GOLD de mMRC ≥ 2 ou pontuação CAT ≥ 10 . Portanto, a escolha da escala de sintomas pode alterar a atribuição de grupo na classificação GOLD-ABCD porque as pontuações mMRC e CAT não se comportam da mesma maneira na distinção de grupos de sintomas. Esses achados apoiam o conceito de que os escores CAT e mMRC não são equivalentes para o propósito de avaliar os sintomas dos pacientes.

Os sintomas da DPOC variam ao longo das 24 horas do dia, por isso há um interesse crescente em avaliar os padrões das 24 horas do dia. Alguns autores sugerem que a terapia adaptada de acordo com o padrão do sintoma de 24 horas por dia pode trazer benefícios importantes no manejo de pacientes com DPOC.⁽³³⁾ De acordo com o escore E-RS, geralmente é definido como paciente sintomático aquele que possui pelo menos dez unidades no escore. Este limiar foi selecionado com base em evidências que sugerem que 10 unidades poderiam distinguir entre pacientes menos sintomáticos (grupos GOLD A e C) e mais sintomáticos (grupos GOLD B e D).^(34,35)

Resultados de um estudo observacional na Europa mostraram que mais de 50% dos pacientes com DPOC relatam sintomas respiratórios durante as 24 horas do dia.⁽³⁰⁾ Além disso, mostrou uma relação entre os sintomas do dia de 24 horas e os piores resultados relatados pelo paciente.^(30,36) Relatamos anteriormente a frequência de sintomas respiratórios durante as 24 horas do dia em pacientes com DPOC da América Latina.¹² A frequência dos sintomas do dia de 24 horas em nossa população foi menor (20% e 18%) em comparação com outras.^(5,30,37) O estudo também mostrou que os escores mMRC e CAT aumentaram progressivamente conforme a intensidade dos sintomas diurnos piorava (de leve a grave) e que havia uma forte correlação entre o escore global E-RS com mMRC e o escore CAT ($r = 0,715$; $p < 0,001$).⁽¹²⁾

Até onde sabemos, nenhum estudo anterior avaliou a distribuição dos sintomas respiratórios de 24 horas por dia de acordo com as categorias GOLD-ABCD bem

como as diferenças na frequência e gravidade desses sintomas quando a estratificação GOLD dos sintomas foi realizada usando o mMRC ou pontuações CAT.

Os resultados do presente estudo mostram que a classificação GOLD-ABCD pelo escore CAT parece discriminar melhor os pacientes mais sintomáticos (grupo B e D) por apresentar escore E-RS superior a 10 unidades apenas nos grupos sintomáticos GOLD B e D e abaixo desse limiar nos grupos sintomáticos baixos A e C. Além disso, os resultados expandem os achados de outros estudos que demonstram a capacidade preditiva do escore CAT em desfechos importantes da DPOC, como exacerbações e mortalidade.⁽⁷⁻¹¹⁾ Curiosamente, o documento GOLD-2019 usa os escores multidimensionais CAT para categorizar os pacientes como altamente sintomáticos no grupo de alto risco D (CAT ≥ 20), recomendando o tratamento inicial com dois broncodilatadores, sugerindo, assim, um papel central do escore CAT para a classificação dos pacientes. Portanto, novos esquemas de classificação devem ser comparados com a pontuação do CAT.

A concordância entre CAT (≥ 10) e (mMRC ≥ 2) para categorizar os pacientes no sistema de classificação GOLD é outra questão controversa. Os resultados de uma meta-análise com base nos dados de 8 estudos⁽¹³⁻²¹⁾ indicam que, usando esses pontos de corte, a concordância entre CAT e mMRC variou de pobre a substancial (coeficientes k entre 0,13 a 0,77) com um coeficiente k agrupado de 0,548 (IC de 95%, 0,35-0,70; $p < 0,0001$) e alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 99,3$; $z = 4,84$). Como consequência disso, alguns autores sugeriram usar o ponto de corte para pontuação mMRC ≥ 1 em vez de ≥ 2 , para mostrar a maior concordância (coeficiente k 0,66-0,79) com uma pontuação de ponto de corte CAT ≥ 10 .⁽³⁸⁾

Outro estudo mostrou que um escore CAT ≥ 10 tinha sensibilidade de 82%, mas especificidade de 24% para identificar grau de mMRC ≥ 2 , enquanto um escore de 17 tinha especificidade de 98%, mas baixa sensibilidade de 52% e não melhorou a concordância.⁽³⁹⁾ Os autores recomendam que o uso de mMRC ≥ 2 e pontuação CAT ≥ 17 para identificar mais sintomas evitaria a categorização discordante, o que também é consistente com o esquema para avaliação de risco de exacerbação.⁽³⁹⁾ Outros autores realizaram uma análise conjunta para encontrar os pontos de corte mais adequados para as medidas dos sintomas do GOLD, com um grau de dispneia mMRC ≥ 2 como ponto de referência em um total de 18.577 pacientes com DPOC.⁽⁴⁰⁾ Os resultados indicam que usando mMRC ≥ 2 pontos como referência, um ponto de corte do CAT ≥ 18 pontos alcançou a maior concordância.⁽⁴⁰⁾

Nossos resultados estão de acordo com estudos anteriores,⁽¹³⁻²¹⁾ mostrando que a concordância observada para os grupos GOLD pelo escore CAT ≥ 10 e mMRC ≥ 2 foi substancial, mas não idêntica e que um escore mMRC de 1, com um escore CAT ≥ 9 e ≥ 10 , mostrou o valor máximo do índice de Youden com AUC de 74,0 e 74,2, respectivamente.^(14,38) Essa abordagem provavelmente melhoraria os pacientes sendo classificados no mesmo grupo GOLD, independentemente do instrumento usado para avaliação dos sintomas, e evitaria diferenças no

manejo do paciente, incluindo a escolha da terapia farmacológica adequada.

Este estudo possui algumas limitações que devem ser mencionadas. Apesar de o estudo incluir um grande número de pacientes com DPOC de sete países, não é possível concluir que esta amostra seja representativa de toda a população com DPOC da América Latina; no entanto, a amostra incluiu pacientes com diferentes categorias GOLD-ABCD e pode fornecer uma estimativa válida das características dos pacientes da região. Finalmente, as definições de gravidade dos sintomas diurnos e de sintomas matinais e noturnos "significativos" são arbitrárias, pois não existem definições universalmente aceitas. Portanto, as definições propostas identificaram pacientes com diferentes graus de comprometimento e diferentes desfechos. Embora o uso de questionários seja a única forma de investigar a frequência e a gravidade dos sintomas, sua interpretação pode estar sujeita a viés.

Em conclusão, nossos resultados não suportam o uso equivalente de um escore CAT ≥ 10 e mMRC ≥ 2 com o propósito de avaliar os sintomas do paciente na classificação GOLD-ABCD. A classificação GOLD-ABCD pelo escore CAT parece discriminar melhor os pacientes com mais sintomas de 24 horas do que a escala mMRC.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os membros da equipe LASSYC da Argentina, Brasil, Colômbia, México, Uruguai, Chile, Costa Rica, Venezuela e Espanha: Alejandro Casas (Colômbia), Maria Montes de Oca (Venezuela), Ana Menezes e Fernando C Wehrmeister (Brasil), Maria Victorina Lopez Varela (Uruguai), Luis Ugalde (Costa Rica), Alejandra Ramirez-Venegas (México), Laura Mendoza (Chile), Ana López (Argentina), Larissa Ramirez (Costa Rica) e Marc Miravittles (Espanha).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MMO, MVLV, AMBM, FCW, LR e MM contribuíram substancialmente para o desenho do estudo, coleta de dados, interpretação e revisão do manuscrito. AMBM e FCW realizaram a análise dos dados enquanto todos os autores estavam envolvidos na interpretação dos dados. MMO escreveu o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e concordaram com sua submissão à Medicina Respiratória.

CONFLITOS DE INTERESSE

MM recebeu honorários de palestrante ou consultoria da AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Mereo Biopharma, Novartis, pH Pharma, Rovi, Verona, Pharma e Zambon, e bolsas de pesquisa da GlaxoSmithKline e Grifols. AMBM recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca pela análise estatística do estudo LASSYC. MMO, MVLV e FCW: nenhum conflito de interesses real ou percebido. LR: Funcionária da AstraZeneca.

REFERÊNCIAS

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>. PMID:28128970.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.7.581>. PMID:10377201.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>. PMID:12006425.
- Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.11.880>. PMID:11641515.
- Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):67. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-017-0548-3>. PMID:28431503.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and final validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00102509>. PMID:19720809.
- Papaioannou M, Pitsiou G, Manika K, Kontou P, Zarogoulidis P, Sichelidis L, et al. COPD assessment test: a simple tool to evaluate disease severity and response to treatment. *COPD*. 2014;11(5):489-95. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.898034>. PMID:24766370.
- Lee YS, Park S, Oh YM, Lee SD, Park SW, Kim YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci*. 2013;28(7):1048-54. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.7.1048>. PMID:23853488.
- Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh YM, et al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med*. 2014;108(4):600-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.12.014>. PMID:24456695.
- Pothirat C, Chaiwong W, Deesomchok A, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Theerakittikul T, et al. Detection of acute deterioration in health status visit among COPD patients by monitoring COPD assessment test score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:277-82. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S76128>. PMID:25678783.
- Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015;148(1):159-68. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2449>. PMID:25612228.
- Miravittles M, Menezes A, López Varela MV, Casas A, Ugalde L, Ramirez-Venegas A, et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: the LASSYC observational study. *Respir Med*. 2018;134:62-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.018>. PMID:29413510.
- Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGen: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70044-9). PMID:24321803.
- Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 2013;42(3):647-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125612>. PMID:23258783.
- Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):35. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-13-35>. PMID:23731868.
- Pillai AP, Turner AM, Stockley RA. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 symptom/risk assessment in α 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2013;144(4):1152-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0161>. PMID:23787410.
- Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res*. 2014;15(1):3. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-15-3>. PMID:24417879.
- Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. *Respir Med*. 2014;108(1):129-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.015>. PMID:24041746.
- Price DB, Baker CL, Zou KH, Higgins VS, Bailey JT, Pike JS. Real-world characterization and differentiation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy classification. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:551-61. PMID:24920893.
- Rieger-Reyes C, García-Tirado FJ, Rubio-Galán FJ, Marin-Trigo JM. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(4):129-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2014.03.003>. PMID:24268434.
- Zogg S, Dürr S, Miedinger D, Steveling EH, Maier S, Leuppi JD. Differences in classification of COPD patients into risk groups A-D: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):562. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-562>. PMID:25148698.
- Han J, Dai L, Zhong N, Young D. Breathlessness or health status in chronic obstructive pulmonary disease: the impact of different definitions. *COPD*. 2015;12(2):115-25. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.974741>. PMID:25474373.
- Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*. 2013;42(3):647-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00125612>. PMID:23258783.
- Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest*. 2016;149(2):413-25. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1752>. PMID:26513112.
- Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186777. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186777>. PMID:29140978.
- Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW, et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res*. 2014;15(1):124. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0124-z>. PMID:25287629.
- Hareendran A, Palsgrove AC, Mocarski M, Schaefer ML, Setyawan J, Carson R, et al. The development of a patient-reported outcome measure for assessing nighttime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):104. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-11-104>. PMID:23799883.
- Mocarski M, Zaiser E, Trundell D, Make BJ, Hareendran A. Evaluation of the psychometric properties of the Nighttime Symptoms of COPD Instrument. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:475-87. PMID:25834415.
- Stephenson JJ, Cai Q, Mocarski M, Tan H, Doshi JA, Sullivan SD. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:577-86. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S76157>. PMID:25844033.
- Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterize 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15(1):122. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>. PMID:25331383.
- Casas Herrera A, Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1545-56. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S154097>. PMID:29785104.
- Miravittles M, Kobizek V, Esquinas C, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, et al. Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: the POPE study. *Respir Med*. 2019;150:141-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.007>. PMID:30961941.
- Singh D, Miravittles M, Vogelmeier C. Chronic obstructive pulmonary disease individualized therapy: tailored approach to symptom management. *Adv Ther*. 2017;34(2):281-99. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-016-0459-6>. PMID:27981495.
- Jones PW, Leidy NK, Hareendran A, Lamarca R, Chuecos F, Garcia Gil E. The effect of acilidium bromide on daily respiratory symptoms of COPD, measured using the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD) diary: pooled analysis of two 6-month Phase III studies. *Respir Res*. 2016;17(1):61. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-016-0372-1>. PMID:27215749.

35. Miravittles M, Chapman K, Chuecos F, Ribera A, García-Gil E. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2041-53. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S114566>. PMID:27621610.
36. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. The relationship between 24-hour symptoms and COPD exacerbations and healthcare resource use: results from an Observational Study (ASSESS). *COPD*. 2016;13(5):561-8. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2016.1150447>. PMID:26983349.
37. Miravittles M, Izquierdo JL, Esquinas C, Pérez M, Calle M, López-Campos JL, et al. The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. *Respir Med*. 2017;129:165-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.017>. PMID:28732827.
38. Rhee CK, Kim JW, Hwang YI, Lee JH, Jung KS, Lee MG, et al. Discrepancies between modified Medical Research Council dyspnea score and COPD assessment test score in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1623-31. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S87147>. PMID:26316736.
39. Mittal R, Chhabra SK. GOLD classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk assessment. *COPD*. 2017;14(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2016.1230844>. PMID:27723367.
40. Smid DE, Franssen FME, Gonik M, Miravittles M, Casanova C, Cosio BG, et al. Redefining cut-points for high symptom burden of the global initiative for chronic obstructive lung disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(12):1097.e11-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2017.09.003>. PMID:29169740.



Os fatores de alto risco de diferentes gravidades de displasia broncopulmonar (DBP) com base no instituto nacional de saúde infantil e desenvolvimento humano (NICHD): critérios de diagnóstico em 2018

Minqiao Jian^{1,2}, Shaoru He^{1,2}, Yumei Liu², Xiaoqing Liu³, Juan Gui², Manli Zheng², Bowen Feng², Xiaohui Zhang³, Caisheng Liu¹

1. Department of Clinical Medicine, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, China.
2. Department of NICU, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China.
3. Department of NICU, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China.

Recebido: 28 abril 2021.

Aprovado: 19 julho 2021.

Trabalho realizado no Hospital Popular Provincial de Guangdong afiliado à Universidade de Tecnologia do Sul da China, Guangzhou, China.

RESUMO

Objetivo: Investigar as características clínicas de prematuros com diferentes gravidades de displasia broncopulmonar (DBP) e divulgar os fatores de alto risco para a DBP.

Métodos: Coleta de dados clínicos de 91 prematuros internados em UTIN com diagnóstico de DBP, categorizados em grupos de acordo com a gravidade da doença: 41 casos leves, 24 casos moderados e 26 casos graves. Foram feitas a comparação e a análise de fatores de risco perinatais, tratamento, complicações e prognóstico de lactentes com diferentes graus de gravidade. **Resultados:** O grupo grave teve uma proporção maior de bebês com doença cardíaca congênita (DCC) do que o grupo moderado ($p < 0,05$) e com pneumonia e ventilação mecânica (VM) ≥ 7 dias do que o grupo leve ($p < 0,05$). O grupo grave também apresentou maior incidência de reintubação do que os grupos leve e moderado ($p < 0,05$). Os grupos apresentaram diferentes ($p < 0,05$) taxas de incidência de persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa (PCAhs). A análise de ridit sugeriu que os bebês prematuros (BPs) com PCAhs, infecções pulmonares microbianas múltiplas ou pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* tinham doenças mais graves. **Conclusão:** DCC, PCAhs, VM ≥ 7 dias, reintubação, pneumonia, principalmente infecções pulmonares microbianas múltiplas, e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* estão correlacionadas com a gravidade da DBP e podem ser usadas como preditoras de progressão da DBP.

Descritores: DBP; Bebê prematuro; DCC; PCAhs; Pneumonia; Ventilação mecânica.

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é a complicação mais comum em bebês prematuros (BPs), principalmente em bebês nascidos com muito baixo peso (MBP) ou extremo baixo peso (EBP). No entanto, a patogênese da DBP ainda não está clara e envolve vários fatores, incluindo suscetibilidade genética, fatores intrauterinos, choque pós-natal, ventilação mecânica, envenenamento por oxigênio, edema pulmonar, infecção etc. Um estudo de longo prazo monitorando o desenvolvimento pulmonar de BPs encontrou VEF1/CVF significativamente menor (o volume expiratório forçado do 1º segundo representa a porcentagem da capacidade vital forçada) em pacientes adultos com DBP com tendência à obstrução das vias aéreas em comparação com indivíduos sem DBP em testes de função pulmonar.⁽¹⁾ Bebês com DBP também têm um risco aumentado de desenvolver doenças

respiratórias inferiores e doenças alérgicas do trato respiratório no futuro.⁽²⁾ A incidência de doença cardíaca congênita (DCC) em recém-nascidos é de 5-8/1.000,⁽³⁾ e a incidência é maior em prematuros, especialmente em bebês considerados pequenos para a idade gestacional (PIG).⁽⁴⁾ A DCC com um shunt da esquerda para a direita pode agravar a pressão da circulação pulmonar, e a força de cisalhamento da mudança danificará as células do endotélio vascular (EV).⁽⁵⁾ Uma série de alterações, como inflamação pulmonar, coagulação sanguínea, estresse oxidativo, proliferação vascular e acúmulo de células inflamatórias e fibroblastos, resultado dos EVs danificados,^(6,7) pode aumentar a lesão pulmonar e acelerar a remodelação vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar (HP). A HP também está entre as complicações graves da DBP.^(8,9) Como a relação entre DCC e DBP ainda não está clara, é indispensável identificar os fatores de risco para prevenir e tratar a

Endereço para correspondência:

Shaoru He, Department of NICU, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, School of Medicine, South China University of Technology, 106 Zhongshan 2nd Road, Guangzhou 510000, Guangdong, China.

Tel.: 86 20 8382-7812-61812. E-mail: heshauru_ys@163.com

Apoio financeiro: Este trabalho foi apoiado pelo Programa Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento da China (2018YFC1002603).

DBP e melhorar o prognóstico do paciente infantil. Este estudo analisou, retrospectivamente, os dados clínicos de crianças com diferentes graus de DBP e de sua posterior internação, além de explorar os fatores de risco para a gravidade da DBP para fornecer uma base para a prevenção e o tratamento da DBP.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Conduzimos um estudo retrospectivo para obter o conjunto de dados predefinido do Hospital Popular da província de Guangdong, Guangdong, China. O hospital admitiu mais de 1.300 recém-nascidos durante 2016-2020. Especificamente para este estudo, rastreamos os neonatos que receberam alta hospitalar entre janeiro de 2016 e junho de 2020, além de todos os casos relacionados incluídos nos critérios diagnósticos do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (NICHD) de 2018 para DBP.

Consideramos como critérios de exclusão:⁽¹⁾ displasia pulmonar congênita,⁽²⁾ doenças metabólicas genéticas e⁽³⁾ doenças cromossômicas. Neste estudo, bebês com DBP foram diagnosticados e classificados de acordo com os critérios modificados pelo NICHD em 2018.⁽¹⁰⁾ Se um bebê prematuro (idade gestacional menor que 32 semanas) com DBP tiver doença pulmonar parenquimatosa persistente, confirmação radiográfica de parênquima pulmonar e 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM), isso exige uma das faixas de FIO2, níveis de oxigênio ou concentrações de O2 por três ou mais dias consecutivos para manter a saturação de oxigênio arterial na faixa de 90-95%, conforme a Tabela 1 e Figura 1.

De acordo com os graus de DBP nos critérios modificados pelo NICHD em 2018, a DBP é classificada em três níveis: grau I - identificado como leve; grau II - referenciado como moderado; e graus III e IIIA - categorizados como graves, de acordo com a Tabela 1.

Extraímos as seguintes variáveis do sistema de prontuário eletrônico de nosso hospital: idade materna (anos), pré-eclâmpsia (sim/não), infecção intrauterina (sim/não), administração de esteroides pré-natais

(sim/não), idade gestacional (IG) ao nascimento (semanas), peso ao nascer (kg), índice de Apgar em 1 minuto, sexo (masculino/feminino), administração de surfactante (entrada/saída 30 minutos após o nascimento), DCC (sim/não), persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa (PCAhs) (com uma proporção arterial do diâmetro do duto ao peso corporal (mm/kg) $\geq 1,4$),⁽¹¹⁾ duração da ventilação invasiva (dias), reintubação (sim/não), pneumonia (sim/não), septicemia (sim/não), complicações neurológicas (sim/não, incluindo dano cerebral hipóxico-isquêmico, hemorragia ventricular ou leucomalácia), retinopatia da prematuridade (ROP) (sim/não), morte antes da alta do cuidado neonatal (sim/não), duração da hospitalização (dias), uso de oxigênio familiar (sim/não), peso na alta (kg) e reinternação (sim/não). A DCC incluiu pelo menos uma das seguintes doenças: persistência do canal arterial (PCA), defeito do septo ventricular (DSV), estenose aórtica/não arterial, estenose/insuficiência valvar e HP.

Análise estatística

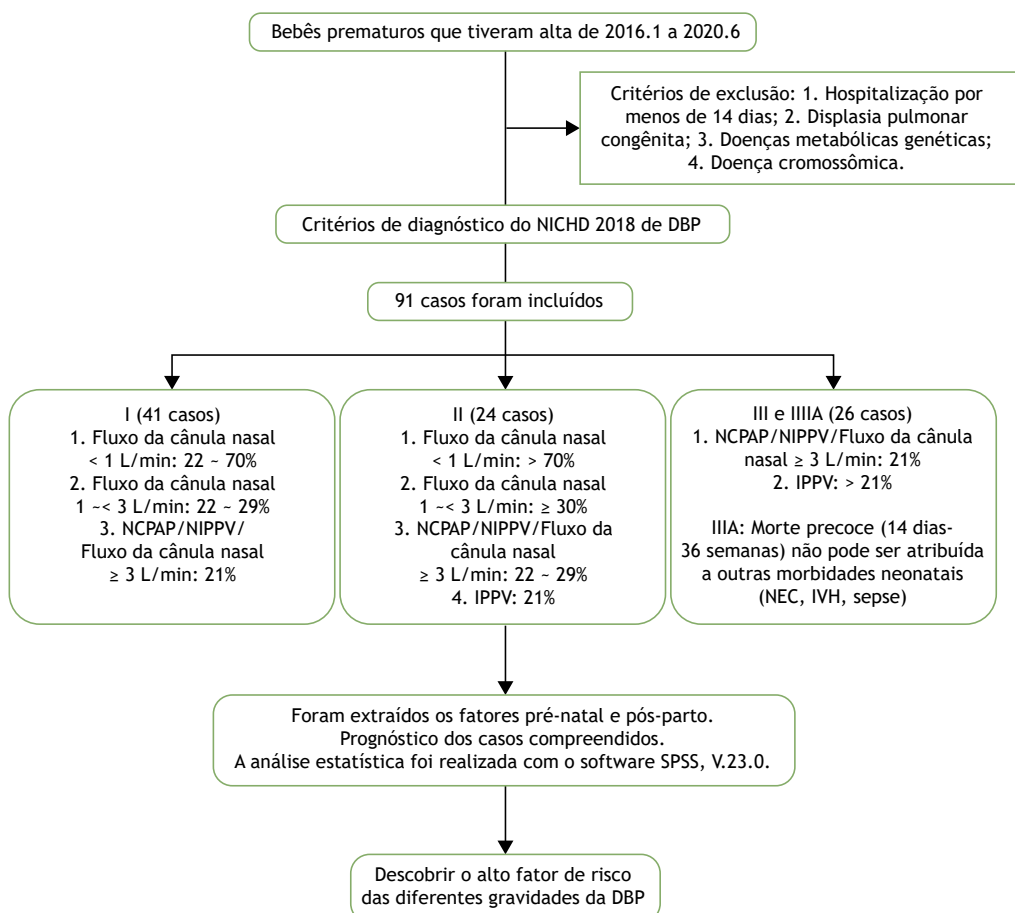
As variáveis de distribuição normal foram apresentadas como $\bar{x} \pm s$. Aplicamos o teste de Análise de Variância (ANOVA) de uma via para comparar os grupos. Médias e quantis foram usados para descrever a distribuição de assimetria, enquanto os grupos foram comparados por meio de um teste de soma de postos. Aplicamos X2, um teste de Kruskal-Wallis de amostra independente, e análise de ridit para comparar os dados de enumeração. A análise multivariada foi realizada por meio da análise de regressão logística não condicional. O valor de $p < 0,05$ indica que a diferença é estatisticamente significativa. A análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 23.0.

Este estudo usou a análise de ridit, a qual pode converter os dados de notas em dados de contagem.⁽¹²⁾ Este algoritmo criou estatísticas usando 1, 2, 3..., respectivamente, para representar as diferentes gravidades da doença: quanto maior o valor, mais significativa a doença. O valor médio de ridit (0,5) é o ponto de corte, a partir do qual é possível concluir que, quanto maior o valor de ridit, mais grave é a doença

Tabela 1. Graus de DBP dos critérios modificados pelo NICHD em 2018.

Graus	IPPV invasivo*	N-CPAP, NIPPV, ou cânula nasal ≥ 3 L/min	Fluxo da cânula nasal de 1 a < 3 L/min	Hood O ₂	Fluxo da cânula nasal de < 1 L/min
I	—	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥ 30	≥ 30	> 70
III	> 21	≥ 30			
III(A)	Morte precoce (entre 14 dias de idade pós-natal e 36 semanas) por causa de doença pulmonar parenquimatosa persistente e insuficiência respiratória que não pode ser atribuída a outras morbidades neonatais (por exemplo, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, redirecionamento de cuidados, episódios de sepse etc.).				

*Excluindo bebês ventilados para doenças primárias das vias aéreas ou condições de controle respiratório central. Os valores são porcentagens. CPAP = pressão positiva contínua nas vias aéreas; IPPV = ventilação com pressão positiva intermitente; N-CPAP = pressão positiva contínua nasal nas vias aéreas; NIPPV = ventilação não invasiva com pressão positiva.



* O número que segue os diferentes modos de suporte pulmonar se refere à FiO₂.

Figura 1. Ilustração esquemática do estudo.

nesse grupo. Neste estudo, a base de agrupamento da análise de ridit diferiu do teste qui-quadrado. Agrupamos os casos de acordo com a existência de eventos de alto risco e estudamos a gravidade média dos casos, o que pode refletir diretamente a direção e o grau de influência dos fatores de risco na doença. O valor de $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa.

RESULTADOS

Participaram deste estudo 91 bebês elegíveis, incluindo 9 mortes. Houve 41 casos de DBP grau I, 24 casos de grau II e 26 casos de graus III e IIIA. Dos 9 indivíduos que morreram: 1 caso era de grau I, que desenvolveu sepse grave durante a hospitalização; 3, de grau II, com DCC ou infecções pulmonares múltiplas; 2, de grau III, com uma morte por infecção pulmonar grave e outra desenvolvendo NEC grave; e os 3 restantes, de grau IIIA. Complicações relacionadas e doenças genéticas foram excluídas. As IGs mínima e máxima foram de

25,43 semanas e 31,86 semanas, respectivamente, com média de $28,88 \pm 1,63$ semanas. Os participantes tiveram um peso médio ao nascer de 1.100 kg (0,920-1,290 kg). Não foram encontradas diferenças significativas na IG, peso ao nascer, proporção de sexo ou proporção PIG entre os três grupos ($p > 0,05$), conforme a Tabela 2.

Diferenças significativas apareceram na proporção de DCC e pneumonia entre os três grupos (p DCC = 0,028; p pneumonia = 0,012; $p < 0,05$). Uma comparação adicional entre os grupos mostrou uma maior proporção de DCC no grupo grave do que no moderado ($p = 0,025$), enquanto a diferença geral na proporção de PCAhs entre os três grupos também foi significativa ($p = 0,04$). O grupo grave apresentou maior razão de pneumonia do que o grupo leve ($p = 0,006$), ao passo que a comparação entre os outros grupos não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Este estudo também conduziu uma investigação mais aprofundada sobre as infecções pulmonares das crianças

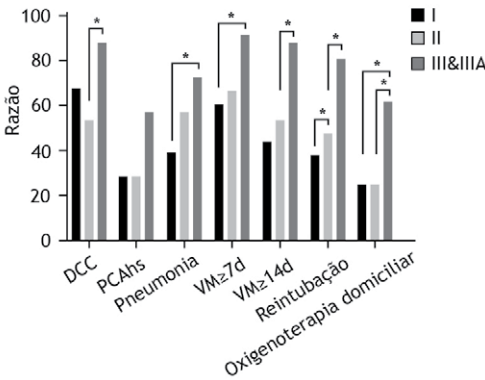
Tabela 2. Comparação de fatores de risco, tratamento e prognóstico de diferentes gravidades de DBP.

	I (N = 41)	II (N = 24)	III/IIIA (N = 26)	F/X ² /Z	P
IG (semanas)	28,8±1,49	28,81±1,55	29,06±1,9	0,217	0,806
Peso ao nascer (kg) M (P25, P75)	1,100 (0,940,1,247)	1,180 (0,942,1,331)	1,070 (0,847,1,385)	1,148	0,563
PIG (%)	4 (9,8)	6 (25)	8 (30,8)	4,987	0,083
Corticosteroides pré-natais (%)	18 (48,6)	11 (47,8)	7 (30,4)	2,173	0,337
Pré-eclâmpsia (%)	4 (9,8)	5 (20,8)	3 (11,5)	1,709	0,425
DCC (%)	28 (68,3)	13 (54,2)	23 (88,5)	7,183	0,028
PCA (%)	18 (48,9)	9 (37,5)	17 (65,4)	4,477	0,107
PCAhS (%)	12(29,3)	7(29,1)	15(57,7)	6,428	0,040
Idade materna ≥ 35 (%)	12 (35,3)	8 (44,4)	7 (35)	0,494	0,781
Pneumonia (%)	14 (34,1)	14 (58,3)	19 (73,1)	10,239	0,006
Infecção pulmonar					
Infecção pulmonar microbiana múltipla (%)	4(28,6)	3(21,4)	11(77,9)	5,334	0,069
Pneumonia-sepse (%)	6(42,9)	4(28,6)	3(15,8)	2,51	0,285
Pneumonia por Klebsiella pneumoniae (%)	3(21,4)	2(14,3)	10(52,6)	6,802	0,033
Septicemia (%)	17 (41,5)	8 (33,3)	7(26,9)	1,523	0,467
Infecção intrauterina (%)	10 (24,4)	10 (41,7)	7(26,9)	2,297	0,317
VM ≥ 3 dias	30 (73,1)	19 (79,2)	25 (96,2)	5,632	0,06
VM ≥ 7 dias	25 (61,0)	16 (66,7)	24 (92,3)	8,016	0,018
VM ≥ 14 dias	18 (43,9)	13 (54,2)	23 (88,5)	13,455	0,001
Pontuação de Apgar em 1 min ≤ 7	22 (59,5)	11 (52,4)	15(65,2)	0,75	0,687
Administração de surfactante ≤ 30 min (%)	6 (15,8)	6 (25)	4 (16,7)	0,907	0,638
Reintubação (%)	15 (37,5)	11 (47,8)	18 (81,8)	11,361	0,003
Complicações neurológicas (%)	15 (36,6)	10 (41,7)	10 (38,5)	0,165	0,921
ROP (%)	25 (61)	10 (41,7)	12 (46,2)	2,7	0,259
Oxigenoterapia domiciliar (%)	10 (25)	5 (25)	13 (61,9)	9,367	0,009
Crescimento de peso (kg/semanas)	0,110±0,033	0,112±0,423	0,120±0,090	0,257	0,774
Re-hospitalização (%)	14(35)	4(20)	7(36,8)	1,699	0,428
Óbito (%)	1 (2,4)	3(12,5)	5(19,2)	5,283	0,071

Os óbitos e os pacientes que interromperam o tratamento foram excluídos da análise de readmissão.

selecionadas e encontrou diferenças estatisticamente significativas (p = 0,033) na proporção de pneumonia por Klebsiella pneumoniae entre os grupos, enquanto a incidência de infecções pulmonares microbianas múltiplas e sepse entre as crianças com pneumonia não apresentou diferenças entre os grupos. O estudo não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na administração de esteroides pré-natais, fatores maternos (idade e pré-eclâmpsia), baixo índice de Apgar em 1 minuto (≤ 7), infecção intrauterina ou sepse entre os três grupos (p > 0,05), conforme a Tabela 2 e a Figura 2.

Os três grupos apresentaram proporção de reintubação estatisticamente significativa (p = 0,003), sendo o grupo grave com maior valor (p < 0,05). Não houve diferença significativa no número de pacientes que tiveram ventilação mecânica (VM) por mais de três dias entre



*Representa P < 0,05 em comparação entre os dois grupos.

Figura 2. Comparação par a par de fatores de risco e prognóstico entre os grupos.

os três grupos ($p > 0,05$). Diferença estatisticamente significativa ($p_{7d} = 0,018$; $p_{14d} = 0,001$) ocorreu quando a ventilação invasiva se estendeu de 7 para 14 dias. O grupo grave teve maior proporção ($p < 0,05$), mas não houve diferença entre os grupos leve e moderado. Além disso, não foi verificada diferença significativa no número de pacientes tratados com surfactante pulmonar (SP) até 30 minutos após o nascimento entre os três grupos ($p > 0,05$), conforme indicam a Tabela 2 e a Figura 2.

O estudo encontrou proporção significativamente diferente ($p = 0,009$) de BPs com diferentes graus de DBP tratados com oxigenoterapia domiciliar, além de valores muito mais elevados no grupo grave do que nos grupos leve e moderado ($p < 0,05$). As incidências de complicações neurológicas, ROP, mortalidade, taxa de crescimento de peso na UTIN e taxa de re-hospitalização não foram significativamente diferentes entre os três grupos ($p > 0,05$). A proporção de oxigenoterapia domiciliar em crianças com DBP com diferentes gravidades foi estatisticamente significativa ($p = 0,009$). Notavelmente, os casos de óbito e indivíduos que descontinuaram o tratamento foram excluídos da análise de readmissão, de acordo com a Tabela 2 e a Figura 2.

Nosso estudo também conduziu uma análise de ridit, a qual encontrou valores significativamente mais graves de PCAhs-BPs (ridit = 0,619; $p < 0,05$) e nenhuma diferença entre BPs e PCA leve a moderada. O grupo com intubação recorrente ou pneumonia teve uma condição mais grave (ridit $> 0,5$; $p < 0,001$). Levamos em consideração a duração da ventilação invasiva e realizamos uma análise de ridit com base na duração da VM superior a 7 ou 14 dias. O resultado mostrou que mais de 7 dias de ventilação invasiva podem agravar a DBP (ridit $> 0,5$; $p < 0,001$). Os três fatores a seguir foram analisados em BPs com pneumonia incluídos no estudo: a condição de DBP-BPs com infecções pulmonares múltiplas foi mais séria do que a infecção de um único patógeno (ridit = 0,654; $p < 0,05$); a DBP-pneumonia-BPs com

infecção por *Klebsiella pneumoniae* foi mais grave do que a infecção por outros patógenos (ridit = 0,678; $p < 0,05$); a presença de sepse não afetou a gravidade da DBP-pneumonia-BPs ($p > 0,05$), conforme indica a Tabela 3.

A gravidade da DBP foi a variável dependente, e os fatores VM ≥ 7 dias, pneumonia, reintubação e DCC foram incluídos nas análises de regressão múltipla. O modelo se mostrou significativo ($p = 0,001$). O R^2 foi de 0,262, o que significa que o modelo poderia explicar uma variação de 26,2% na gravidade da DBP. Os resultados sugeriram que a pneumonia e a reintubação foram os fatores de risco para a progressão da DBP leve a moderada ($p_{\text{pneumonia}} = 0,025$; OD = 3,769; 95%IC 1,181-12,027; $p_{\text{reintubação}} = 0,037$; OD = 4,71; 95%IC 1,098-20,211). Além disso, a DCC foi significativamente associada à DBP grave ($p_{\text{DCC}} = 0,025$; OD = 5,267; IC95% 1,177-23,557), conforme a Tabela 4.

Tabela 3. A análise de ridit para os fatores de alto risco de diferentes gravidades de DBP.

Fatores	Ridit médio	T	P
Pneumonia	0,680	4,773	$<0,001$
Reintubação	0,698	4,973	$<0,001$
VM ≥ 7 dias	0,663	4,485	$<0,001$
VM ≥ 14 dias	0,698	5,078	$<0,001$
PCA leve a moderada	0,457	-0,468	0,651
PCAhs	0,619	2,335	0,026
Infecção pulmonar microbiana múltipla	0,654	2,243	0,039
Pneumonia-sepse	0,348	-2,061	0,062
Pneumonia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,678	2,417	0,030

Infecção pulmonar microbiana múltipla, pneumonia-sepse e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* foram analisadas entre os BPs com pneumonia incluídos no estudo.

Tabela 4. Análise de regressão logística multivariada de fatores de risco para diferentes gravidades de DBP.

Gravidade da DBP	Fatores de risco	P	OD	Exp(B)	95%IC
I-II	DCC	9,277	2,321	9,509	10,581
	Reintubação	0,037	4,710	1,098	20,211
	Pneumonia	0,025	3,769	1,181	12,027
	VM ≥ 7 dias	0,443	2,086	0,319	13,643
	Constante	0,021			
II-III(A)	DCC	0,030	5,267	1,177	23,557
	Reintubação	0,177	3,033	0,607	15,159
	Pneumonia	0,666	1,334	0,360	4,940
	VM ≥ 7 dias	0,413	2,321	0,309	17,411
	Constante	0,016			

DCC = doença cardíaca congênita; VM = ventilação mecânica.

DISCUSSÃO

Atualmente, acredita-se amplamente que a AGS é um fator de risco relacionado à gravidade da DBP. Nos últimos anos, a maioria das UTIs na China adotou os padrões Fenton 2013 ou INTERGROWTH-21st para definir o crescimento dos recém-nascidos. No entanto, a detecção de PIGs sempre apresenta diferenças em razão das variações raciais. Portanto, neste estudo, dividimos os casos incluídos de acordo com as curvas divulgadas pelo Capital Children's Research Institute em 2020 de peso neonatal em diferentes IGs na China.⁽¹³⁾ Os resultados foram contraditórios à opinião dominante. Esta curva pode refletir a distribuição de IGs e o peso ao nascer de BPs com DBP na China com mais precisão. Embora um erro estatístico por causa das amostras insuficientes não deva ser descartado, o resultado provavelmente refletiu uma tendência de características da doença relacionadas ao menor peso ao nascer em um momento em que o tratamento pré-natal com corticoides está se tornando mais sofisticado.

A DAC está associada ao aumento da mortalidade de prematuros e à incidência de algumas doenças, incluindo hemorragia ventricular, hemorragia pulmonar e enterocolite necrosante.⁽¹⁴⁾ Analisamos estatisticamente a incidência de DAC entre os casos participantes. A DCC revelou ter sido significativamente associada à DBP grave (OD = 5,267; $p = 0,03$). No entanto, Pappas et al.⁽¹⁵⁾ não relataram relação entre DCC e DBP em lactentes com MBP menor que 1.000g. No entanto, há ainda muita discussão sobre a relação entre DCC e DBP. Os recém-nascidos com DCC apresentam função cardíaca prejudicada e necessitam de extenso suporte respiratório após a cirurgia, além de serem frequentemente diagnosticados com DBP no momento da alta. É por essa razão que o efeito da DCC na DBP tem sido muito subestimado.

Neste estudo, a incidência de PCAhs nos casos inscritos também foi analisada estatisticamente. A análise de ridit revelou que a condição dos BPs com PCAhs era significativamente mais grave (ridit = 0,619; $p < 0,05$), e nenhuma diferença apareceu entre PCA leve a moderada e crianças saudáveis. As alterações hemodinâmicas causadas por essas malformações cardíacas específicas eram provavelmente a principal causa de exacerbação da DBP. No passado, o shunt sanguíneo causado por defeito do septo atrial (DSA) era considerado inofensivo em pediatria, mas só era adequado a lactentes com pulmão bem desenvolvido, teoria que desconsiderava o tamanho do DSA. O desenvolvimento pulmonar em BPs, especialmente em BPs extremos, já é imperfeito. Para bebês com lesão pulmonar, qualquer fator que leve ao aumento da carga de circulação pulmonar agrava sua condição.⁽¹⁶⁾

Em comparação com bebês nascidos a termo, BPs com IG < 32 semanas têm pressão arterial mais alta na adolescência, enquanto o ventrículo esquerdo e a aorta encolhem.⁽¹⁷⁾ Se seus pulmões estivessem com circulação excessiva ou não, bebês com DCC teriam desenvolvimento vascular pulmonar prejudicado e

secreção das células alveolares II de SP até certo ponto. Portanto, ao estudar os BPs com DCC, a influência da hemodinâmica merece mais atenção. Diferentes tipos de malformações cardíacas devem ser analisados de acordo com o estado da doença para se obterem resultados mais precisos e servir de referência para o diagnóstico clínico e tratamento. Recentemente, em um estudo de acompanhamento de quase 100 crianças com doenças respiratórias alérgicas, nossa equipe descobriu que as crianças com DCC apresentavam alta reatividade das vias aéreas após a cirurgia. Além disso, a incidência de asma era maior do que em crianças saudáveis.

O uso prolongado de ventilação invasiva pode causar graves danos aos pulmões e afetar o desenvolvimento do recém-nascido ao longo da vida. Estudos demonstraram aumento do risco de DBP em BPs com IG menor que 28 semanas que tiveram duração de VM de 3 a 5 dias.⁽¹⁸⁾ Ao investigar 200 lactentes, Amit Sharma concluiu que, juntamente com os critérios diagnósticos estabelecidos em 2001, o cumulativo da VM por 7 dias ou mais nos primeiros 21 dias após o nascimento previa DBP moderada a grave.⁽¹⁹⁾ Embora a extubação precoce seja a maneira mais direta de aliviar a lesão pulmonar causada pela VM,⁽²⁰⁾ ela costuma falhar por causa do momento impróprio. A reintubação é um fator de risco significativo para DBP.⁽²¹⁾ Neste estudo, as análises adicionais de ridit e regressão realizadas revelaram que aqueles que sofreram reintubação representaram casos mais graves. Considerando que, nos últimos anos, as características da DBP mudaram, para redefinir o impacto da duração da ventilação invasiva nos BPs-DBP e explorar um melhor momento para extubação, nossas análises seguiram os novos critérios diagnósticos em 2018. Nossos resultados sugeriram que os BPs-DBP com VM ≥ 7 dias foram mais graves, mas se mostraram insignificantes na análise de regressão logística múltipla. O diagnóstico final de DBP moderada e grave em indivíduos com reintubação foi cerca de cinco vezes mais provável do que DBP leve (OD = 4,71), sugerindo que é questionável encurtar ao máximo a duração da ventilação invasiva.

A pneumonia associada à ventilação (PAV) é um dos fatores críticos que levam ao suporte respiratório prolongado em neonatos e um fator de risco para DBP em BPs.⁽²²⁾ Com base nisso, este estudo concluiu que a pneumonia também estava associada à gravidade da DBP (OD = 3,769), que foi um agravante significativo das doenças. Analisamos ainda a infecção pulmonar de diferentes gravidades de DBP-BPs. Os casos de bebês com infecções pulmonares múltiplas e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* foram mais graves do que aqueles com um único patógeno ou infecção não por *Klebsiella pneumoniae* (ridit > 0,5; $p < 0,05$). Esse resultado provavelmente esteja relacionado à DBP grave, mas não se deve descartar a chance de infecção pulmonar (múltiplos patógenos/patógenos hospitalares comuns) causada pelo suporte respiratório prolongado. Além disso, em razão do número insuficiente de casos ou da alta vigilância de nosso centro para sepse, a influência da pneumonia associada à sepse no quadro da DBP

foi insignificante. A alta proporção de neutrófilos/linfócitos em 72 horas tem sido relatada como um preditor precoce de DBP.⁽²³⁾ Portanto, para um melhor conhecimento da relação entre pneumonia e DBP, o tempo de infecção deve ser considerado.

O suporte respiratório e os cuidados de enfermagem após a extubação também desempenham um papel decisivo nos resultados da extubação. Alternativas mais seguras são urgentemente necessárias para reduzir os danos pulmonares causados pela VM prolongada. Em comparação com a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), a ventilação mecânica não invasiva (VNI) reduziu a taxa de falha de extubação⁽²⁴⁾ e a incidência de DBP. A cânula nasal de alto fluxo aquecida e umidificada (*Heated-Humidified High Flow Nasal Cannula* - HFNV) também pode minimizar a reintubação e acelerar a remoção de CO₂.⁽²⁵⁻²⁸⁾

A DBP tem uma influência de longo prazo no crescimento respiratório. Uma análise estatística de prematuros extremos entre 2016 e 2018, realizada no Reino Unido, revelou que 68% dos BPs que ainda precisaram de oxigenoterapia domiciliar após a alta tiveram DBP,⁽²⁹⁾ enquanto 49% necessitaram de outra hospitalização um ano após o nascimento.^(30,31) Nosso estudo analisou o prognóstico dos lactentes atendidos e encontrou correlação positiva da probabilidade de alta com oxigênio e gravidade da DBP. Simultaneamente, não houve diferença na incidência de complicações neurológicas, ROP e re-hospitalização entre bebês com diferentes gravidades. Consistente com os resultados de estudos anteriores, os três grupos apresentaram pouca diferença na taxa de ganho de peso durante a internação, possivelmente por causa do acompanhamento abrangente e contínuo do desenvolvimento e saúde dos bebês no hospital.⁽³²⁾ É necessário um plano de acompanhamento para

uma maior compreensão dos efeitos de longo prazo da DBP no desenvolvimento infantil, como cognição, linguagem e desenvolvimento pulmonar.

Neste estudo, a análise de ridit foi introduzida para converter dados de notas em dados de medição, que podem refletir intuitivamente a direção da influência e o grau de diferentes fatores de doença. No entanto, isso não pode evitar a dependência de informações de prontuários médicos, vies de seleção ou ausência de variáveis não medidas no estudo retrospectivo. O vies de dados foi atenuado por critérios claros de inclusão e exclusão e desenhos de estudos de coorte perinatais e pós-parto detalhados.

Em conclusão, DCC, PCAhs, VM ≥ 7 dias, reintubação, pneumonia, especialmente as infecções pulmonares microbianas múltiplas, e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* estão significativamente associadas à gravidade da DBP e podem ser consideradas como eventos preditivos para DBP moderada e grave. A probabilidade de oxigenoterapia domiciliar está positivamente correlacionada com a condição de DBP. O efeito específico da DCC no desenvolvimento pulmonar a longo prazo de crianças com DBP será a orientação primária de nossa equipe.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribution statement : (1) Concepção e design: Minqiao Jian, Shaoru He; (2) Apoio administrativo: Yumei Liu; (3) Fornecimento de materiais de estudo ou pacientes: Bowen Feng, Juan Gui, Manli Zheng; (4) Coleta e montagem de dados: Minqiao Jian, Caisheng Liu, Xiaohui Zhang; (5) Análise e interpretação de dados: Minqiao Jian, Xiaoqing Liu, Manli Zheng; (6) Escrita do manuscrito: Todos os autores; (7) Aprovação final do manuscrito: Todos os autores.

REFERÊNCIAS

- Doyle LW, Irving L, Haikerwal A, Lee K, Ranganathan S, Cheong J. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era. *Thorax*. 2019;74(12):1147-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213757>. PMID:31558625.
- Jain D, Feldman A, Sangam S. Predicting long-term respiratory outcomes in premature infants: is it time to move beyond bronchopulmonary dysplasia? *Children*. 2020;7(12):283. <http://dx.doi.org/10.3390/children7120283>. PMID:33321724.
- Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):472-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01152.x>. PMID:19046347.
- Tanner K, Sabrine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics*. 2005;116(6):e833-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0397>. PMID:16322141.
- Evans CE, Cober ND, Dai ZY, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;2003957. No prelo. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03957-2020>. PMID:33509961.
- Huertas A, Perros F, Tu L, Cohen-Kaminsky S, Montani D, Dorfmueller P, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a complex interplay. *Circulation*. 2014;129(12):1332-40. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004555>. PMID:24664216.
- Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans MJ. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: cause or Consequence? *Biomedicines*. 2021;9(1):57. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9010057>. PMID:33435311.
- Choi EK, Jung YH, Kim HS, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. The impact of atrial left-to-right shunt on pulmonary hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(5):317-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.12.006>. PMID:26328892.
- de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2018;84(Suppl 1):68-77. <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-018-0082-0>. PMID:30072805.
- Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>. PMID:29551318.
- Mohlert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P, et al. The preterm heart in childhood: left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007742. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007742>. PMID:29353231.
- Marfak A, Youlyouzh-Marfak I, El Achhab Y, Saad E, Nejari C, Hilali A, et al. Improved RIDIT statistic approach provides more intuitive and

- informative interpretation of EQ-5D data. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):63. <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-020-01313-3>. PMID:32156274.
13. Capital Institute of Pediatrics. Growth standard curves of birth weight, length and head circumference of Chinese newborns of different gestation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(9):738-46. PMID:32872714.
 14. Singh Y, Fraisse A, Erdevi O, Atasay B. Echocardiographic diagnosis and hemodynamic evaluation of patent ductus arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:573627. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.573627>. PMID:33330274.
 15. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev*. 2012;88(7):509-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.013>. PMID:22236557.
 16. Varghese N, Rios D. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia: a review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(4):140-8. <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2018.0984>. PMID:31871821.
 17. Kowalski RR, Beare R, Doyle LW, Smolich JJ, Cheung MMH, Callanan C, et al. Elevated blood pressure with reduced left ventricular and aortic dimensions in adolescents born extremely preterm. *J Pediatr*. 2016;172:75-80.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.020>. PMID:26873655.
 18. Berger J, Mehta P, Bucholz E, Dziura J, Bhandari V. Impact of early extubation and reintubation on the incidence of bronchopulmonary dysplasia in neonates. *Am J Perinatol*. 2014;31(12):1063-72. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1371702>. PMID:24683068.
 19. Sharma A, Xin YM, Chen XG, Sood BG. Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(3):290-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.12.001>. PMID:32217025.
 20. Friedman CA, Menchaca RC, Baker MC, Rivas CK, Laberge RN, Rios EH, et al. Bubble nasal CPAP, early surfactant treatment, and rapid extubation are associated with decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight newborns: efficacy and safety considerations. *Respir Care*. 2013;58(7):1134-42. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01998>. PMID:23106970.
 21. Kidman AM, Manley BJ, Boland RA, Davis PG, Bhatia R. Predictors and outcomes of extubation failure in extremely preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(6):913-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.15356>. PMID:33486799.
 22. Kushnareva MV, Keshishyan ES, Balashova ED. The etiology of neonatal pneumonia, complicated by bronchopulmonary dysplasia. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):429-36. <http://dx.doi.org/10.3233/NPM-17159>. PMID:31381532.
 23. Sun Y, Chen CE, Zhang XX, Weng XC, Sheng AQ, Zhu YK, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an early predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr*. 2019;7:464. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00464>. PMID:31781524.
 24. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD003212. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>. PMID:28146296.
 25. Aktas S, Unal S, Aksu M, Ozcan E, Ergenekon E, Turkiylmaz C, et al. Nasal HFOV with binasal cannula appears effective and feasible in ELBW newborns. *J Trop Pediatr*. 2016;62(2):165-8. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmv088>. PMID:26710797.
 26. Zhu XW, Zhao JN, Tang SF, Yan J, Shi Y. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1038-42. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23755>. PMID:28672094.
 27. Thatrimontrichai A, Sirianansopa K, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Comparison of endotracheal reintubation between nasal high-frequency oscillation and continuous positive airway pressure in neonates. *Am J Perinatol*. 2020;37(4):409-14. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1679932>. PMID:30780186.
 28. Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenias V, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO2 removal: a randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(9):1245-51. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24120>. PMID:29999596.
 29. Primhak RA, Hicks B, Shaw NJ, Donaldson GC, Balfour-Lynn IM. Use of home oxygen for children in England and Wales. *Arch Dis Child*. 2011;96(4):389-92. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.180653>. PMID:20522469.
 30. Lo J, Zivanovic S, Lunt A, Alcazar-Paris M, Andradi G, Thomas M, et al. Longitudinal assessment of lung function in extremely prematurely born children. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(3):324-31. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23933>. PMID:29316378.
 31. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-13. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2522>. PMID:16818555.
 32. Dassios T, Williams EE, Hickey A, Bunce C, Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia and postnatal growth following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(4):386-91. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320816>. PMID:33334820.



Fatores de risco para sibilância recorrente em crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe

Mariana Bueno Manini¹, Natasha Yumi Matsunaga^{1,2}, Lívea Gianfrancesco^{1,2}, Marina Simões Oliveira^{1,2}, Maria Rosa Vieira de Carvalho³, Gisleine Leila Martins Tengler Ribeiro³, Eliane de Oliveira Morais³, Maria Angela Gonçalves O. Ribeiro⁴, André Moreno Morcillo⁵, José Dirceu Ribeiro^{2,5}, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro^{2,5}

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de sibilância recorrente (SR) em crianças pré-termo que receberam profilaxia contra infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e identificar susceptibilidade genética (atopia ou asma) e fatores de risco para SR. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe em um centro de referência no Brasil durante os primeiros dois anos de vida. Um questionário estruturado foi aplicado em entrevista presencial com os pais ou responsáveis. **Resultados:** O estudo incluiu 410 crianças pré-termo (mediana de idade = 9 meses [0-24 meses]). Na amostra total, 111 crianças (27,1%; IC95%: 22,9-31,5) apresentavam SR. A análise univariada entre os grupos com e sem SR não mostrou diferenças em relação às seguintes variáveis: sexo, etnia, escolaridade materna, idade gestacional, peso ao nascer, aleitamento materno, número de crianças no domicílio, frequência em creche, presença de animais de estimação no domicílio e cuidador tabagista. A prevalência de SR foi duas vezes maior entre crianças com displasia broncopulmonar (OR ajustada = 2,08; IC95%: 1,11-3,89; p = 0,022) e quase cinco vezes maior entre aquelas com história pessoal/familiar de atopia (OR ajustada = 4,96; IC95%: 2,62-9,39; p < 0,001) do que entre aquelas sem essas condições. **Conclusões:** Crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe, mas apresentam história pessoal/familiar de atopia ou displasia broncopulmonar, têm maior probabilidade de apresentar SR do que aquelas sem essas condições.

Descritores: Recém-nascido prematuro; Sons respiratórios; Asma; Palivizumab; Vírus sinciciais respiratórios; Hipersensibilidade Respiratória.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
2. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
3. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
4. Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
5. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 21 abril 2021.

Aprovado: 30 julho 2021.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

Crianças de até três anos de idade estão sujeitas a várias doenças que se manifestam por sibilância.⁽¹⁾ Aproximadamente 45% das crianças apresentam um episódio de sibilância no primeiro ano de vida, e cerca de 20% apresentam sibilância recorrente (SR).⁽¹⁾ Essa condição pode diminuir sua qualidade de vida e aumentar a demanda por serviços de saúde e consequentes hospitalizações em virtude da alta prevalência de episódios graves de sibilância.⁽²⁾

Os recém-nascidos pré-termo, especialmente os prematuros extremos, têm maior probabilidade de apresentar doenças pulmonares crônicas.⁽³⁻⁵⁾ O dano estrutural aos pulmões das crianças causado por eventos relacionados à gravidez, como restrição do crescimento intrauterino, corioamnionite e doenças neonatais, leva ao comprometimento da função pulmonar.⁽⁶⁾ Uma revisão sistemática publicada em 2014 mostrou que

a prematuridade está relacionada a maior risco de SR, especialmente no grupo de crianças nascidas com menos de 32 semanas de idade gestacional.⁽⁷⁾ Um estudo transversal com 445 crianças avaliou os fatores de risco associados à SR em crianças pré-termo.⁽⁸⁾ Peso ao nascer < 1.000 g, < 28 semanas de idade gestacional, história pessoal ou familiar de atopia e duas ou mais crianças morando no mesmo domicílio foram considerados fatores de risco para SR.⁽⁸⁾

Até os dois anos de idade, dada a imaturidade do sistema imunológico e a modulação de respostas inatas e adaptativas, as crianças são mais propensas à ação de agentes infecciosos.⁽⁹⁾ O vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal causa de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças pequenas que receberam aleitamento materno,⁽¹⁰⁻¹³⁾ sendo responsável por aproximadamente 60 milhões de infecções respiratórias por ano em todo o mundo.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ A exposição ao VSR

Endereço para correspondência:

Adyléia Toro. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel.: 55 19 3521-8958. E-mail: dalbotoro@terra.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2016/22102-8).

ocorre em 60-70% das crianças durante o primeiro ano de vida.⁽¹¹⁾ Estima-se que quase todas as crianças já tenham sido infectadas pelo VSR até os dois anos de idade,⁽¹⁷⁾ e aproximadamente 40% apresentarão sintomas de ITRI por causa da infecção inicial.⁽¹⁸⁾ O risco de doença respiratória grave causada por esse patógeno está relacionado tanto às características imunológicas do hospedeiro quanto à capacidade do vírus de causar danos.^(17,18)

A infecção grave pelo VSR nos primeiros dois anos de vida foi associada a morbidade respiratória em longo prazo, redução da função pulmonar, SR e asma.⁽¹⁹⁾ Blanken et al.⁽²⁰⁾ mostraram que a hospitalização por infecção viral do trato respiratório inferior é um fator determinante para SR em crianças pré-termo saudáveis.

Carbonell-Estrany et al.⁽²¹⁾ avaliaram o impacto da hospitalização por infecção pelo VSR na saúde de crianças de seis anos de idade nascidas pré-termo (32-35 semanas de idade gestacional) e confirmaram maior risco de asma após infecção grave pelo VSR na infância. No entanto, outros autores mostraram que não há uma associação bem estabelecida entre infecção pelo VSR e asma em crianças pré-termo saudáveis.^(22,23) Em um estudo envolvendo crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe e foram monitoradas até os seis anos de idade, os autores concluíram que a imunoprofilaxia não teve impacto na prevenção da asma, mas houve redução da taxa de SR.⁽²⁴⁾ No entanto, Simões et al.⁽²⁵⁾ constataram que o uso de imunização passiva diminuiu o risco de SR apenas em crianças sem história familiar de atopia, o que sugere que o VSR predispõe a SR independentemente da atopia.⁽²⁶⁾ Simões et al.⁽⁸⁾ avaliaram os fatores de risco associados à SR em crianças pré-termo com alta probabilidade de infecção grave pelo VSR. No estudo, os autores concluíram que a baixa idade gestacional e a presença de atopia foram os principais fatores de risco associados à SR.⁽⁸⁾

Em 2020, uma revisão por especialistas convocados pela Organização Mundial da Saúde mostrou que a associação causal da ITRI relacionada ao VSR com SR e asma foi inconclusiva.⁽²⁷⁾ Ainda não está claro se a infecção grave pelo VSR durante o primeiro ano de vida altera a resposta imunológica e desencadeia o aparecimento de SR ou se é simplesmente um marcador de predisposição genética para SR.⁽²⁸⁾ Portanto, o presente estudo se justifica, pois os fatores de risco associados à SR podem ser avaliados apesar do possível viés da infecção pelo VSR na população de crianças pré-termo que receberam imunoprofilaxia contra o VSR.

Os objetivos do presente estudo foram determinar a prevalência de SR em crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe contra infecção grave pelo VSR e identificar a suscetibilidade genética (atopia/asma) e fatores de risco para SR.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal baseado em entrevistas com pais ou responsáveis de crianças

pré-termo que receberam imunização passiva (palivizumabe) contra o VSR no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais da Universidade Estadual de Campinas (SP). A seleção dos pacientes e as entrevistas ocorreram em dois anos diferentes (2012 e 2016) para aumentar o tamanho da coorte de conveniência. Os mesmos indivíduos entrevistaram os participantes utilizando o mesmo questionário nos dois anos para evitar viés de aferição. Foram incluídas todas as crianças pré-termo com idade gestacional < 36 semanas. Foram excluídos os recém-nascidos a termo e as crianças com diagnóstico de cardiopatia, malformação pulmonar ou hipertensão pulmonar.

A SR foi definida como a ocorrência de três ou mais crises de sibilância durante o período de um ano, seja no primeiro ano de vida ou no ano anterior à entrevista. A asma é uma doença com vários fenótipos e pode cursar com sinais e sintomas respiratórios, incluindo sibilância. Muitas crianças apresentam SR, mas isso nem sempre é indicativo de asma.⁽²⁷⁾ Em nosso estudo, crianças com SR foram consideradas atópicas se tivessem história de dermatite atópica, diagnóstico médico de asma ou pai ou mãe com história de asma.

Foi utilizado um questionário estruturado, baseado em uma versão reduzida do questionário do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes,⁽²⁹⁾ que foi desenvolvido para padronizar a investigação de SR. Esse questionário é uma ferramenta que fornece informações sobre a frequência de SR na infância, bem como sobre o tratamento e os fatores de risco associados à condição. O questionário foi aplicado aos pais ou responsáveis no centro de referência.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi determinada a prevalência de SR (IC95%). Para avaliar a associação da SR com as variáveis selecionadas (sexo, etnia, escolaridade materna, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de aleitamento materno, frequência em creche, tabagismo materno durante a gravidez, cuidador tabagista, presença de animais de estimação no domicílio, número de crianças no domicílio, presença de displasia broncopulmonar e presença de atopia), foram utilizadas ORs, inicialmente determinadas por regressão logística univariada e, posteriormente, de forma ajustada, por regressão logística multivariada não condicional pelo método de Wald (*forward stepwise technique*). A probabilidade de inclusão no modelo foi de 0,05, e a probabilidade de exclusão do modelo foi de 0,10. Todas as variáveis preditoras com $p \leq 0,05$ na análise univariada e aquelas consideradas potenciais fatores de confusão (ou seja, $0,05 < p < 0,20$) foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (#142.928/2012 e #1.030.707/2015). Todos os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Foram entrevistados os pais ou responsáveis de 745 pacientes que receberam palivizumabe. Pacientes pré-termo com idade gestacional < 36 semanas foram selecionados para o estudo. Dos 745 indivíduos entrevistados, 57 se recusaram a participar. Além disso, 265 e 13 das crianças apresentavam cardiopatia e malformação pulmonar ou hipertensão pulmonar, respectivamente, e foram excluídas. Portanto, 410 crianças pré-termo que receberam palivizumabe foram incluídas no estudo (Figura 1).

As crianças foram classificadas em com SR (três ou mais episódios de sibilância em 1 ano) ou sem SR. Foram coletados dados sobre presença de atopia e idade gestacional. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas da amostra.

A prevalência global de SR foi de 27,1% (IC95%: 22,9-31,5). A Tabela 2 apresenta a prevalência de SR em relação às variáveis independentes. A análise de regressão logística univariada não mostrou diferenças em relação às seguintes variáveis: sexo, etnia, escolaridade materna, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de aleitamento materno, número de crianças no domicílio, frequência em creche, presença de animais domésticos no domicílio e cuidador tabagista.

A chance de desenvolver SR foi maior entre crianças cujas mães relataram ter fumado durante a gravidez do que entre aquelas cujas mães não o fizeram (OR = 2,54; IC95%: 1,06-6,09; $p = 0,037$; Tabela 2). Crianças com história pessoal de alergia ou cujos pais (um ou ambos) apresentavam história de atopia tinham probabilidade quase seis vezes maior de apresentar SR (OR = 5,79; IC95%: 3,59-9,35; $p < 0,001$), enquanto aquelas com diagnóstico de displasia broncopulmonar tinham probabilidade duas vezes maior de apresentar SR (OR = 2,10; IC95%: 1,34-3,29; $p = 0,001$; Tabela 2).

Para a análise de regressão logística multivariada não condicional, foram selecionadas as seguintes variáveis: atopia, tabagismo materno durante a gravidez e displasia broncopulmonar. Sexo, número de crianças no domicílio e frequência em creche foram consideradas variáveis de confusão (ou seja, $0,05 < p < 0,20$). Após a análise, apenas atopia ($p < 0,001$) e displasia broncopulmonar ($p = 0,022$) permaneceram no modelo (Tabela 3). A prevalência de SR foi duas vezes maior entre crianças

com displasia broncopulmonar (OR ajustada = 2,08; IC95%: 1,11-3,89; $p = 0,022$) e quase cinco vezes maior entre aquelas com história pessoal/familiar de atopia (OR ajustada = 4,96; IC95%: 2,62-9,39; $p < 0,001$) do que entre aquelas sem essas condições (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Vários são os fatores de risco relatados na literatura como associados à SR na faixa etária pediátrica. A prevalência de SR foi de 27,1% nas crianças pré-termo que receberam palivizumabe no presente estudo. Em nossa amostra, a chance de SR foi cinco vezes maior na presença de história familiar ou pessoal de atopia. Embora esteja bem estabelecido que há uma associação entre ITRI relacionada ao VSR e SR, ainda não está claro se essa associação é causal.⁽³⁰⁾ Vários fatores de risco estão relacionados à SR, sendo um deles a atopia.⁽²³⁾

Simões et al.⁽²⁵⁾ relataram que prevenir a infecção pelo VSR com o uso de palivizumabe em prematuros sem história de atopia parece diminuir em 80% o risco relativo de SR em crianças de 2 a 5 anos de idade, um efeito que é não visto naquelas com história de atopia. Em um estudo realizado no Brasil,⁽⁸⁾ atopia e baixa idade gestacional foram fatores de risco para SR, e os autores concluíram que a profilaxia com palivizumabe contra o VSR reduziu significativamente o risco relativo de SR subsequente em prematuros não atópicos. Uma revisão sistemática mostrou que a história familiar de asma ou atopia é importante na associação entre infecção grave pelo VSR e SR.⁽²³⁾ Os autores também sugeriram que os dados da literatura não dão suporte à hipótese de uma ligação causal entre

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes estudados (N = 410).

Características	n	%
Sexo masculino	194	47,3
Etnia		
Não branca	103	25,1
Branca	277	67,5
Escolaridade materna		
Ensino fundamental	65	15,8
Ensino médio	146	35,6
Ensino superior	183	44,6
Sibilância recorrente	111	27,1
Hospitalização por sibilância	74	18
Hospitalização por pneumonia	60	14,6
Uso de corticosteroide inalatório	182	44,4
Atopia	113	27,5
Características	Mediana	Mín-máx
Idade gestacional, semanas	28	23-36
Peso ao nascer, gramas	1.028	505-2.575
Aleitamento materno, meses	3	0-29
Idade na primeira crise de sibilância, meses	4	0 ^a -17

Mín-máx: valores mínimos-máximos. ^aIdade < 30 dias de vida.

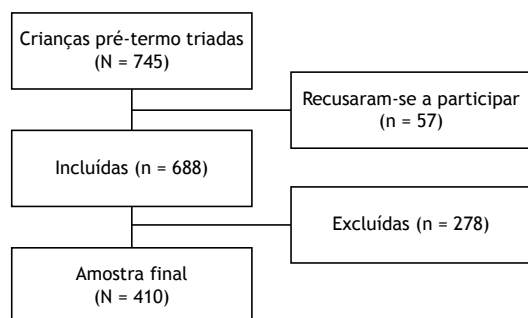


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de participantes.

Tabela 2. Fatores de risco para sibilância recorrente com base na versão reduzida do questionário do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes.⁽²⁹⁾

Variáveis	Sibilância				Total	p*	OR	IC95%
	Sim		Não					
	n	%	n	%				
Sexo								
Masculino	60	30,9	134	69,1	194	0,097	1,45	0,94-2,24
Feminino	51	23,6	165	76,4	216		1,00	
Etnia								
Não branca	29	28,2	74	71,8	103	0,889	1,04	0,63-1,72
Branca	76	27,4	201	72,6	277		1,00	
Escolaridade materna								
Ensino fundamental	13	20,0	52	80,0	65	0,280	0,68	0,34-1,36
Ensino médio	44	30,1	102	69,9	146	0,501	1,18	0,73-1,91
Ensino superior	49	26,8	134	73,2	183		1,00	
Idade gestacional, semanas								
23-26	33	30,6	75	69,4	108	0,812	1,14	0,38-3,47
27-29	51	25,4	150	74,6	201	0,823	0,88	0,30-2,60
30-32	20	28,6	50	71,4	70	0,947	1,04	0,33-3,30
33-36	5	27,8	13	72,2	18		1,00	
Peso ao nascer, g								
< 1.000	57	29,8	134	70,2	191	0,645	0,71	0,16-3,07
> 1.000-1.500	40	23,5	130	76,5	170	0,375	0,51	0,12-2,24
> 1.500-2.000	8	25,0	24	75,0	32	0,482	0,56	0,11-2,86
> 2.000	3	37,5	5	62,5	8		1,00	
Aleitamento materno, meses								
Não recebeu aleitamento materno	17	27,9	44	72,1	61	0,904	1,06	0,40-2,84
1-3	16	17,6	75	82,4	91	0,283	0,59	0,22-1,55
4-6	12	19,4	50	80,6	62	0,427	0,66	0,24-1,84
≥ 7	8	26,7	22	73,3	30		1,00	
Crianças no domicílio								
3-4	14	23	47	77,0	61	0,415	1,42	0,61-3,31
2	12	41,4	17	58,6	29	0,012	3,37	1,30-8,71
1	23	24,7	70	75,3	93	0,247	1,57	0,73-3,36
Nenhuma	13	17,3	62	82,7	75			
Frequência em creche								
Sim	13	37,1	22	62,9	35	0,104	1,83	0,88-3,80
Não	82	24,4	254	75,6	336		1,00	
Animais de estimação no domicílio								
Sim	46	27,2	123	72,8	169	0,533	1,16	0,73-1,85
Não	49	24,4	152	75,6	201		1,00	
Tabagismo materno durante a gravidez								
Sim	10	45,5	12	54,5	22	0,037	2,54	1,06-6,09
Não	84	24,7	256	75,3	340		1,00	
Cuidador tabagista								
Sim	7	18,4	31	81,6	38	0,289	0,63	0,27-1,48
Não	84	26,8	234	73,6	318		1,00	
Atopia								
Sim	61	54,0	52	46,0	113	< 0,001	5,79	3,59-9,35
Não	50	16,8	247	83,2	297		1,00	
Displasia broncopulmonar								
Sim	71	34,1	137	65,9	208	= 0,001	2,10	1,34-3,29
Não	40	19,8	162	80,2	202		1,00	

*Teste de Wald.

ITRI relacionada ao VSR e sibilância subsequente.⁽²³⁾ Outro achado da revisão foi que não havia evidências

de que a imunoprofilaxia proteja contra a doença sibilante subsequente.⁽²³⁾

Tabela 3. Regressão logística multivariada para fatores associados à sibilância recorrente.

Fatores	Sibilância				Total	p	OR ajustada	IC95%
	Sim		Não					
	n	%	n	%				
Displasia broncopulmonar								
Sim	71	34,1	137	65,9	208	0,022	2,08	1,11-3,89
Não	40	19,8	162	80,2	202		1,00	
Atopia								
Sim	61	54,0	52	46,0	113	< 0,001	4,96	2,62-9,39
Não	50	16,8	247	83,2	297		1,00	

*Teste de Wald.

A displasia broncopulmonar é um fator de risco para infecção grave pelo VSR, mas sua associação com a SR em lactentes ainda não está clara.^(31,32) Pacientes pré-termo que receberam imunoprofilaxia e foram diagnosticados com displasia broncopulmonar tinham probabilidade duas vezes maior de apresentar SR quando comparados àqueles que não o foram. A literatura mostra que crianças com displasia broncopulmonar grave aos 6 meses de idade apresentarão mais comumente sintomas respiratórios do que aquelas com displasia broncopulmonar leve ou moderada.^(31,32) No entanto, outros fatores de risco devem ser investigados como marcadores do futuro aparecimento de sintomas respiratórios.⁽³¹⁾

Concluimos que o tabagismo materno durante a gravidez é um fator de risco para SR. No entanto, esse fator foi eliminado na análise de regressão logística multivariada não condicional. Nossa conclusão foi corroborada por uma meta-análise que avaliou sete artigos, envolvendo um total de 8.579 casos infantis de SR, sobre a associação entre o tabagismo materno durante a gravidez e o risco de SR na infância.⁽³³⁾ Os autores concluíram que o tabagismo materno durante a gravidez pode aumentar o risco de SR na infância.⁽³³⁾ No entanto, essa associação foi encontrada apenas nos estudos transversais avaliados, mas não nos estudos de coorte.⁽³³⁾ Além disso, os autores consideraram que a manutenção do tabagismo materno durante o período pós-natal foi um fator de confusão e enfatizaram a necessidade de novos estudos com desenho de coorte para melhor elucidar essa questão.⁽³³⁾

Com base nos resultados do nosso grupo de estudo, atopia familiar e displasia broncopulmonar foram fatores de risco para SR. Simões et al.⁽⁸⁾ demonstraram maior chance de SR em crianças pré-termo com história pessoal de alergia alimentar ou dermatite atópica. Um artigo de revisão que avaliou a relação entre infecção grave pelo VSR e asma subsequente concluiu que há uma alta probabilidade de que fatores ambientais, como a infecção pelo VSR, atuem como eventos desencadeadores.⁽³⁴⁾ Portanto, destacamos a importância

da imunoprofilaxia para evitar que crianças pré-termo apresentem infecção grave pelo VSR.

O viés de memória pode ser considerado uma limitação do presente estudo, dada a importância do número exato de episódios de sibilância para a classificação do paciente como sibilante recorrente e o fato de essa informação ter sido obtida de pais ou responsáveis e não de registros médicos. Outra limitação é que não houve grupo controle, pois seria antiético privar crianças pré-termo do programa de imunoprofilaxia de acordo com os critérios definidos pelas autoridades de saúde.⁽³⁵⁾ Os dados coletados em dois anos não consecutivos podem ter introduzido um viés de seleção de pacientes. No entanto, não houve mudanças no protocolo de profilaxia com palivizumabe (idade gestacional, associação com doença pulmonar, cardiopatia), e a população atendida em nosso serviço era a mesma em termos de características socioeconômicas.

Em conclusão, a SR possui fenótipos diferentes, e os fatores de risco envolvidos ainda não são totalmente compreendidos. No presente estudo, o uso de imunoprofilaxia contra a infecção pelo VSR não impediu que 27,1% das crianças tratadas tivessem SR. Assim, fatores genéticos relacionados à atopia podem desempenhar um papel importante como fator preditivo de SR. Outros estudos de coorte são necessários para melhor elucidar a relação causa-efeito entre infecção pelo VSR e SR.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MBM e AADCT: concepção e desenho do estudo; aquisição e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final. NYM, LG, MSO, MRVC, GLMTR, EOM, MAGOR e JDR: aquisição dos dados; revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final. AMM: aquisição, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-1009. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.115188>
- Mallol J, Solé D, García-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing

- During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):22-31. <https://doi.org/10.4168/air.2016.8.1.22>
3. Kwint P, Pietrzyk JJ. Preterm birth and respiratory disease in later life. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(5):593-604. <https://doi.org/10.1586/ers.10.59>
 4. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(9):731-745. <https://doi.org/10.1586/eri.11.92>
 5. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore C, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):186-191. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1348OC>
 6. Simões MCR, Toro AACD, Ribeiro JD. Síndrome da sibilância recorrente do lactente. In: Barbisan ABN, editor. *Pneumologia Pediátrica. Série Atualização e Reciclagem em Pneumologia Vol. 11.* São Paulo: Atheneu; 2017. p. 305-320.
 7. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001596. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001596>
 8. Simões MCRDS, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MRV, Ribeiro GLT, Morais EO, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(6):720-727. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.06.007>
 9. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354(9178):541-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10321-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10321-5)
 10. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):556-569. <https://doi.org/10.1002/ppul.23570>
 11. Hall C, Weinberg G, Iwane M, Blumkin A, Edwards K, Staat M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-598. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>
 12. Nair H, Nokes D, Gessner B, Dherani M, Madhi S, Singleton R, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545-1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
 13. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
 14. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis [published correction appears in *Pediatr Rev.* 2015 Feb;36(2):85]. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-530. <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>
 15. Caballero MT, Polack FP. Respiratory syncytial virus is an "opportunistic" killer. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(5):664-667. <https://doi.org/10.1002/ppul.23963>
 16. Thorburn K, Fulton C, King C, Ramaneswaran D, Alammari A, McNamara PS. Transaminase levels reflect disease severity in children ventilated for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):1803. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20292-6>
 17. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140(6):543-546. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140200053026>
 18. Vandini S, Calamelli E, Faldella G, Lanari M. Immune and inflammatory response in bronchiolitis due to respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus infections in infants. *Paediatr Respir Rev.* 2017;24:60-64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.11.006>
 19. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* 2017;6(2):173-197. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4>
 20. Blanken MO, Korsten K, Achten NB, Tamminga S, Nibbelke EE, Sanders EA, et al. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(4):376-385. <https://doi.org/10.1111/ppe.12295>
 21. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Bòria EV, Atienza BB, et al. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125422>
 22. Scheltema N, Nibbelke E, Pouw J, Blanken M, Rovers M, Naaktgeboren C, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):257-264. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30055-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30055-9)
 23. Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, Fell DB, Savitz DA, Feikin DR, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):e10]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):795-806. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30109-0)
 24. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF, et al. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 1;197(5):685]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):29-38. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1812OC>
 25. Simões E, Carbonell-Estrany X, Rieger C, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis J, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):256-262. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.026>
 26. Morata-Alba J, Romero-Rubio MT, Castillo-Corullón S, Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks. *Eur J Pediatr.* 2019;178(7):973-982. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03372-1>
 27. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, Brunwasser SM, Cherian T, Englund JA, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine.* 2020;38(11):2435-2448. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.020>
 28. Di Cicco M, D'Elios S, Peroni DG, Comberiati P. The role of atopy in asthma development and persistence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):131-137. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000627>
 29. Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):35-42.
 30. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):201. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020201>
 31. Thunqvist P, Gustafsson P, Norman M, Wickman M, Hallberg J. Lung function at 6 and 18 months after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(10):978-986. <https://doi.org/10.1002/ppul.23090>
 32. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):674-681. <https://doi.org/10.1002/ppul.21609>
 33. Duan C, Wang M, Ma X, Ding M, Yu H, Han Y. Association between maternal smoking during pregnancy and recurrent wheezing in infancy: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):6755-6761.
 34. Knudson CJ, Varga SM. The relationship between respiratory syncytial virus and asthma. *Vet Pathol.* 2015;52(1):97-106. <https://doi.org/10.1177/0300985814520639>
 35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [updated 2021 Feb 11; cited 2021 Apr 01]. Portaria Conjunta 23, de 3 de outubro de 2018. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/protocolo_sulpalivizumabe.pdf/view



Características sociodemográficas e psicológicas associadas ao tabagismo na gravidez

Ângela Tamyne Lopes Fujita¹, Antonio Luiz Rodrigues-Junior²,
Nayna Cândida Gomes³, Bruno Spinosa de Martinis⁴,
José Antonio Baddini-Martinez^{5,6}

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
3. Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
4. Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
6. Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Recebido: 14 maio 2021.

Aprovado: 31 maio 2021.

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar como as características sociais e psicológicas diferem entre gestantes fumantes e não fumantes. Explorar associações entre características sociais e psicológicas com mudanças nos hábitos de fumar no final da gravidez. **Métodos:** Foi realizado um estudo caso-controle. Fumantes eram casos e ex-fumantes ou nunca fumantes os controles. Foram entrevistadas gestantes (n = 328) de serviços públicos de pré-natal. Dados sociodemográficos e variáveis psicológicas – traços de personalidade, ansiedade, depressão, estresse percebido, apego materno-fetal – foram medidos. Amostras de saliva foram coletadas para medir a cotinina e verificar o tabagismo autorelatado. Além disso, 66 fumantes também foram avaliadas em relação aos hábitos tabágicos no final da gravidez. O tabagismo foi definido como uma variável dependente. Os fatores de exposição foram analisados por meio de odds ratio. Modelos logísticos e tabelas de contingência foram empregados de acordo com a natureza das variáveis. “Mudança qualitativa no tabagismo” foi definida como variável dependente na última avaliação, e um modelo de regressão logística foi construído. **Resultados:** Menor escolaridade, maior idade, uso de álcool e drogas, viver sem companheiro e tabagismo passivo mostraram associações com o tabagismo. Ansiedade, depressão e estresse percebido também exibiram associação positiva com o tabagismo. Entre os traços de personalidade, apenas o neuroticismo foi associado ao tabagismo. Nenhuma das variáveis foi associada à mudança qualitativa no tabagismo ao final da gravidez. **Conclusão:** Fumar durante a gravidez está associado a condições sociais mais desfavoráveis. Mulheres grávidas que fumam apresentam mais estados psicológicos negativos do que não fumantes, incluindo um perfil de neuroticismo acentuado. Nenhuma das variáveis investigadas pode prever mudanças no tabagismo durante a gravidez.

Descritores: Tabagismo; Gravidez; Psicologia; Fatores psicossociais; Traços de personalidade; Modelo de cinco grandes fatores de personalidade; Estresse percebido; Ansiedade; Depressão.

INTRODUÇÃO

Fumar durante a gravidez é um sério problema de saúde, uma vez que tanto a mãe quanto o feto estão sujeitos às substâncias tóxicas do cigarro.⁽¹⁾ O tabagismo durante a gravidez foi associado, entre outros, a placenta prévia, abortos espontâneos, parto prematuro, baixo peso ao nascer e elevação da mortalidade fetal.⁽²⁾ Além disso, várias condições mórbidas foram descritas em filhos de grávidas fumantes, mesmo anos após o parto.

Apesar do crescente conhecimento sobre seus malefícios, o uso do cigarro durante a gravidez ainda é um comportamento comum em várias regiões do mundo. Uma revisão sistemática, realizada com dados de mais de 100 países, descobriu que, em todo o mundo, 52,9% das mulheres que fumavam diariamente continuaram

a fumar durante a gravidez.⁽³⁾ Porém, é importante reconhecer que muitas mulheres grávidas param de fumar voluntariamente, com taxas relatadas variando de 4% a 70%.⁽⁴⁾

O tabagismo durante a gravidez tem sido associado a várias características sociodemográficas, incluindo a idade da mãe, baixo nível educacional e baixa classe econômica.⁽⁵⁻⁷⁾ Também foi associado a algumas características psicológicas, incluindo altos níveis de ansiedade, depressão e estresse percebido.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Por outro lado, parar de fumar tem sido associado principalmente a níveis educacionais mais elevados, gestação planejada, primeira gravidez, parceiros não fumantes e níveis mais baixos de ansiedade.⁽¹¹⁻¹³⁾

Devido ao amplo conhecimento sobre os malefícios do tabaco, as gestantes frequentemente não fornecem

Endereço para correspondência:

José Antonio Baddini-Martinez. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 (16) 99147-6908. E-mail: baddini.martinez@unifesp.br

Apoio financeiro: O financiamento deste estudo foi fornecido pela Coordenação de Desenvolvimento do Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação do Brasil, na forma de bolsa de doutorado.

informações confiáveis sobre seus hábitos tabágicos.⁽¹⁾ Estudos sobre tabagismo durante a gravidez relataram discordâncias de 28% a 50%, entre autorrelatos e testes de cotinina,⁽¹⁴⁾ a maioria dos estudos sobre características sociodemográficas e psicológicas de gestantes fumantes carece de avaliações biológicas, o que pode ter influenciado negativamente os resultados.

A prevalência geral do tabagismo no Brasil tem diminuído progressivamente ao longo das últimas décadas, mas a proporção de gestantes brasileiras que fumam ainda é estimada em 14,7%.⁽³⁾ Apesar da relevância do assunto e de vários estudos publicados na área, no melhor do nosso conhecimento, não há um manuscrito publicado especificamente desenhado para explorar as características psicológicas associadas ao tabagismo em mulheres grávidas brasileiras.⁽¹⁵⁻²⁰⁾

O objetivo do presente estudo foi comparar as características sociodemográficas e psicológicas de gestantes brasileiras classificadas como fumantes e não fumantes, cujo tabagismo foi confirmado por exames bioquímicos. Além disso, também foi explorado se alguma dessas características poderia estar associada ao abandono ou redução do tabagismo no final da gravidez.

MÉTODOS

Foi realizada uma investigação caso-controle, em que grávidas fumantes constituíram o grupo de casos e grávidas não fumantes o grupo controle. Todas as mulheres completaram uma primeira avaliação, não depois de uma idade gestacional de 24 semanas. Além disso, os fumantes também realizaram uma segunda avaliação durante o parto.

Uma amostra de conveniência de gestantes atendidas no pré-natal em seis unidades públicas de saúde da cidade de Ribeirão Preto (SP), Brasil, foram convidadas sequencialmente a participar do estudo no período de julho de 2015 a outubro de 2018.

Todas as mulheres tinham pelo menos 18 anos, com idade gestacional inferior a 24 semanas. Elas foram classificadas de acordo com o tabagismo autorreferido em: (i) fumantes regulares: mulheres que fumaram mais de 100 cigarros na vida e pelo menos um cigarro por dia nos últimos seis meses; (ii) ex-fumantes: mulheres que fumaram pelo menos 100 cigarros na vida, mas não fumaram nos últimos seis meses, e (iii) nunca fumaram: mulheres que fumaram menos de 100 cigarros na vida e não fumaram nos últimos seis meses. Fumantes regulares foram incluídos em um grupo de fumantes (GF), enquanto que nunca fumantes e ex-fumantes foram combinadas em um grupo de não fumantes (GNF).

Não foram incluídas mulheres que relataram fumar apenas ocasionalmente, ou que começaram ou pararam de fumar nos últimos seis meses. Os critérios de exclusão adicionais foram analfabetismo, uso de medicamentos psiquiátricos, comorbidades graves e autorrelato do tabagismo discordante das medidas de cotinina salivar. Mulheres que relataram uso de medicamentos psiquiátricos e comorbidades graves foram excluídas devido à potencial influência desses

fatores nos desfechos psicológicos relacionados ao tabagismo. Portanto, esse critério de exclusão foi proposto para controlar possíveis desfechos enviesados.

As mulheres do GF forneceram informações sobre sua história de tabagismo, incluindo número de cigarros fumados por dia, anos de tabagismo e responderam à versão brasileira do Teste de Fagerström de Dependência de Nicotina (TFDN).⁽²¹⁾ Informações sobre o hábito de fumar também foram obtidas uma segunda vez, um pouco antes ou algumas semanas após o parto.

Com o objetivo de verificar o tabagismo autorreferido, foram coletadas amostras de saliva de todos os voluntários para dosagem da cotinina, ao final da primeira avaliação. A metodologia empregada envolveu extração líquido-líquido e cromatografia gasosa para quantificação de nicotina e cotinina. O limite de detecção desse método é de 10 ng / ml para nicotina e 6 ng/ml para cotinina.⁽²²⁾ Participantes cujo tabagismo era discordante na avaliação bioquímica foram excluídas.

Primeira avaliação

Todas as mulheres foram entrevistadas pelo mesmo pesquisador (ATLF), que utilizou um instrumento abrangendo os itens: (i) variáveis sociodemográficas, incluindo a situação econômica avaliada pelo Critério de Classificação Econômica Brasileiro, que varia de A (mais alto) a D/E (menor) e número de anos completos de estudo; (ii) variáveis clínicas relacionadas à gravidez, como número de gestações e abortos; (iii) intenção de gravidez; (iv) ansiedade e depressão, utilizando a versão brasileira da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; (v) estresse percebido, medido pela versão brasileira da Escala de Estresse Percebido de 10 pontos; (vi) uso de álcool e drogas ilícitas; (vii) exposição ao fumo passivo no local de trabalho e em casa; (viii) apego materno-fetal e (ix) traços de personalidade, avaliados pela Escala de Marcadores de Personalidade que avalia a personalidade de acordo com a teoria dos cinco grandes fatores da personalidade.⁽²³⁻²⁶⁾

Todas as mulheres, independentemente do status de fumante, receberam um folheto educativo sobre os malefícios do tabagismo na gravidez, ao final da primeira entrevista.

Segunda avaliação

As mulheres que compuseram o GF foram entrevistadas pela segunda vez sobre o tabagismo. Essa avaliação foi realizada próximo ao parto, aproximadamente 36 semanas do período de gestação. As mulheres que não puderam ser entrevistadas naquele momento foram contatadas após o parto. As mulheres alcançadas foram questionadas sobre o tabagismo atual e a quantidade de cigarros fumados por dia.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, e todos os voluntários assinaram consentimento informado antes de responder às questões e fornecer amostras de saliva.

Análise de dados

Os dois grupos criaram uma variável de resposta binária de origem causal retrospectiva. O tabagismo foi definido

como uma variável dependente. Os fatores de exposição foram analisados por medidas de razão de chances (RC), de acordo com o tipo de variável independente: as análises quantitativas foram realizadas por modelos logísticos, enquanto as variáveis categorizadas foram analisadas por tabelas de contingência.

Foram realizadas análises exploratórias envolvendo variáveis independentes, a fim de identificar possíveis fontes de vies. As análises dos fatores de exposição foram realizadas com modelos univariados. As análises ajustadas foram feitas empregando cálculos de Mantel-Haenzel RC para as variáveis psicológicas em relação ao desfecho, de acordo com os resultados da análise exploratória.

Um modelo de regressão logística univariada foi empregado para investigar as potenciais influências das variáveis identificadas na primeira entrevista, na mudança do hábito de fumar ao final da gestação. Uma variável binária de mudanças qualitativas foi assumida neste momento: parar de fumar ou diminuir versus estabilidade ou aumento do número de cigarros fumados por dia.

Para explorar possíveis vieses nas associações envolvendo fatores psicológicos, foi realizada uma análise ajustada envolvendo as variáveis ansiedade, depressão, estresse percebido, apego materno-fetal e os cinco grandes fatores da personalidade. Foram selecionadas medidas independentes que apresentaram correlações significativas com essas variáveis na análise exploratória preliminar.

RESULTADOS

Um total de 328 voluntários foram entrevistados inicialmente. Cinquenta e nove desses sujeitos foram excluídos da análise pelos seguintes motivos: (i) não se enquadrar nas categorias de tabagismo fixadas para o estudo: 15; (ii) não fornecer amostras de saliva para análises bioquímicas: 21; (iii) incongruência entre o relato do tabagismo e os níveis salivares de cotinina: 9; (iv) transtornos psiquiátricos: 5; (v) comorbidades orgânicas: 3; (vi) dificuldades intelectuais para compreender várias questões: 6.

A amostra final foi composta por 269 participantes, 94 incluídos no GF e 175 no GN. Entre as 94 fumantes, 66 (70,2%) foram localizadas para uma segunda entrevista de avaliação ao final da gestação. A maioria dos sujeitos avaliados foi avaliada no terceiro trimestre, com média de 37,5 semanas. Vinte e três delas foram avaliadas após o parto, com intervalo pós-parto mediano de 4,4 semanas. Devido a problemas técnicos, as medidas de cotinina salivar não estavam disponíveis para verificar o tabagismo autorreferido na segunda entrevista.

O GF relatou que começou a fumar com média de idade de $14,9 \pm 3,0$ anos e média de histórico de tabagismo de $13 \pm 5,9$ anos. O GF fumava, em média, $11 \pm 9,2$ cigarros por dia, e seu TFDN médio foi de $4,4 \pm 2,3$, indicando, em média, dependência à nicotina de grau moderado.

Tabela 1. Características sociodemográficas e história obstétrica das gestantes de acordo com o tabagismo.

	Fumantes (n = 94)	Não Fumantes (n = 175)	RC	95% CI	p
Idade (anos)	28,4 $\pm$ 5.5	25,7 $\pm$ 5.6	1,09	1,04-1,14	<0,001
Idade gestacional (semanas)	15,0 $\pm$ 5.1	14,6 $\pm$ 4.8	1,02	0,97-1,07	0,498
Gravidezes	3,5 $\pm$ 1.6	2,1 $\pm$ 1.1	1,86	1,57-2,21	<0,001
Abortos espontâneos	0,6 $\pm$ 0.8	0,2 $\pm$ 0.5	2,36	1,60-3,48	<0,001
Proporção de abortos/gravidezes	0,1 $\pm$ 0.2	0,1 $\pm$ 0.1	8,07	1,91-34,08	0,005
Intenção de gravidez*					
Planejado	40 (43%)	82 (47%)	0,49	0,28-0,87	0,012
Não planejado	9 (10%)	49 (28%)	0,19	0,08-0,44	<0,001
Não queria ser mãe*	44 (47%)	44 (25%)	1	-	-
Estado civil					
Vivendo sem companheiro	27 (29%)	28 (16%)	2,12	1,15-3,90	0,014
Vivendo com um parceiro*	67 (71%)	147 (84%)	1	-	-
Empregada					
Sim	28 (30%)	95 (54%)	0,36	0,21-0,62	<0,001
Não*	66 (70%)	80 (46%)	1	-	-
Frequentou anos escolares					
< 8	46 (49%)	21 (12%)	10,18	4,31-24,07	<0,001
8-11	31 (33%)	75 (43%)	1,92	0,98-3,79	0,055
$\geq 12^*$	17 (18%)	79 (45%)	1	-	-
Classe econômica					
B	12 (13%)	40 (23%)	0,37	0,15-0,89	0,021
C	59 (63%)	108 (62%)	0,67	0,35-1,28	0,225
D/E*	22 (24%)	27 (15%)	1	-	-

*Categoria de referência; *Dados disponíveis para 93 fumantes.

Ambos os grupos apresentaram idade gestacional em torno de 15 semanas (Tabela 1). O tabagismo durante a gravidez foi associado a um maior número de gestações anteriores e abortos espontâneos. O consumo de cigarro também foi associado à idade avançada. Em relação à intenção de engravidar, ser fumante esteve associado a menores chances de ter uma gravidez planejada ou não. As gestantes fumantes também apresentaram menores chances de ter emprego e pertencer à classe econômica mais alta. Além disso, fumar durante a gravidez foi associado a ter menos de oito anos de estudo e viver sem companheiro (Tabela 1).

Gestantes que fumaram apresentaram maiores chances de ingerir álcool e usar drogas ilícitas no mês anterior. Também apresentaram maiores chances de ter experimentado maconha ao longo da vida e de estarem sujeitas ao tabagismo passivo em casa (Tabela 2).

Em relação às características psicológicas, o GF apresentou chances significativamente maiores de

apresentar maiores escores em ansiedade, depressão e estresse percebido (Tabela 3). Ambos os grupos mostraram registros semelhantes de apego materno-fetal. O neuroticismo foi o único fator de personalidade associado ao tabagismo durante a gravidez (Tabela 3).

As análises ajustadas de todas as variáveis para fatores de confusão não geraram mudanças significativas nos valores de RC inicialmente identificados.

O número médio de cigarros fumados diariamente não mudou significativamente entre a primeira e a segunda entrevista ($11,7 \pm 9,3$ X $8,9 \pm 7,5$). Trinta e duas (48,5%) mulheres reduziram o número de cigarros fumados por dia, enquanto quatro (6,1%) pararam de fumar no final da gravidez. Trinta (45,4%) mulheres continuaram fumando a mesma quantidade, ou até aumentaram o número de cigarros fumados por dia. O modelo de regressão logística univariada não detectou associação significativa entre características sociodemográficas ou psicológicas basais com mudanças

Tabela 2. Uso de álcool, drogas ilícitas e fumo passivo em gestantes de acordo com o tabagismo.

	Fumantes (n = 94)	Não Fumantes (n = 175)	RC	95% CI	p
Bebida no último mês					
Sim	52 (55%)	33 (19%)	5,33	2,92-9,71	<0,001
Não*	42 (45%)	142 (81%)	1	-	-
Uso de drogas ilícitas no último mês					
Sim	5 (5%)	1 (1%)	9,78	1,13-89,95	0,019
Não*	89 (95%)	174 (99%)	1	-	-
Experiências anteriores com <i>cannabis</i>					
Sim	75 (81%)	32 (18%)	18,62	8,30-41,77	<0,001
Não*	18 (19%)	143 (82%)	1	-	-
Uso de <i>cannabis</i> no último mês*					
Sim	15 (16%)	0	-	-	-
Não*	78 (84%)	175 (100%)	-	-	-
Tabagismo passivo em casa					
Sim	51 (54%)	34 (19%)	4,92	2,72-8,89	<0,001
Não*	43 (46%)	141 (81%)	1	-	-
Tabagismo passivo no local de trabalho**					
Sim	3 (11%)	13 (14%)	1,45	0,52-4,01	0,474
Não*	24 (89%)	77 (86%)	1	-	-

*Categoria de referência; + Dados disponíveis para 93 fumantes; **Dados disponíveis para 27 fumantes e 90 não fumantes.

Tabela 3. Características psicológicas das gestantes de acordo com o tabagismo.

	Fumantes (n = 94)	Não-Fumantes (n = 175)	RC	95% CI	p
Ansiedade	10,1 ± 4,66	7,0 ± 4,33	1,15	1,09-1,21	<0,001
Depressão	8,3 ± 3,94	6,1 ± 3,48	1,17	1,09-1,25	<0,001
Estresse percebido	24,7 ± 9,36	18,5 ± 8,87	1,07	1,04-1,10	<0,001
Apego materno-fetal	75,8 ± 17,81	78,3 ± 13,44	0,99	0,97-1,01	0,190
Fatores de personalidade					
Amabilidade	20,7 ± 3,86	20,3 ± 3,01	1,03	0,96-1,11	0,397
Conscienciosidade	22,0 ± 2,84	22,3 ± 2,82	0,97	0,88-1,06	0,457
Neuroticismo	16,4 ± 4,45	14,0 ± 4,71	1,11	1,06-1,18	<0,001
Abertura	14,9 ± 5,03	14,6 ± 4,14	1,02	0,96-1,08	0,557
Extroversão	18,1 ± 4,85	17,0 ± 4,40	1,05	0,99-1,11	0,080

Tabela 4. Resultados do modelo de regressão logística univariada avaliando potenciais preditores de mudanças qualitativas no status de tabagismo no final da gravidez.

	RC *	95% CI	p
Idade	0,98	0,89-1,07	0,664
Estado civil	1,16	0,41-3,31	0,772
Emprego	0,97	0,34-2,79	0,961
Frequentou anos escolares	1,29	0,67-2,48	0,440
Classe econômica	0,38	0,10-1,41	0,148
Intenção de engravidar	1,38	0,82-2,31	0,223
Bebendo no último mês	0,70	0,26-1,85	0,472
Experiências anteriores com <i>cannabis</i>	0,82	0,25-2,68	0,745
Uso de <i>cannabis</i> no último mês	0,37	0,09-1,57	0,179
Tabagismo passivo em casa	1,05	0,39-2,77	0,928
Anos fumando	0,98	0,91-1,07	0,718
Cigarros fumados por dia	0,98	0,93-1,04	0,501
Teste de Fargerström	1,07	0,87-1,33	0,484
Ansiedade	0,98	0,87-1,09	0,706
Depressão	1,08	0,95-1,24	0,238
Estresse percebido	1,01	0,95-1,07	0,662
Apego materno-fetal	0,98	0,96-1,01	0,258
Amabilidade	1,02	0,89-1,16	0,775
Conscienciosidade	0,92	0,76-1,11	0,397
Neuroticismo	1,07	0,96-1,19	0,231
Abertura	0,93	0,84-1,02	0,112
Extroversão	0,96	0,87-1,05	0,396

*Variáveis dependentes: parar de fumar/diminuir o tabagismo (n = 36) versus estabilidade/aumentar o tabagismo (n = 30).

qualitativas no comportamento de fumar no final da gravidez (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Os presentes resultados indicam que fumar durante a gravidez está associado a um conjunto de variáveis sociodemográficas. As gestantes fumantes eram mais velhas, tinham menor escolaridade e maior número de gestações e abortos anteriores. Além disso, eram mais propensas ao uso de álcool, drogas ilícitas e exposição passiva à fumaça de cigarro em casa. Por outro lado, ter melhor classe econômica, estar empregada e ter gravidez planejada ou não foram associados negativamente ao tabagismo. Em relação às características psicológicas, grávidas fumantes exibiram maiores escores de ansiedade, depressão, percepção de estresse e personalidade com elevado grau de neuroticismo.

O tabagismo é mediado, entre outros, por contextos sociais que colocam os indivíduos em maior risco de adoção de hábitos de risco. Por exemplo, baixos níveis de realização educacional estariam associados a menos conhecimento e percepção dos malefícios do tabagismo.⁽²⁷⁾ Os baixos níveis de educação também estão associados à adoção de estratégias de enfrentamento mal adaptadas para eventos estressantes.⁽²⁸⁾ É possível que mulheres grávidas com baixos níveis de escolaridade careçam de repertório de estratégias eficazes para lidar

com o estresse diário e usam o cigarro como forma de regular seus efeitos.

A baixa condição econômica é um fator de risco reconhecido para o tabagismo em geral e durante a gravidez. Assim, os presentes resultados confirmam achados anteriores. Embora alguns estudos não tenham identificado uma associação entre desemprego e tabagismo na gravidez, os resultados deste estudo concordam com vários outros.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ É importante reconhecer que baixo nível econômico, baixa escolaridade e desemprego tendem a andar juntos.

Casos e controles também mostraram diferenças em relação ao número de gestações e abortos anteriores. Vários estudos têm confirmado a associação entre tabagismo e multiparidade.^(12,17) No entanto, essa associação pode ser apenas expressão de piores condições educacionais. A relação abortos/gestações foi empregada aqui como forma de corrigir o número de abortos para a quantidade variável de gestações exibida pelas voluntárias. Embora o tabagismo seja um fator bem conhecido para o aborto espontâneo, esses resultados impedem fazer suposições causais, principalmente porque se referem ao tabagismo atual durante a gravidez e histórico anterior de abortos espontâneos. No entanto, é justo supor que essas mulheres possivelmente fumaram em gestações anteriores, contribuindo para um maior número de abortos entre elas.

Utilizando a categoria “ não desejava ser mãe” como referência na análise, observou-se associação inversa

entre gestações “planejadas” e “não planejadas” com o tabagismo. Isso sugere que o desejo de engravidar, mesmo diante de uma gravidez não planejada, pode diminuir as chances de fumar entre as mulheres.

Gestantes que vivem sem companheiro apresentam maiores chances de serem fumantes. Tais resultados concordam com a literatura anterior e podem ser atribuídos, pelo menos em parte, à piora do nível socioeconômico e à baixa escolaridade de mães solteiras.^(20,29) Além disso, gestantes sem companheiro podem carecer do suporte emocional necessário para lidar com os problemas durante a gravidez, dificultando a cessação do tabagismo.

Gestantes que fumavam apresentaram maiores chances de referir tabagismo passivo em casa, o que pode refletir apenas o achado de que o tabagismo tende a se concentrar em determinados ambientes sociais. No entanto, também pode representar uma falta de conhecimento sobre os riscos do tabagismo passivo, mesmo na gravidez.

A identificação de variáveis sociodemográficas ligadas ao tabagismo durante a gravidez deve ser levada em consideração no planejamento de intervenções antitabagismo para gestantes. A associação entre menor escolaridade e tabagismo, por exemplo, mostra que essas mulheres podem ter maiores dificuldades em compreender o valor de parar de fumar durante a gravidez e as estratégias que levam à cessação. A associação entre fumar e viver sem parceiro sugere que essas mulheres podem se beneficiar de apoio social, como intervenções em grupo.

A relação do tabagismo na gravidez com o consumo de álcool e drogas ilícitas, principalmente maconha, não foi inesperada, visto que essas associações têm sido frequentemente descritas. Como o cigarro e o álcool são substâncias legais, mesmo na gravidez, são mais detectáveis por autorrelato do que as substâncias ilícitas. Portanto, a identificação do tabagismo por gestantes deve apontar aos profissionais de saúde a necessidade de indagar sobre o uso de drogas ilícitas.

Este é o primeiro estudo que investigou traços de personalidade em grávidas fumantes brasileiras. Traço de personalidade é definido como uma predisposição individual que determina uma tendência a exibir padrões consistentes de pensamentos, sentimentos e comportamentos.⁽³⁰⁾ O presente achado ligando neuroticismo com tabagismo já foi relatado, embora associações negativas com extroversão, consciência ou socialização não tenham sido encontradas desta vez.⁽⁵⁾ Pontuações altas em neuroticismo estão ligadas a uma propensão a experimentar estados negativos, como tensão, depressão, frustração, culpa, insegurança e dificuldades em lidar com situações estressantes. Além disso, tais indivíduos parecem ter um padrão mal adaptado em sua escolha de estratégias de enfrentamento. Alguns estudos sugerem que altos escores em neuroticismo estão relacionados ao uso de estratégias de enfrentamento ineficazes, como o enfrentamento focado na emoção.^(31,32)

Nesse sentido, a personalidade poderia atuar sobre o comportamento de fumar como forma de selecionar as situações em que fumar seria mais reforçador, dependendo dos traços de personalidade. Para pessoas com altos escores de neuroticismo, fumar será mais prazeroso por causa de seus efeitos ansiolíticos e relaxantes imediatos.⁽³³⁾ A associação de neuroticismo com tabagismo aproxima-se de um modelo explicativo de automedicação, em que se assume que os neuróticos com tendência a estados negativos, seriam mais capazes de desenvolver dependência de nicotina, pois encontraram nela uma forma de aliviar esses afetos.⁽³⁴⁾ Ao mesmo tempo, paradoxalmente, há evidências de que fumar pode agravar tais estados, o que, portanto, se expressaria em um tipo de personalidade “mais” neurótica⁽³⁵⁾.

O presente estudo não encontrou associação entre tabagismo e grau de apego materno-fetal. No entanto, fumar durante a gravidez foi associado a níveis mais elevados de afeto negativo, incluindo ansiedade, depressão e estresse percebido. Essas são associações bem conhecidas, mas a base dos fenômenos não é completamente clara.^(11,13,36) O afeto negativo pode ser uma explicação causal e predispor as pessoas a fumar.^(37,38) No entanto, paradoxalmente, há relatos de que ex-fumantes exibem menos sintomas de ansiedade, depressão e níveis mais baixos de estresse em comparação com as medidas basais.^(39,40) Por outro lado, é comum que as mulheres representem o tabagismo como uma forma eficaz de lidar com estados negativos. Além disso, a gravidez envolve aumentos de estados de ansiedade e depressão devido a alterações hormonais, bem como representa uma fase que carrega uma maior carga geral de estresse. Entre gestantes que eram fumantes de longa data e provavelmente usavam o cigarro como um aparato para lidar com as dificuldades pessoais, especula-se que esse padrão continuará durante a gravidez.

Os achados deste estudo envolvendo associações de tabagismo na gravidez com ansiedade, depressão, percepção de estresse e neuroticismo são elementos importantes a serem abordados nas intervenções de cessação. Ele aponta para a necessidade de educar as mulheres sobre o papel potencial do tabagismo no agravamento dos estados negativos e aprender comportamentos apropriados para lidar com a ansiedade, depressão e estresse. Estratégias para reduzir estados negativos, como relaxamento e exercícios, constituem alguns componentes que podem ser enfatizados nas abordagens de cessação entre mulheres grávidas. Além disso, grupos de intervenção limitados a mulheres grávidas poderiam aumentar sua motivação para parar de fumar, pois seriam colocadas em um ambiente livre de julgamentos e mais identificável.

Este estudo também investigou possíveis associações entre características sociais e psicológicas no início da gravidez e mudanças no hábito de fumar no momento do parto. Apenas quatro mulheres pararam de fumar, e um modelo de regressão logística univariada envolvendo potenciais preditores de mudanças qualitativas no status

de tabagismo não encontrou nenhum item significativo. É importante reconhecer que o número de mulheres entrevistadas ao final da gestação foi pequeno e insuficiente para a obtenção de respostas definitivas.

Este estudo apresenta várias limitações. Adotou-se a estratégia de busca ativa para localização de gestantes fumantes por meio de dados de prontuários eletrônicos e informações de enfermeiras. Embora isso tenha possibilitado um número aceitável de fumantes grávidas, inseriu um viés de amostragem de conveniência. Por outro lado, critérios muito rígidos foram adotados para definir o status de fumante. Assim, não foram obtidas informações de fumantes ocasionais e mulheres que mudaram sua condição tabágica nos seis meses anteriores ao diagnóstico de gravidez. Nesse contexto, os resultados deste estudo refletem mais os achados de fumantes bem estabelecidas do que de não fumantes. O GC incluiu não fumantes e ex-fumantes, o que também pode ter influenciado nos resultados finais. A perda de seguimento impediu uma segunda avaliação de todas as fumantes avaliadas inicialmente. Embora o tabagismo tenha sido verificado para todas as voluntárias por meio da avaliação bioquímica na primeira avaliação, o mesmo não foi possível para as participantes no final da gestação.

Em conclusão, fumar durante a gravidez está associado a condições sociais mais desfavoráveis. Fumantes grávidas apresentam um maior número

de gestações e abortos espontâneos, e também são mais propensas a se envolver em comportamentos de risco à saúde, como beber e usar drogas ilícitas. Variáveis psicológicas associadas ao tabagismo sugerem que grávidas fumantes apresentam mais estados psicológicos negativos do que não fumantes, incluindo um perfil de personalidade de neuroticismo acentuado. É aconselhável levar todos esses fatores em consideração ao planejar intervenções antitabagismo especificamente para esse grupo de mulheres. Nenhuma das variáveis psicológicas investigadas pode prever mudanças no tabagismo durante a gravidez.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os funcionários das unidades de saúde pública por fornecerem logística e ambiente para a coleta de dados e a todas as gestantes por sua participação.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ATLF: concepção do estudo, coleta e análise dos dados, confecção do manuscrito. ALRJ: concepção do estudo, análises estatísticas, confecção do manuscrito. NCG: análises bioquímicas, confecção do manuscrito. BSM: análises bioquímicas, confecção do manuscrito. JABM: concepção do estudo, análise dos dados, confecção do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Leopércio W, Gigliotti A. Smoking and its peculiarities during pregnancy: a critical review. *J Bras Pneumol*. 2004;30(2):176-85.
2. Einarson A, Riordan S. Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):325-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-008-0609-0>. PMID:19169678.
3. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e769-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30223-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30223-7). PMID:29859815.
4. Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(1):81-90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00098.x>. PMID:20078687.
5. Maxson PJ, Edwards SE, Ingram A, Miranda ML. Psychosocial differences between smokers and non-smokers during pregnancy. *Addict Behav*. 2012;37(2):153-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.08.011>. PMID:22000409.
6. Härkönen J, Lindberg M, Karlsson L, Karlsson H, Scheinin NM. Education is the strongest socio-economic predictor of smoking in pregnancy. *Addiction*. 2018;113(6):1117-26. <http://dx.doi.org/10.1111/add.14158>. PMID:29333764.
7. Krstev S, Marinković J, Simić S, Kocov N, Bondy SJ. Prevalence and predictors of smoking and quitting during pregnancy in Serbia: results of a nationally representative survey. *Int J Public Health*. 2012;57(6):875-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00038-011-0301-5>. PMID:21922318.
8. Vaz LR, Leonardi-Bee J, Aveyard P, Cooper S, Grainge M, Coleman T. Factors associated with smoking cessation in early and late pregnancy in the smoking, nicotine, and pregnancy trial: a trial of nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(4):381-9. <http://dx.doi.org/10.1093/ntn/ntt156>. PMID:24127265.
9. De Wilde KS, Trommelmans LC, Laevens HH, Maes LR, Temmerman M, Boudrez HL. Smoking patterns, depression, and sociodemographic variables among Flemish women during pregnancy and the postpartum period. *Nurs Res*. 2013;62(6):394-404. <http://dx.doi.org/10.1097/NNR.0b013e3182a59d96>. PMID:24165215.
10. Park ER, Chang Y, Quinn V, Regan S, Cohen L, Viguera A, et al. The association of depressive, anxiety, and stress symptoms and postpartum relapse to smoking: a longitudinal study. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(6):707-14. <http://dx.doi.org/10.1093/ntn/ntp053>. PMID:19436040.
11. Míguez MC, Pereira B, Figueiredo B. Tobacco consumption and spontaneous quitting at the first trimester of pregnancy. *Addict Behav*. 2017;64:111-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.08.034>. PMID:27608322.
12. Mohsin M, Bauman AE. Socio-demographic factors associated with smoking and smoking cessation among 426,344 pregnant women in New South Wales, Australia. *BMC Public Health*. 2005;5(1):138. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-5-138>. PMID:16371166.
13. Smedberg J, Lupattelli A, Mårdbj AC, Øverland S, Nordeng H. The relationship between maternal depression and smoking cessation during pregnancy—a cross-sectional study of pregnant women from 15 European countries. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):73-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00737-014-0470-3>. PMID:25352316.
14. Windsor RA, Woodby LL, Miller TM, Hardin JM, Crawford MA, DiClemente CC. Effectiveness of Agency for Health Care Policy and Research clinical practice guideline and patient education methods for pregnant smokers in Medicaid maternity care. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):68-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70492-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70492-3). PMID:10649158.
15. Barbosa RL, Nathasje IF, Chagas DC, Alves MTSSB. Prevalência e fatores associados ao hábito de fumar de gestantes na cidade de São Luís, Maranhão. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2015;15(3):325-35. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292015000300008>.
16. Freire K, Padilha PC, Saunders C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(7):335-41. PMID:19838578.
17. Kale PL, Fonseca SC, da Silva KS, da Rocha PM, Silva RG, Pires AC, et al. Smoking prevalence, reduction, and cessation during pregnancy and associated factors: a cross-sectional study in public maternities, Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health*. 2015;15(1):406. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1737-y>. PMID:25907460.

18. Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto AL, Nucci LB. Fatores associados ao fumo em gestantes avaliadas em cidades brasileiras. *Rev Saude Publica*. 2004;38(2):261-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000200016>. PMID:15122383.
19. Lucchese R, Paranhos DL, Santana N No, Vera I, Silva GC. Factors associated with harmful use of tobacco during pregnancy. *Acta Paul Enferm*. 2016;29(3):325-31. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600045>.
20. Ribeiro VS, Figueiredo FP, Silva AA, Batista RL, Barbieri MA, Lamy F Fo, et al. Do socioeconomic factors explain why maternal smoking during pregnancy is more frequent in a more developed city of Brazil? *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(9):1203-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000146>. PMID:17713662.
21. Carmo JT, Pueyo AAA. Adaptation into Portuguese for the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) to evaluate the dependence and tolerance for nicotine in Brazilian smokers. *Rev Bras Med*. 2002;59(1-2):73-80.
22. Gomes NC. Saliva: an alternative matrix for the determination of cigarette biomarkers in pregnant women [thesis]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2018.
23. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WAB. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):359-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>. PMID:8731275.
24. Luft CD, Sanches SO, Mazo GZ, Andrade A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):606-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000400015>. PMID:17589759.
25. Feijó MC. Brazilian validation of the maternal-fetal attachment scale. *Arq Bras Psicol*. 1999;51(4):52-62.
26. Hauck FN, Machado WL, Teixeira MAP, Bandeira DR. Validity evidences of mini-markers for assessing the Big Five Personality Model. *Psicol, Teor Pesqui*. 2012;28(4):417-23.
27. Xu X, Liu L, Sharma M, Zhao Y. Smoking-related knowledge, attitudes, behaviors, smoking cessation idea and education level among young adult male smokers in Chongqing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(2):2135-49. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph120202135>. PMID:25689992.
28. Roohafza H, Sadeghi M, Shirani S, Bahonar A, Mackie M, Sarafzadegan N. Association of socioeconomic status and life-style factors with coping strategies in Isfahan Healthy Heart Program, Iran. *Croat Med J*. 2009;50(4):380-6. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2009.50.380>. PMID:19673038.
29. Širvinskienė G, Žemaitienė N, Jusienė R, Šmigelskas K, Veryga A, Markūnienė E. Smoking during pregnancy in association with maternal emotional well-being. *Medicina*. 2016;52(2):132-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2016.02.003>. PMID:27170487.
30. McCrae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. *J Pers*. 1992;60(2):175-215. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-6494.1992.tb00970.x>. PMID:1635039.
31. Guntherth KC, Cohen LH, Armeli S. The role of neuroticism in daily stress and coping. *J Pers Soc Psychol*. 1999;77(5):1087-100. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.77.5.1087>. PMID:10573882.
32. Bolger N. Coping as a personality process: a prospective study. *J Pers Soc Psychol*. 1990;59(3):525-37. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.59.3.525>. PMID:2231283.
33. Patton D, Barnes GF, Murray RP. A personality typology of smokers. *Addict Behav*. 1997;22(2):269-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4603\(96\)00004-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4603(96)00004-4). PMID:9113221.
34. Munafò MR, Zetteler JI, Clark TG. Personality and smoking status: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(3):405-13. <http://dx.doi.org/10.1080/14622200701188851>. PMID:17365772.
35. Parrott AC. Does cigarette smoking cause stress? *Am Psychol*. 1999;54(10):817-20. <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.54.10.817>. PMID:10540594.
36. Ludman EJ, McBride CM, Nelson JC, Curry SJ, Grothaus LC, Lando HA, et al. Stress, depressive symptoms, and smoking cessation among pregnant women. *Health Psychol*. 2000;19(1):21-7. <http://dx.doi.org/10.1037/0278-6133.19.1.21>. PMID:10711584.
37. Luger TM, Suls J, Vander Weg MW. How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addict Behav*. 2014;39(10):1418-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.05.011>. PMID:24935795.
38. Mykletun A, Overland S, Aarø LE, Liabø HM, Stewart R. Smoking in relation to anxiety and depression: evidence from a large population survey: the HUNT study. *Eur Psychiatry*. 2008;23(2):77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.005>. PMID:18082377.
39. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348(1):g1151. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g1151>. PMID:24524926.
40. Hajek P, Taylor T, McRobbie H. The effect of stopping smoking on perceived stress levels. *Addiction*. 2010;105(8):1466-71. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02979.x>. PMID:20528815.



Uso de hidroxyclorequina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise

Suzana E Tanni¹, Hédio A Bacha², Alexandre Naime³, Wanderley M Bernardo⁴

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
3. Disciplina de Doenças Infecciosas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 10 junho 2021.

Aprovado: 15 julho 2021.

*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A cloroquina ou hidroxyclorequina não apresentou nenhum efeito no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. O objetivo deste estudo foi responder a questões a respeito do uso de hidroxyclorequina na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição e no tratamento de pacientes com COVID-19 leve no tocante à hospitalização, eventos adversos e mortalidade. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatórios de fase 3 que foram selecionados por meio de buscas em diversos bancos de dados e que compararam controles e pacientes que receberam hidroxyclorequina para profilaxia de SARS-CoV-2 ou tratamento de COVID-19 leve. **Resultados:** Foram identificados 1.376 estudos. Destes, 9 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hidroxyclorequina e controle quanto à profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição. O uso de hidroxyclorequina aumentou o risco de eventos adversos em 12% (IC95%: 6-18%; $p < 0,001$), e o número necessário para prejudicar foi 9. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hidroxyclorequina e controle quanto à hospitalização [diferença de risco (DR) = -0,02; IC95%: -0,04 a 0,00; $p = 0,14$] e mortalidade (DR = 0,00; IC95%: -0,01 a 0,02; $p = 0,98$) no tratamento de COVID-19 leve. **Conclusões:** Não é recomendado o uso de hidroxyclorequina nem na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 nem no tratamento de pacientes com COVID-19 leve.

Descritores: Hidroxyclorequina; Infecções por coronavírus; Betacoronavirus.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, surgido na China em dezembro de 2019, e foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde. A economia de cada país é representada pelo comprometimento das taxas de casos infectados e mortalidade na população e pelo acesso a vacinas contra SARS-CoV-2, e as políticas nacionais implantadas para reduzir a transmissão aérea são representadas pela carga no sistema de saúde.⁽¹⁾ Nesse contexto, estratégias de tratamento farmacológico empírico para prevenir ou controlar a progressão da COVID-19 têm sido debatidas em diferentes cenários e discutidas na literatura científica.^(2,3)

A COVID-19 é uma doença nova que exigiu a implantação de propostas de tratamento rápido para reduzir a transmissão, proteger os indivíduos expostos e diminuir a mortalidade. Sugeriu-se o uso de cloroquina ou hidroxyclorequina para reduzir a carga viral e controlar a gravidade da doença.⁽⁴⁾ No entanto, depois de mais de um ano de convivência com a pandemia de COVID-19, acumulamos evidências científicas de que o uso de hidroxyclorequina é inútil para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. De fato, as diretrizes reais de tratamento estão apoiadas na premissa das melhores evidências médicas, e não há nenhuma que apoie o uso de hidroxyclorequina para reduzir a necessidade de ventilação mecânica ou a taxa

de mortalidade por qualquer causa.⁽⁵⁾ Por outro lado, há lugares onde o uso rotineiro de hidroxyclorequina ainda está sendo recomendado como intervenção ideal para prevenir a infecção em indivíduos com alto risco de contaminação (profilaxia pré ou pós-exposição) ou para controlar a progressão da gravidade da COVID-19 após a infecção. Além disso, não há revisões sistemáticas nas quais se tenha avaliado o uso de hidroxyclorequina em pacientes com COVID-19 leve. Portanto, não se sabe o suficiente para determinar se a cloroquina ou a hidroxyclorequina podem prevenir a infecção por SARS-CoV-2 ou controlar a gravidade da COVID-19 em pacientes não hospitalizados. O objetivo do presente estudo foi coletar e avaliar evidências provenientes da literatura sobre esses tópicos e fornecer recomendações de tratamento. Para isso, abordamos as seguintes questões clínicas: "A hidroxyclorequina previne a doença em indivíduos sem diagnóstico de COVID-19 que tiveram contato com um indivíduo infectado?" e "A hidroxyclorequina reduz as chances de hospitalização, os eventos adversos ou o risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 leve?"

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽⁶⁾

Endereço para correspondência:

Suzana E Tanni, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.
Tel.: 55 14 3811-1171. E-mail: suzanapneumo@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

O protocolo deste estudo baseou-se na metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of intervention, and Outcome of interest* (PICO, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). No que tange ao uso profilático de hidroxicloroquina, a estrutura PICO foi a seguinte: Pacientes: pacientes pré-exposição (sem diagnóstico de COVID-19) ou pós-exposição (RT-PCR com resultado positivo para SARS-CoV-2); Intervenção: uso de hidroxicloroquina; Comparação: tratamento-padrão ou placebo; Desfecho: indivíduos com RT-PCR com resultado positivo, hospitalização (enfermaria ou UTI), mortalidade e eventos adversos. Também investigamos desfechos benéficos e prejudiciais decorrentes do uso de hidroxicloroquina em adultos com risco de infecção por SARS-CoV-2. Profissionais de saúde em unidades hospitalares foram considerados indivíduos com risco de infecção. No que tange aos pacientes com COVID-19 leve, a estrutura PICO foi a seguintes: Pacientes: pacientes com RT-PCR com resultado positivo confirmado que não haviam sido hospitalizados antes da randomização; Intervenção: uso de hidroxicloroquina; Comparação: tratamento-padrão ou placebo; Desfecho: hospitalização (enfermaria ou UTI), mortalidade e eventos adversos.

Os critérios de elegibilidade para a inclusão de estudos foram ensaios clínicos controlados aleatórios (ECA) de fase 3 e ECA de fase 3 com revisão sistemática das questões PICO. Não impusemos nenhuma restrição quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto integral.

Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram a estratégia de busca (que foi revista e aprovada pela equipe), selecionaram as fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, Central Cochrane e ClinicalTrials.gov. Foram usadas estratégias específicas de busca em cada banco de dados: 1: ("COVID" OR "COV" OR "coronavirus" OR "SARS"); 2: ("chloroquine" OR "chlorochin" OR "hydroxychloroquine" OR "oxychloroquine" OR "hydroxychlorochin"); 3: 1 AND 2; 4: 3 AND (random*).

Seleção de estudos

Dois pesquisadores independentes selecionaram e extraíram os dados dos estudos incluídos. Em primeiro lugar, os artigos foram selecionados com base no título e no resumo. Em segundo lugar, os textos integrais foram avaliados a fim de incluir ou excluir os estudos; as divergências foram resolvidas por consenso.

Coleta de dados e desfechos investigados

Foram extraídos dos estudos dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (hidroxicloroquina e controle), desfechos e período de acompanhamento.

No que tange à profilaxia com hidroxicloroquina, os resultados (desfechos) coletados foram RT-PCR com

resultado positivo (período de acompanhamento maior), hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade. No que tange ao tratamento de casos de COVID-19 leve com hidroxicloroquina, os desfechos foram hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade. Os grupos de controle variaram de estudo para estudo.

Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2)⁽⁷⁾ e foi considerado muito sério, sério ou não sério. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), isto é, muito baixa, baixa ou alta; no caso de meta-análises, a qualidade das evidências foi descrita por meio do programa GRADEpro Guideline Development Tool (GDT; McMaster University, Hamilton, ON, Canadá) como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

Síntese dos resultados e análise

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (hidroxicloroquina e controle), número de eventos e risco calculado (em %) para cada grupo (por meio da divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Quando a diferença entre os grupos quanto ao risco foi significativa, o IC95% foi expresso com base no número necessário para tratar ou no número necessário para prejudicar (NNP). Usamos meta-análise de efeitos fixos para avaliar o efeito da hidroxicloroquina vs. controle nos desfechos quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECA cujas características foram consideradas homogêneas. Os efeitos das meta-análises foram relatados em forma de diferenças de risco (DR) e IC95%; os IC95% que incluíram o número 0 indicaram que não houve diferença entre os braços hidroxicloroquina e controle quanto ao efeito dos desfechos. O uso de DR mostra o tamanho do efeito absoluto na meta-análise em comparação com o risco relativo (RR) ou a razão de chances, e essa técnica pode ser usada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A heterogeneidade entre os estudos quanto aos efeitos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ significa alta heterogeneidade). Para a meta-análise, usamos o programa Review Manager, versão 5.4 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

RESULTADOS

Foram identificados 1.376 estudos nos bancos de dados selecionados (Figura 1). Após a eliminação das duplicatas e a inclusão dos estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, 58 estudos foram selecionados para a avaliação do texto integral (MEDLINE: 51; EMBASE: 4; ClinicalTrials.gov: 3). Destes, foram excluídos 49. Portanto, foram selecionados 9 ECA,⁽⁸⁻¹⁶⁾ cujas características (Tabela 1), resultados, risco de viés, qualidade das evidências e síntese das evidências são descritos abaixo (Tabelas 2-5).

Presumimos que não era grave o risco de viés nos estudos selecionados para apoiar as conclusões a respeito do tratamento. A qualidade das evidências na análise da profilaxia variou de acordo com o desfecho analisado: diagnóstico de COVID-19 (moderada), hospitalização (moderada), eventos adversos (muito baixa), eventos adversos graves (muito baixa) e mortalidade (moderada). A qualidade das evidências na análise do tratamento de COVID-19 leve variou de acordo com o desfecho analisado: hospitalização (alta), eventos adversos (muito baixa), eventos adversos graves (alta) e mortalidade (alta).

Hidroxicloroquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição

O período de acompanhamento variou de duas a oito semanas nos estudos selecionados. Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos hidroxicloroquina e controle para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição durante o período de acompanhamento quanto à incidência de RT-PCR com resultado positivo para COVID-19 (DR = 0,01; IC95%: -0,01 a 0,02; $p = 0,13$; Figura 2A). O RR foi de 1,19 (IC95%: 0,95-1,50). A qualidade das evidências foi moderada (Tabela 4).

Não houve diferença significativa entre os grupos hidroxicloroquina e controle quanto à incidência de hospitalização durante o período de acompanhamento [DR = -0,00 (IC95%: -0,01 a -0,00); $p = 0,26$; Figura 2B e RR = 0,74 (IC95%: 0,44-1,25)]. A qualidade das evidências foi moderada (Tabela 4). O uso de

hidroxicloroquina profilática aumentou o risco de eventos adversos em 12% (IC95%: 6-8%; $p < 0,001$; NNP = 9) em comparação com o grupo controle [RR = 1,69 (IC95%: 1,36-2,09); Figura 2C]. No entanto, a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela 4).

Quanto à incidência de eventos adversos graves, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos hidroxicloroquina e controle [DR = 0,00 (IC95%: -0,01 a 0,01); $p = 0,77$; Figura 2D e RR = 1,70 (IC95%: 0,91-3,17)]. A qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela 4). Da mesma forma, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à incidência de mortalidade [DR: -0,00 (IC95%: -0,00 a 0,00); $p = 0,51$; Figura 2E e RR = 0,66 (IC95%: 0,22-2,02)]. A qualidade das evidências foi moderada (Tabela 4).

Hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 leve

Quando comparamos os grupos hidroxicloroquina e controle que incluíram pacientes com COVID-19 leve, não observamos diferenças significativas (Figura 3) quanto às hospitalizações [DR = -0,02 (IC95%: -0,04 a 0,00); $p = 0,14$; Figura 3A e RR = 0,68 (IC95%: 0,41-1,14)], com evidências de qualidade alta (Tabela 5); eventos adversos [DR = 0,11 (IC95%: -0,09 a 0,31); $p = 0,27$; Figura 3B e RR = 1,47 (IC95%: 0,79-2,72)], com evidências de qualidade muito baixa (Tabela 5); eventos adversos graves [DR = -0,00 (IC95%: -0,04 a 0,04); $p = 0,95$; Figura 3C; e RR = 0,97 (IC95%: 0,44-2,16)] e mortalidade [DR =

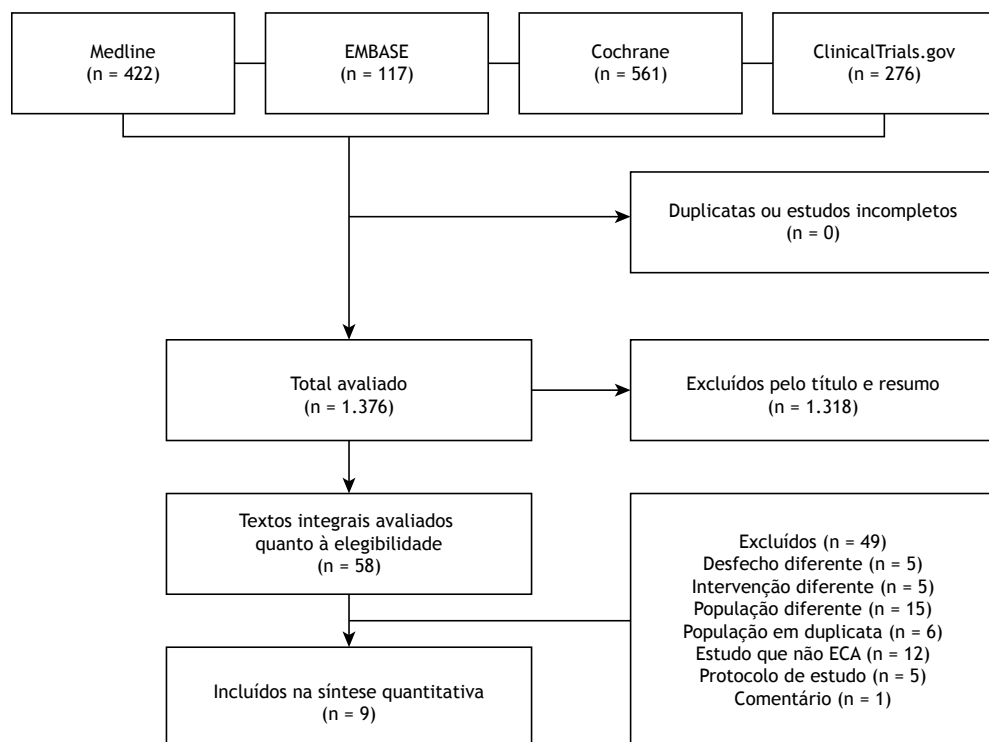


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção conforme as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos. (Continua...)

Estudo/país	N de participantes	Tipo/identificador	Contexto	Critérios de elegibilidade	Grupos	Desfechos	Período de acompanhamento
Abella et al. ⁽⁸⁾ Estados Unidos	132	ECA paralelo NCT04329923	Profilaxia pós-exposição	Profissionais de saúde em unidades para COVID-19 e sem infecção prévia por SARS-CoV-2 nas duas últimas semanas	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 600 mg/dia durante 8 semanas	- Teste positivo para SARS-CoV-2 durante 8 semanas - Eventos adversos	8 semanas
Mitjà et al. ⁽¹⁰⁾ Espanha	2.485	ECA por clusters NCT04304053	Profilaxia pós-exposição	Profissionais de saúde, contatos domiciliares e profissionais e residentes de ILPI sem infecção prévia por SARS-CoV-2 nas duas últimas semanas	Tratamento-padrão vs. Hidroxicloroquina, 800 mg no 1º dia e, em seguida, 600 mg/dia durante 6 dias	- Sintomas e teste positivo para SARS-CoV-2 - Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	4 semanas
Boulware et al. ⁽¹²⁾ Estados Unidos e Canadá	821	ECA paralelo NCT04308668	Profilaxia pós-exposição	Exposição domiciliar ou ocupacional a indivíduos com COVID-19 confirmada (distância ≤ 2 metros durante >10 min com um indivíduo infectado ou sem uso de máscara facial ou viseira)	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 800 mg no 1º dia e 600 mg 6-8 h depois da primeira dose; a partir de então, 600 mg/dia durante 4 dias	- Teste positivo para SARS-CoV-2 - Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	2 semanas
Rajasingham et al. ⁽¹¹⁾ Estados Unidos e Canadá	1.483	ECA paralelo NCT04328467	Profilaxia pré-exposição	Profissionais de saúde com alto risco de exposição a SARS-CoV-2 (UTI, PS, unidades para COVID-19)	Placebo (ácido fólico) vs. Hidroxicloroquina, 400 mg no 1º dia e 400 mg 6-8 h depois; a partir de então, 400 mg uma vez por semana durante 12 semanas vs. Hidroxicloroquina, 400 mg no 1º dia e 400 mg 6-8 h depois; a partir de então, 400 mg duas vezes por semana durante 12 semanas	- Sem COVID-19 (sem sintomas ou RT-PCR com resultado negativo) - Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	12 semanas
Barnabas et al. ⁽⁹⁾ Estados Unidos	689	ECA paralelo NCT04328961	Profilaxia pós-exposição	Contato com um caso-índice de infecção por SARS-CoV-2 diagnosticado em 96 h	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 400 mg durante 3 dias e, em seguida, 200 mg/dia durante 11 dias	- Teste positivo para SARS-CoV-2 - Eventos adversos	14 dias

Continua ►

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos. (Continuação...)

Estudo/país	N de participantes	Tipo/identificador	Contexto	Critérios de elegibilidade	Grupos	Desfechos	Período de acompanhamento
Omrani et al. ⁽¹⁴⁾ Catar	456	ECA paralelo triplo NCT04349592	Pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve	Doença leve ou sem sintomas, pacientes ambulatoriais	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 600 mg/dia durante 1 semana vs. Hidroxicloroquina, 600 mg/dia durante 1 semana + azitromicina	- Carga viral - Hospitalização - Eventos adversos graves - Óbito	14 dias
Reis et al. ⁽¹³⁾ Brasil	685	ECA paralelo triplo NCT04403100	COVID-19 leve	Pacientes ambulatoriais com relato de menos de 8 dias desde o surgimento de sintomas semelhantes aos da gripe ou TC de tórax consistente com COVID-19	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 800 mg como dose de ataque e, em seguida, 400 mg diariamente durante 9 dias vs. Dose de ataque de 800 mg de lopinavir e 200 mg de ritonavir a cada 12 h e, em seguida, 400 mg e 100 mg, respectivamente, a cada 12 h durante os próximos 9 dias	- Eventos adversos - Eventos adversos graves - Hospitalização - Óbito	90 dias
Mitjà et al. ⁽¹⁵⁾ Espanha	293	ECA paralelo NCT04304053	Sintomas leves de COVID-19	Pacientes ambulatoriais; sintomas durante menos de 5 dias antes da entrada no estudo	Tratamento-padrão vs. Hidroxicloroquina, 800 mg no 1º dia e, em seguida, 400 mg/dia durante 6 dias	- Carga viral - Escala de progressão da OMS - Hospitalização - Eventos adversos graves - Óbito	28 dias
Skipper et al. ⁽¹⁶⁾ Estados Unidos e Canadá	491	ECA paralelo NCT04308668	COVID-19 leve	Pacientes ambulatoriais, teste positivo para SARS-CoV-2 e sintomas durante ≤ 4 dias ou sintomas compatíveis após exposição de alto risco a um contato com SARS-CoV-2 confirmado por PCR nos 14 últimos dias	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 800 mg uma vez e 600 mg 6-8 h depois da primeira dose; a partir de então, 600 mg diariamente por mais 4 dias	- Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	14 dias

ECA: ensaio clínico controlado aleatório; e ILPI: instituição de longa permanência para idosos.

Tabela 2. Risco de viés dos estudos sobre o uso de hidroxicloroquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2.

Estudo	Ano	Randomização	Cegamento/Sigilo de alocação	Cegamento duplo	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Perdas	Característica prognóstica	Desfecho apropriado	Análise por intenção de tratar	Cálculo do tamanho da amostra	Interrupção precoce
Abella et al. ⁽⁸⁾	2021	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Barnabas et al. ⁽⁹⁾	2021	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Mitjà et al. ⁽¹⁰⁾	2021	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Rajasingham et al. ⁽¹¹⁾	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Boulware et al. ⁽¹²⁾	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Incerto	Alto	Baixo

Tabela 3. Risco de viés dos estudos sobre o tratamento com hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19 leve.

Estudo	Ano	Randomização	Cegamento/Sigilo de alocação	Cegamento duplo	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Perdas	Característica prognóstica	Desfecho apropriado	Análise por intenção de tratar	Cálculo do tamanho da amostra	Interrupção precoce
Reis et al. ⁽¹³⁾	2021	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Omrani et al. ⁽¹⁴⁾	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Mitjà et al. ⁽¹⁵⁾	2020	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Skipper et al. ⁽¹⁶⁾	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

0,00 (IC95%: -0,01 a 0,01); $p = 0,98$; Figura 3D; e $RR = 1,07$ (IC95%: 0,15-7,86)], com evidências de qualidade alta (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Os principais resultados desta revisão sistemática mostraram que o uso de hidroxicloroquina para a profilaxia de SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição não teve efeito na taxa de incidência de positividade confirmada para SARS-CoV-2 e que seu uso aumentou o risco de eventos adversos em 12%. Além disso, o uso de hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 leve não resultou em diferenças significativas quanto às taxas de hospitalização, eventos adversos e mortalidade.

A escolha de desfechos clínicos relevantes é fundamental para definir a eficácia de um tratamento médico, e isso vale também para o tratamento da COVID-19. Para pacientes com risco de COVID-19, a profilaxia é essencial para prevenir a doença, e o tratamento de pacientes com COVID-19 leve é necessário para prevenir a hospitalização (enfermaria ou UTI) e a progressão da doença.

Nossos resultados são semelhantes aos de uma revisão sistemática anterior com dois ECA que estudaram o uso de hidroxicloroquina na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ No entanto, esta é a primeira revisão que estudou o uso de hidroxicloroquina apenas em pacientes com COVID-19 leve para avaliar a progressão da doença. Nossa revisão sistemática incluiu um ECA a mais que o estudo de Lewis et al.⁽¹⁹⁾ para avaliar a eficácia da profilaxia com hidroxicloroquina pré ou pós-exposição. Com o acréscimo desse ECA à análise, obtivemos resultados semelhantes aos de Lewis et al.,⁽¹⁹⁾ porém identificamos uma diminuição do IC95% relacionado com o risco. Em outras palavras, reduzimos a incerteza a respeito da profilaxia com hidroxicloroquina pré ou pós-exposição e reforçamos a recomendação de que não se deve usar a hidroxicloroquina para isso. Da mesma forma, Hernandez et al.⁽¹⁸⁾ descreveram estudos de coorte e ECA sobre o uso de hidroxicloroquina como intervenção.

Quando analisamos os resultados referentes ao uso de hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 leve, a maioria dos itens das tabelas do programa RoB 2 apresentou baixo risco de viés e, concomitantemente, a qualidade das evidências na maioria dos desfechos foi alta, o que reforça nossa recomendação final de que não se deve usar a hidroxicloroquina para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve.

Os ECA de fase 3 têm várias características fundamentais que garantem o menor grau de incerteza quando duas formas de tratamento ou profilaxia são comparadas: a. são comparadas amostras homogêneas em ambos os grupos (pacientes com características semelhantes); b. a alocação de pacientes para os grupos não sofre influência ou interferência, em virtude do uso de métodos aleatórios (a imprevisibilidade garante que a chance de alocação para qualquer um

Tabela 4. Tabela de evidências a respeito do uso de hidroxiquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2.**Pergunta:** Em comparação com controles, a hidroxiquina deve ser usada para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição?

Estudos (n)	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza		Pacientes (n)			Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	HCQ	CONTROLE	Relativo (IC95%)		
RT-PCR COM RESULTADO POSITIVO											
6	ensaios aleatórios	sério ^{a,b,c,d,e}	não sério	não sério	não sério	nenhuma	148/3.026 (4.9%)	124/3.071 (4.0%)	RR 1.19 (0.95 a 1,50)	8 a mais por 1.000 (de 2 a menos a 20 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
HOSPITALIZAÇÃO											
4	ensaios aleatórios	sério ^{a,b,c,d,e}	não sério	não sério	não sério	nenhuma	24/2.609 (0.9%)	33/2.674 (1.2%)	RR 0.74 (0.44 a 1,25)	3 a menos por 1.000 (de 7 a menos a 3 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
EFEITOS ADVERSOS											
4	ensaios aleatórios	sério ^{a,b,c,d,e}	muito sério ^f	não sério	não sério	forte suspeita de viés de publicação ^g	522/1.756 (29.7%)	305/1.731 (17.6%)	RR 1.69 (1,36 a 2,09)	122 a mais por 1.000 (de 63 a mais a 192 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
EFEITOS ADVERSOS GRAVES											
4	ensaios aleatórios	sério ^{a,b,c,d,e}	muito sério ^f	não sério	não sério	forte suspeita de viés de publicação ^g	26/2.548 (1.0%)	16/2.603 (0.6%)	RR 1.70 (0,91 a 3,17)	4 a mais por 1.000 (de 1 a menos a 13 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
ÓBITO											
4	ensaios aleatórios	sério ^{a,b,c,d,e}	não sério	não sério	não sério	nenhuma	5/2.609 (0.2%)	8/2.674 (0.3%)	RR 0.66 (0,22 a 2,02)	1 a menos por 1.000 (de 2 a menos a 3 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA

HCQ: hidroxiquina; e RR: razão de risco.

Explicações

- a. AUSÊNCIA DE ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR
- b. Desequilíbrio entre os grupos quanto às características prognósticas
- c. AUSÊNCIA DE CÁLCULO DA AMOSTRA
- d. AUSÊNCIA DE CEGAMENTO DUPLO
- e. PERDAS ACIMA DE 20%
- f. HETEROGENEIDADE MAIOR QUE 75%
- g. DISCREPANTE(OUTLIER)

Tabela 5. Tabela de evidências a respeito do uso de hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 leve.
Pergunta: Em comparação com controles, a hidroxicloroquina deve ser usada para o tratamento de COVID-19 leve?

Estudos (n)	Desenho do estudo	Avaliação da certeza			Outras considerações	Pacientes (n)		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Indirectness		HCO	CONTROLE	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
4	ensaios aleatórios	não sério	não sério	não sério	nenhuma	23/714 (3.2%)	36/747 (4.8%)	RR 0.68 (0.41 a 1.14)	15 a menos por 1.000 (de 28 a menos a 7 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
EFEITOS ADVERSOS											
2	ensaios aleatórios	não sério	muito sério ^a	não sério	forte suspeita de viés de publicação ^c	138/426 (32.4%)	92/438 (21.0%)	RR 1.47 (0.79 a 2.72)	99 a mais por 1.000 (de 44 a menos a 361 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	
EFEITOS ADVERSOS GRAVES											
3	ensaios aleatórios	não sério	não sério	não sério	nenhuma	11/502 (2.2%)	12/536 (2.2%)	RR 0.97 (0.44 a 2.16)	1 a menos por 1.000 (de 13 a menos a 26 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
ÓBITO											
4	ensaios aleatórios	não sério	não sério	não sério	nenhuma	1/714 (0.1%)	1/747 (0.1%)	RR 1.07 (0.15 a 7.86)	0 a menos por 1.000 (de 1 a menos a 9 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

HCO: hidroxicloroquina; e RR: razão de risco.
Explicações
a. HETEROGENEIDADE MAIOR QUE 75%
b. IC AMPLO
c. DISCREPANTE (OUTLIER)

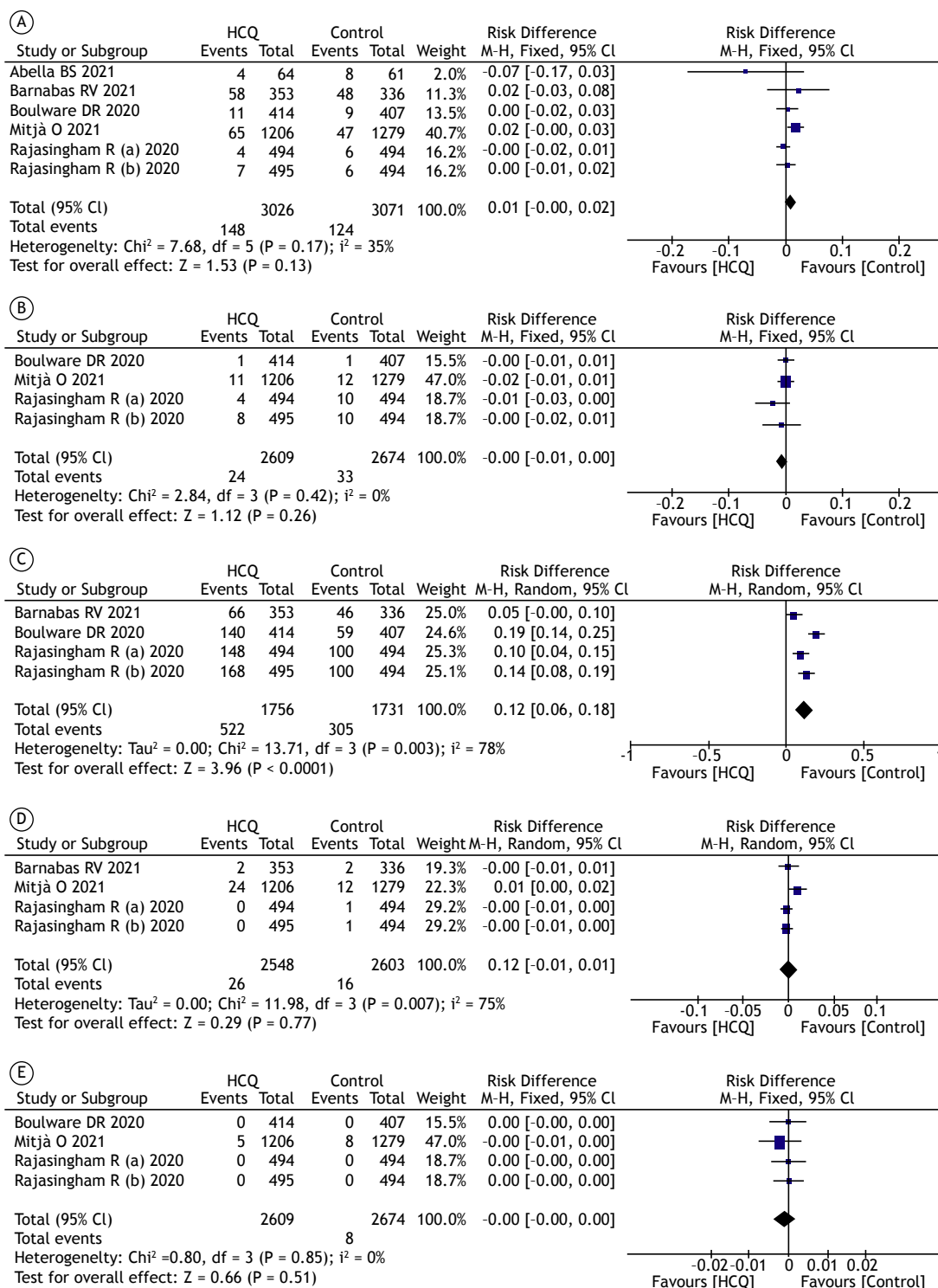


Figura 2. Comparação entre os grupos hidroxicloroquina e controle para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 quanto à incidência de resultados positivos de RT-PCR (em A); hospitalizações (em B); eventos adversos (em C); eventos adversos graves (em D) e óbitos (em E). HCQ: hidroxicloroquina; M-H: método de Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

dos grupos é a mesma para todos os indivíduos); c. a população é representada (estimativa do tamanho da amostra e análise de poder que garantem a aplicabilidade e reprodução dos resultados na prática);

d. as intervenções são cegas (o que evita interferência na aplicação das intervenções); e. há perda de controle (o que evita a manipulação da seleção de pacientes); f. os procedimentos e intervenções são

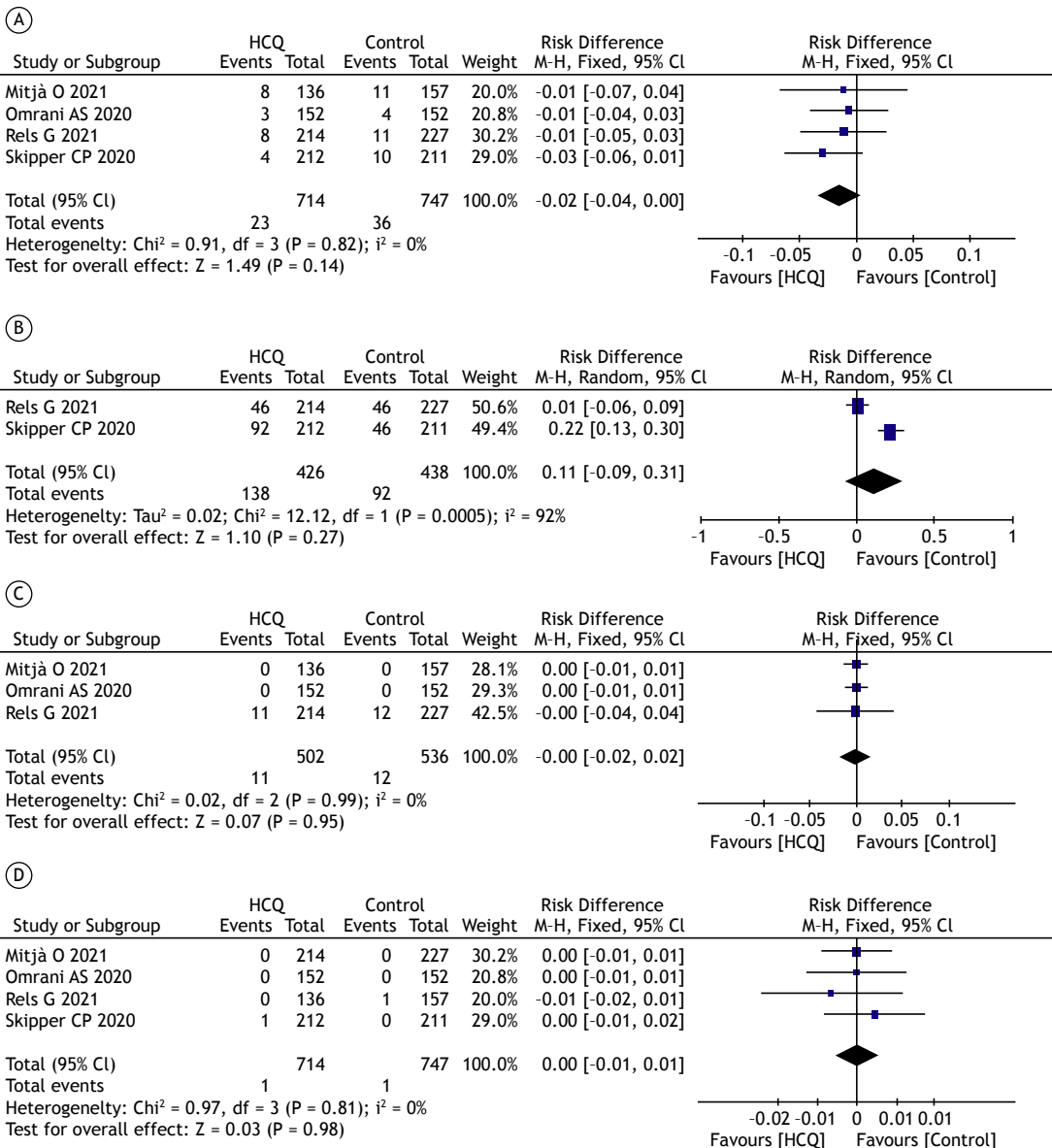


Figura 3. Comparação entre os grupos hidroxicloroquina e controle para o tratamento de COVID-19 leve quanto à incidência de hospitalizações (em A); eventos adversos (em B); eventos adversos graves (em C) e óbitos (em D). HCQ: hidroxicloroquina; M-H: método de Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

padronizados (o que evita variações nos processos, doses, cointervenções etc.); g. as análises estatísticas são realizadas diretamente por meio do número de eventos e médias, sem necessidade de correções. Essas características estão ausentes em estudos observacionais comparativos (estudos de coorte).

Há vários obstáculos à realização de ECA. Os três principais são os seguintes: 1. falta de pacientes (doenças raras); 2. tecnologias de difícil implantação (incomparáveis, caras ou complexas); 3. longo tempo para que os desfechos ocorram (o que exige um longo período de acompanhamento). No entanto, não é esse o caso da COVID-19.

As evidências disponíveis podem mudar com o tempo. No entanto, tanto um ECA como uma meta-análise que

inclua ECA podem proporcionar um grau considerável de certeza, o que reduz muito a probabilidade de que novos estudos surgirão e modificarão as conclusões. Portanto, o uso de hidroxicloroquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 ou para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve não se justifica e é atualmente contraindicado, a fim de evitar incertezas e dificuldades em tomar decisões.

É adequado o número de pacientes incluídos na presente revisão sistemática e meta-análise, e os resultados são reprodutíveis e podem ser aplicados na assistência ao paciente.

Esta revisão sistemática tem limitações que precisam ser esclarecidas. Em primeiro lugar, em virtude do pequeno número de ECA, não pudemos examinar gráficos

de funil para detectar algum viés de publicação. No entanto, usamos uma estratégia abrangente de busca. Em segundo lugar, não registramos nem publicamos nosso protocolo antes, em virtude da urgência de demonstrar as melhores evidências para implantação na prática clínica local. Não obstante, todos os desfechos desta revisão sistemática foram definidos a priori.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que tange ao uso de hidroxicloroquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à incidência de casos infectados (RT-PCR com resultado positivo), hospitalização, eventos adversos graves e mortalidade durante o período de acompanhamento. Além disso, o uso de profilaxia com hidroxicloroquina pré ou pós-exposição aumentou o risco de eventos adversos em 12% (IC95%: 6-8%; NNP = 9) em comparação com controles durante o período de

acompanhamento. A qualidade das evidências variou de muito baixa a moderada. Também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hidroxicloroquina e controle quanto ao número de hospitalizações, eventos adversos graves e óbitos em pacientes com COVID-19 leve, e a qualidade das evidências foi alta. O mesmo resultado foi observado no que tange à incidência de eventos adversos, mas a qualidade das evidências foi muito baixa. Portanto, não é recomendado o uso de hidroxicloroquina na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 ou no tratamento de pacientes com COVID-19 leve.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SET, HAB, AN e WMB: concepção e desenho do estudo. WMB e SET: coleta dos dados. WMB e SET: análises estatísticas e interpretação dos dados. WMB e SET: redação do manuscrito. SET, HAB, AN e WMB: revisão crítica e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2021 [cited 2021 May 25]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/table>
- Smit M, Marinowski A, Agoritsas T, Calmy A. Prophylaxis for COVID-19: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):532-537. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.013>
- Welte T, Ambrose LJ, Sibbring GC, Sheikh S, Müllerová H, Sabir I. Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200384. <https://doi.org/10.1183/16000617.0384-2020>
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Update Alert 3: Hydroxychloroquine or Chloroquine for the Treatment or Prophylaxis of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(11):W156-W157. <https://doi.org/10.7326/L20-1257>
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):195-202. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
- Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE, et al. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection : A Randomized Trial [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):435]. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):344-352. <https://doi.org/10.7326/M20-6519>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021801>
- Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e835-e843. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517-525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JH, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e216468. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6468>
- Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100645. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100645>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):435]. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):623-631. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>
- Singh B, Ryan H, Kredt T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):287-296. <https://doi.org/10.7326/M20-2496>
- Lewis K, Chaudhuri D, Alshamsi F, Carayannopoulos L, Dearness K, Chagla Z, et al. The efficacy and safety of hydroxychloroquine for COVID-19 prophylaxis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244778>



Consenso de terminologia em radiologia torácica em português do Brasil e de Portugal

Bruno Hochegger^{1,2,3}, Edson Marchiori⁴, Rosana Rodrigues⁵, Alexandre Mançano⁶, Dany Jasinowodolinski⁷, Rodrigo Caruso Chate⁷, Arthur Soares Souza Jr⁸, Alexandre Marchini Silva⁹, Márcio Sawamura¹⁰, Marcelo Furnari⁶, Cesar Araujo-Neto¹¹, Dante Escuissato¹², Rogerio Pinetti¹³, Luiz Felipe Nobre¹⁴, Danny Warszawiak¹⁵, Gilberto Szarf¹⁶, Gustavo Borges da Silva Telles⁷, Gustavo Meirelles¹⁷, Pablo Rydz Santana¹⁸, Viviane Antunes¹³, Julia Capobianco¹⁹, Israel Missrie¹⁹, Luciana Volpon Soares Souza⁸, Marcel Koenigman Santos²⁰, Klaus Irion²¹, Isabel Duarte²², Rosana Santos²³, Erique Pinto²³, Diana Penha²³

1. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Thoracic Imaging Division, College of Medicine, University of Florida, Gainesville (FL) USA.
4. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Sabin Medicina Diagnóstica, Brasília (DF) Brasil.
7. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
8. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.
9. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
11. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
12. Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
13. DASA Diagnósticos, São Paulo (SP) Brasil.
14. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
15. Diagnóstico Avançado por Imagem – DAPI – Curitiba (PR) Brasil.
16. Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
17. Alliar Diagnóstico por Imagem, São Paulo (SP) Brasil.
18. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
19. Fleury Medicina e Saúde, São Paulo (SP) Brasil.
20. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
21. Manchester National Health Service, Manchester, United Kingdom.
22. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal.
23. Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

Recebido: 24 novembro 2020.

Aprovado: 27 maio 2021.

RESUMO

A comunicação eficiente entre a equipe médica é um fator importante no diagnóstico e tratamento precoce e adequado dos pacientes. A terminologia utilizada em relatórios de exames radiológicos aparece nesse contexto como um elo importante entre radiologistas e os demais integrantes da equipe médica. Portanto, a heterogeneidade no uso de termos em relatórios é importante mas ainda pouco discutida. Este artigo é resultado de uma extensa revisão da nomenclatura radiológica em radiologia torácica, englobando pela primeira vez termos utilizados em vários métodos (radiografia, TC e RM), desenvolvida por radiologistas brasileiros e portugueses. O objetivo desta revisão da terminologia médica foi criar uma linguagem padronizada para os profissionais médicos e as equipes multidisciplinares.

Descritores: Tomografia computadorizada por raios X; Radiografia; Imagem por ressonância magnética; Terminologia como assunto.

INTRODUÇÃO

O objetivo da terminologia médica é fornecer uma linguagem padronizada para os profissionais médicos e equipes multidisciplinares. Essa terminologia permite uma comunicação multidisciplinar médica eficiente, maior rapidez na partilha e discussão dos casos clínicos e integração dos dados no registro clínico dos pacientes. Deve-se ainda salientar que uma linguagem adequada pode ajudar a reduzir erros de comunicação e documentação inadequada, o que garante às equipes médicas a análise dos processos dos pacientes com maior rapidez e precisão e, assim, maior rapidez no diagnóstico e tratamento.^(1,2)

Com o objetivo de sumarizar criticamente as recentes evidências dos descritores de imagem, foram reunidos 25 especialistas brasileiros e 4 portugueses participantes da comissão de imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para elaborar o presente consenso. A seleção dos temas foi feita por um painel de especialistas que selecionou tópicos ou perguntas relativas às mudanças mais significativas nos conceitos previamente publicados, incluindo a terminologia de radiografia e RM de tórax, termos que até então não foram abordados previamente. A cada especialista convidado coube revisar ou responder a um tópico ou pergunta neste consenso. Em uma segunda fase, 3 especialistas discutiram e estruturaram todos os textos encaminhados pelos demais e, em uma terceira fase, todos os especialistas revisaram e discutiram as presentes recomendações. O presente consenso traz um incremento de mais de 50% nas terminologias previamente publicadas e engloba termos em uso em radiografia de tórax, TC e RM.⁽²⁾

Na radiologia torácica, o relatório radiológico escrito é o instrumento mais importante, e muitas vezes o único, de comunicação entre o radiologista e o médico

Endereço para correspondência:

Bruno Hochegger. Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, CEP 90020-160, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3214-8300. E-mail: brunochochegger@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

requisitante. O objetivo do presente consenso foi padronizar a terminologia usada na descrição das imagens torácicas em português do Brasil (subtítulo principal) e de Portugal, que, quando diferente, está identificada por (PT).

ÁCINO

O ácino é a unidade estrutural anatômica do pulmão. Localiza-se distalmente ao bronquíolo terminal e contém os ductos alveolares e alvéolos. O ácino participa das trocas gasosas e mede entre 6-10 mm. Um lóbulo secundário contém de 3 a 25 ácinos. Os ácinos somente são visíveis quando acumulam material (patológico) e aparecem como opacidades nodulares mal definidas em radiografias, TC e RM.⁽¹⁾

APRISIONAMENTO AÉREO OU APRISIONAMENTO GASOSO (PT)

O aprisionamento aéreo corresponde à retenção de ar (gás) nas vias aéreas distais e é identificado na TC e RM. É reconhecido na fase expiratória e corresponde a uma redução da atenuação do parênquima pulmonar, apresentando menor valor do que a densidade habitual do parênquima e sem redução de volume (Figura 1).⁽¹⁻³⁾ É habitualmente resultado de uma obstrução parcial ou completa de vias aéreas ou de uma anormalidade focal da complacência pulmonar.⁽²⁾

ATELECTASIA OU COLAPSO

Atelectasia é o termo que descreve a redução de volume de ar do pulmão atingido. O mecanismo de origem mais frequente é a obstrução da via aérea com reabsorção do ar distal. Traduz-se por perda de volume com opacidade ou aumento da atenuação e desvio das fissuras, brônquios, vasos, diafragma, coração ou mediastino (Figura 2). A atelectasia passiva resulta da compressão por derrame pleural ou massa. A definição imagética é uma área pulmonar hiperdensa (ou com hipersinal no caso da RM) que apresenta redução do volume pulmonar, broncograma aéreo e

perda da definição dos vasos. Pode ser identificada na radiografia, TC e RM de tórax.

ATELECTASIA REDONDA

Atelectasia redonda refere-se à presença de colapso pulmonar focal que ocorre em associação a uma variedade de condições.⁽⁴⁾ Está tipicamente relacionada à doença pleural, sendo, portanto, um achado relativamente comum em pacientes com exposição ao asbesto,⁽⁵⁾ nos quais costuma ter relação com um derrame pleural exsudativo prévio ou ser resultado de fibrose pleural adjacente ou espessamento pleural difuso.⁽⁴⁻⁷⁾ Nos métodos axiais, a atelectasia redonda apresenta formato arredondado ou ovalado, localização periférica e em contato com a superfície pleural geralmente espessada, com ou sem derrame. A atelectasia redonda está caracteristicamente associada à redução volumétrica do lobo envolvido e a um aspecto curvilíneo das estruturas vasculares e brônquicas adjacentes às margens da lesão, formando o sinal da cauda do cometa (Figura S1).^(2,5) Por representar parênquima pulmonar colapsado, a atelectasia redonda pode demonstrar intenso realce após a injeção de meio de contraste na TC e RM, uma característica útil na diferenciação com neoplasias pulmonares, que geralmente não apresentam captação tão intensa nos exames contrastados.

BANDA PARENQUIMATOSA

A banda parenquimatosa é definida como uma opacidade linear alongada, com espessura de 1-3 mm e até 5 cm de comprimento, que pode ser observada em pacientes com fibrose ou outras causas de espessamento intersticial.⁽¹⁾ Geralmente essas bandas são periféricas e frequentemente entram em contato com a superfície pleural, que pode estar espessada e retraída no local. Podem representar septos interlobulares espessados contíguos, fibrose peribroncovascular, cicatrizes grosseiras ou atelectasias relacionadas a áreas de fibrose pulmonar ou pleural de causa não específica (Figura S2).⁽⁵⁾ As bandas parenquimatosas são observadas,



Figura 1. Imagens axiais de TC de tórax em janela de pulmão adquiridas em fase expiratória, revelando nos segmentos posteriores dos lobos inferiores diferentes densidades parenquimatosas, com áreas de redução de atenuação relacionadas com áreas de aprisionamento aéreo por obstrução de pequenas vias aéreas.

com maior frequência, em pacientes com exposição ao asbesto e sarcoidose.

BOLA FÚNGICA

A bola fúngica patologicamente representa um conglomerado de hifas entrelaçadas, geralmente de uma espécie de *Aspergillus*, colonizando uma cavidade contendo muco, fibrina e detritos celulares. Geralmente ocorre com doença fibrocavitária anterior (por exemplo, tuberculose ou sarcoidose) e eventualmente com cistos e bolhas e em brônquios. A bola fúngica pode ser móvel e apresentar mobilidade dependente da gravidade com a mudança de decúbito e pode mostrar um sinal do crescente aéreo (Figura 3). Ela pode mostrar uma atenuação heterogênea que lembra a textura de esponja e exibir focos de calcificação em TC e RM. É sinônimo de aspergiloma.⁽⁸⁾ Vide “Sinal do crescente do aéreo”.

BOLHA

A bolha patologicamente corresponde a um espaço aéreo medindo mais de 1 cm de diâmetro, podendo apresentar vários centímetros, demarcada por uma parede fina que não ultrapassa 1 mm de espessura. A

bolha está geralmente associada a enfisema e alterações no pulmão adjacente. (Vide “Enfisema bolhoso”). A bolha aparece como uma hipertransparência focal arredondada ou área de hipoatenuação ≥ 1 cm de diâmetro delimitada por uma fina parede em radiografia, RM e TC (Figura 4). As bolhas múltiplas são frequentes e estão associadas a enfisema pulmonar (centrolobular e paraseptal).⁽⁵⁾

BRONCOCELE OU BRONCOCELO (PT)

Broncocele corresponde patologicamente a uma dilatação brônquica segmentar, habitualmente cilíndrica e de aspecto ramificado, que se apresenta total ou parcialmente preenchida por secreção, geralmente mucoide. A causa pode ser doença obstrutiva, de etiologia congênita, tumoral ou por corpo estranho; ou não obstrutiva, como asma, aspergilose broncopulmonar alérgica ou fibrose cística. Na radiografia aparece como uma opacidade alongada, com morfologia ramificada, mais evidente nas regiões centrais do pulmão. Em TC e RM a broncocele apresenta-se como uma imagem alongada de morfologia cilíndrica, podendo apresentar aspecto ramificado em Y ou V (Figura S3 e Figura 5). Tal aspecto muitas vezes configura imagem de “dedo

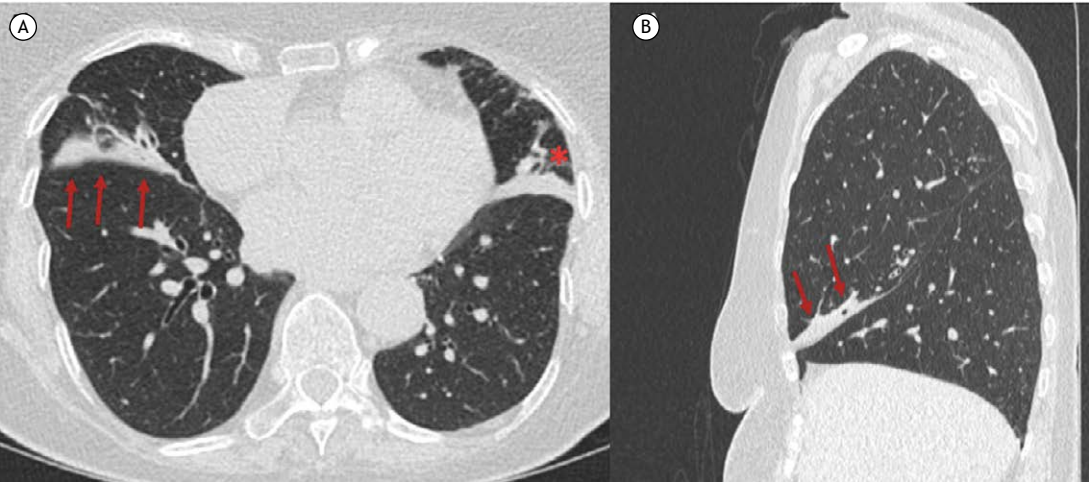


Figura 2. Em A, imagem axial de TC em janela de pulmão revelando atelectasia do lobo médio direito (setas) e da língula (asterisco) onde se observa, no plano coronal (em B), ligeiro desvio da fissura oblíqua, brônquios e vasos adjacentes (setas).

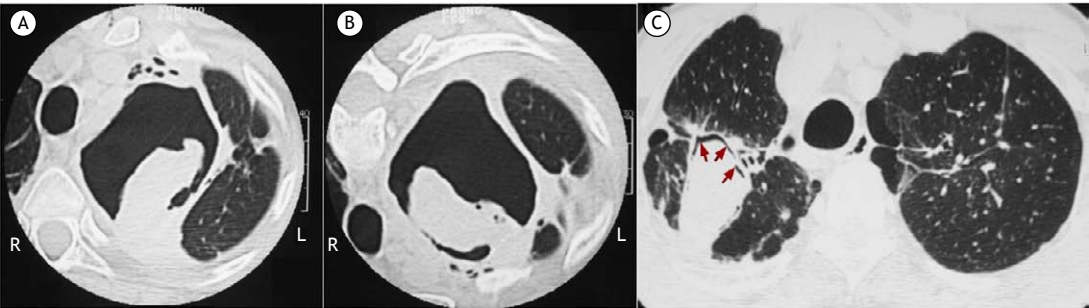


Figura 3. Imagens axiais de TC em janela de pulmão com paciente em decúbito dorsal (A) e decúbito ventral (B) mostrando mobilidade da bola fúngica no interior de cavidade no lobo superior esquerdo. Em C, sinal do crescente aéreo (setas) em cavidade com bola fúngica no lobo superior direito.

de luva". Na TC, a hipoatenuação do parênquima pulmonar distal à alteração, principalmente nos casos de atresia brônquica devida à redução da ventilação e perfusão, e o aumento da atenuação do conteúdo da broncocele, que pode ser um indicativo de aspergilose broncopulmonar alérgica, podem estar associados.⁽⁹⁾

BRONCOGRAMA AÉREO

O broncograma aéreo é uma imagem aérea de aspecto ramificado no interior de uma área com aumento da atenuação do parênquima pulmonar, refletindo estruturas brônquicas aeradas em regiões com ausência de ar alveolar, ou seja, com preenchimento do espaço aéreo (consolidação) ou absorção do ar (atelectasia).

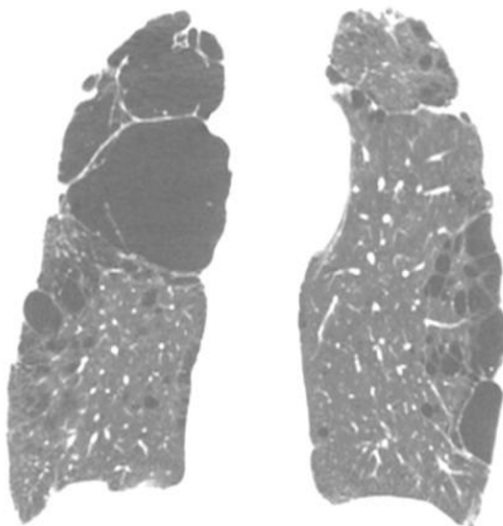


Figura 4. Imagem coronal de TC em janela de pulmão de paciente com enfisema centrolobular e paraseptal que apresenta várias bolhas, sendo as maiores no ápice pulmonar direito.

Na radiografia aparece como uma imagem aérea ramificada no interior de opacidades. Quando observado na radiografia, o broncograma aéreo é indicativo de que a alteração se localiza no parênquima pulmonar. Em TC e RM o broncograma aéreo corresponde a imagem brônquica aerada no interior de uma consolidação ou atelectasia do parênquima pulmonar (Figura 6). Quando associado a atelectasias, o broncograma aéreo pode indicar ausência de obstrução de vias aéreas proximais. Eventualmente podem ser observados em adenocarcinomas e linfomas pulmonares.⁽¹⁰⁾

BRONCOLITO

O broncolito é patologicamente definido como material calcificado ou ossificado no interior da árvore traqueobrônquica. A TC é superior à radiografia e à RM para o diagnóstico. O aspecto típico é de uma imagem calcificada junto à parede brônquica ou no interior do brônquio e sem componente de partes moles, o que o distingue de outras lesões como hamartoma ou tumor carcinoide (Figura S4). Os broncolitos são mais comuns nos brônquios do lobo superior direito e do lobo médio e podem causar atelectasias, aprisionamento aéreo e bronquiectasias devido à obstrução brônquica.⁽¹¹⁾

BRONQUIECTASIA

Esta entidade é patologicamente definida como uma dilatação brônquica irreversível, focal ou difusa, geralmente secundária à inflamação e/ou infecção, obstrução brônquica ou anomalia congênita. Na radiografia os achados podem ser inespecíficos e incluem opacidades lineares e/ou reticulares, espessamento de paredes brônquicas ou mesmo a visualização da dilatação brônquica. Na TC o diagnóstico é realizado quando o diâmetro interno do brônquio é maior do que o da artéria pulmonar adjacente (sinal do anel de sinete), quando há perda do afilamento gradual do

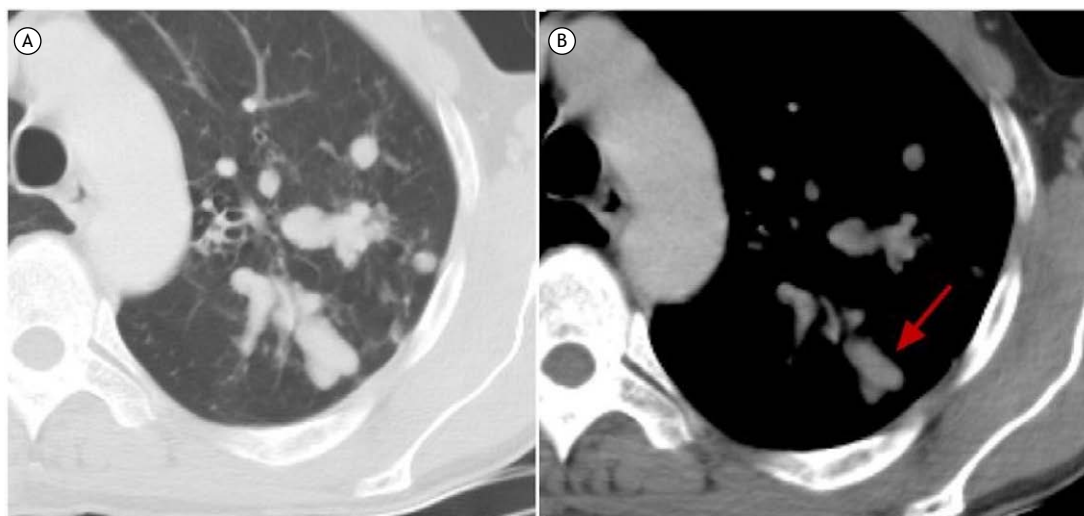


Figura 5. Imagens axiais de TC em janela de pulmão (A) mostrando broncoceles em paciente com aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e, em janela de mediastino (B), mostrando conteúdo com atenuação aumentada (seta vermelha) no interior da broncocele, o que sugeriu o diagnóstico de ABPA.

brônquio, definido como a manutenção do seu calibre por mais que 2 cm distalmente à bifurcação brônquica (aspecto de trilho de trem) e quando há a identificação de vias aéreas a menos de 1 cm da superfície pleural (Figura 7). A RM também pode detectar os mesmos achados de dilatação brônquica descritos na TC mas com menor acurácia. As bronquiectasias são classificadas morfolologicamente em cilíndricas, quando apresentam uma dilatação uniforme do brônquio; varicosas, quando apresentam uma dilatação brônquica irregular, alternando áreas de maior e menor calibre; e císticas, quando apresentam uma grande dilatação focal, formando cistos.^(12,13)

BRONQUIOLECTASIA

A bronquiectasia é patologicamente definida como uma dilatação dos bronquíolos, originária tanto de atividade inflamatória (portanto, potencialmente reversível) ou mais frequentemente em decorrência de fibrose; nesse caso é denominada “bronquiectasia de tração”. Os bronquíolos diferem dos brônquios por não possuírem cartilagem ou glândulas nas suas paredes. Os bronquíolos maiores têm diâmetro entre 0,8 e 1,0 mm, reduzindo-se progressivamente até o nível dos bronquíolos respiratórios (os mais distais, que apresentam sacos alveolares nas suas paredes)

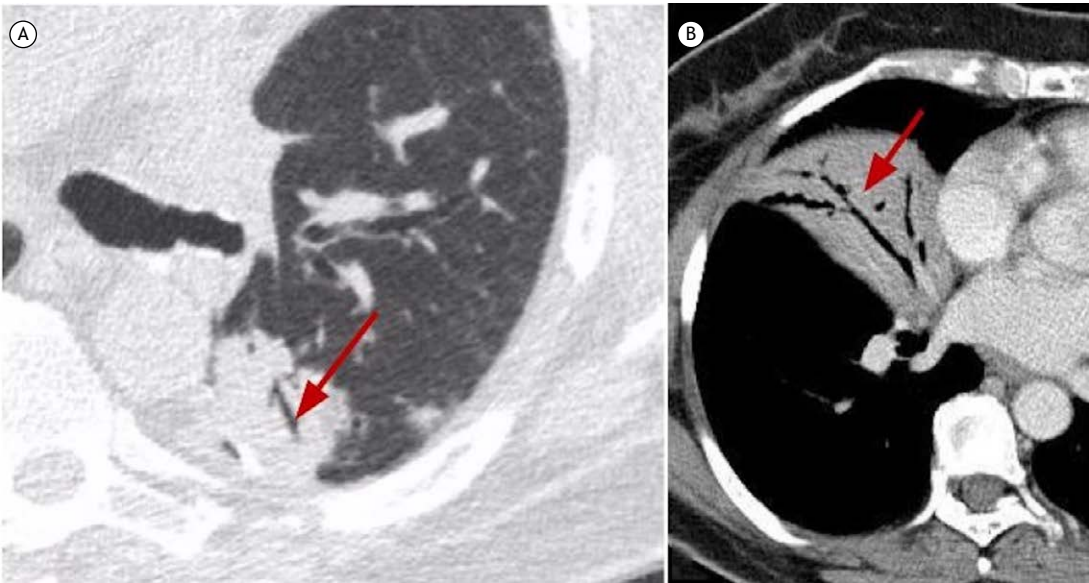


Figura 6. Imagens axiais de TC em janela de pulmão (A) revelando broncograma aéreo (seta) em foco de consolidação no lobo inferior esquerdo e, em janela de mediastino (B), mostrando broncograma aéreo (seta) em consolidação no lobo médio.

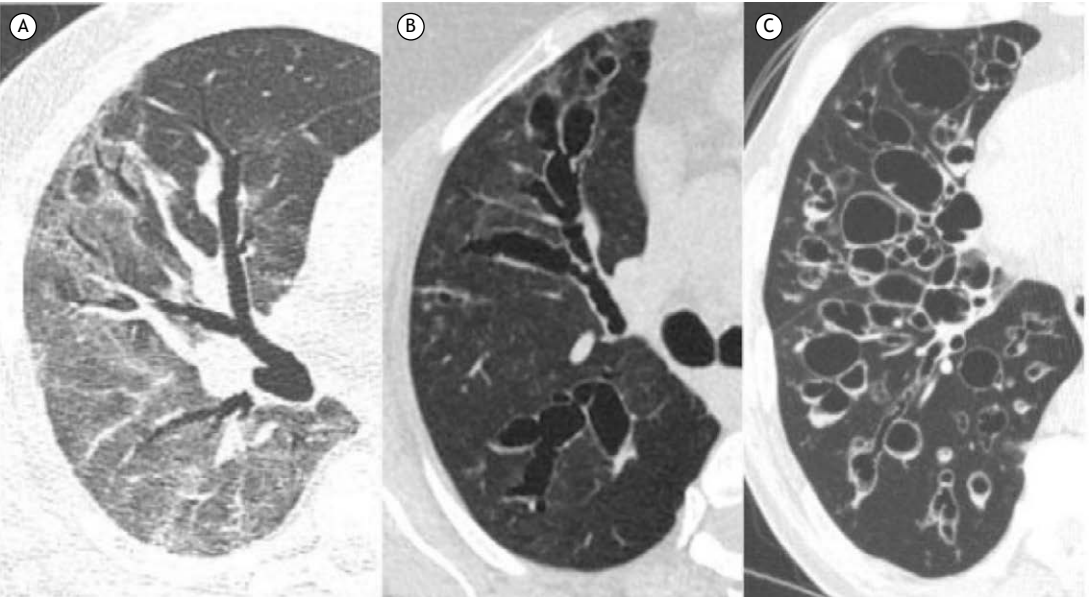


Figura 7. Imagens axiais de TC em janela de pulmão, mostrando bronquiectasias cilíndricas (A), varicosas (B) e císticas (C).

cujo diâmetro varia entre 0,4 e 0,5 mm.^(4,12,13) Os bronquíolos normais não são vistos à TCAR, cujo limite de resolução permite ver brônquios com até 2-3 mm de calibre.⁽¹⁴⁾ Quando dilatados e com secreção, os bronquíolos podem ser vistos como nódulos centrolobulares ou como “árvore em brotamento”. As bronquiolectasias de tração aparecem como pequenos espaços aéreos císticos ou tubulares rodeados por fibrose (Figura S5).^(1,14-16)

As bronquiolectasias de tração são de difícil caracterização na radiografia e, quando isso ocorre, são geralmente observadas na periferia das bases pulmonares. Na TC as bronquiolectasias de tração apresentam-se como uma imagem brônquica dilatada, de aspecto tubular, cístico ou arredondado, dependendo do eixo da imagem. As bronquiolectasias de tração são predominantemente periféricas (justapleurais), de menor calibre e relacionadas a alterações intersticiais pulmonares fibrosantes (Figura S6). Na RM as bronquiolectasias de tração raramente são caracterizadas e, quando evidentes, apresentam-se como estruturas tubulares de hipossinal associadas a áreas de distorção arquitetural do parênquima pulmonar.

CAVIDADE

A cavidade é patologicamente definida como um espaço preenchido por gás, visível como transparência ou baixa atenuação no interior de uma massa, consolidação ou nódulo.^(1,2) Na radiografia, TC e RM a cavidade é um espaço aéreo, medindo mais de 1 cm de diâmetro (podendo apresentar vários centímetros) e demarcado por uma parede espessa maior > 2 mm de espessura (Figura S7).⁽¹⁵⁾

CISTO OU QUISTO (PT)

A descrição patológica de cisto é de um espaço arredondado, bem circunscrito, que é circundado por uma parede epitelial ou fibrosa, de espessura variável.^(17,18) Na radiografia de tórax a identificação de cistos é pouco frequente e muitas vezes duvidosa.^(17,18) Na TC caracteriza-se por uma área arredondada de baixo coeficiente de atenuação no parênquima pulmonar com uma interface bem definida com o pulmão normal adjacente (Figura 8).^(17,18) A espessura da parede do cisto é fina e não maior que 2 mm. A RM é utilizada para o estudo das lesões císticas não aéreas de mediastino e tórax, tendo um papel interessante no seu diagnóstico diferencial e na determinação de componente hemorrágico e componente de gordura. Os cistos geralmente contêm ar, mas, ocasionalmente, podem conter líquido (por exemplo, cisto broncogênico) ou mesmo algum material sólido. Cistos aéreos pulmonares isolados são achados incidentais comuns e aumentam com a idade.^(17,18) A presença de cinco cistos pulmonares ou mais é utilizada como critério para a investigação de doenças pulmonares císticas.⁽⁵⁾ As doenças pulmonares císticas cursam geralmente com múltiplos cistos pulmonares, frequentemente com aumento do volume pulmonar, e incluem linfangioliomatose, histiocitose de células

de Langerhans, pneumonia intersticial linfocítica e síndrome de Birt-Hogg-Dubé.^(17,18) Entretanto, existem doenças pulmonares fibrosantes que desenvolvem cistos, a exemplo dos cistos de faveolamento/favo de mel. Vide “Faveolamento”.

DISTORÇÃO ARQUITETURAL

A distorção arquitetural do parênquima pulmonar corresponde patologicamente à disposição anormal e desorganizada de brônquios, vasos, fissuras ou septos e está relacionada com doenças localizadas ou difusas, particularmente associadas à fibrose e com perda de volume.^(1,2) Esse termo pode ser descrito em laudos de radiografia, TC e RM em regiões onde há uma desorganização anatômica extensa que dificulta o reconhecimento anatômico exato das estruturas (Figura S8).

ENFISEMA

O enfisema é caracterizado patologicamente pelo alargamento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal com destruição das suas paredes, sem fibrose bem definida. O critério histológico adicional de “ausência de fibrose óbvia” tem sido questionado porque algum grau de fibrose intersticial pode estar presente em consequência do tabagismo. A classificação patológica do enfisema é tradicionalmente baseada na localização microscópica da doença em relação ao ácino ou ao lóbulo secundário. Os principais tipos são enfisema centroacinar ou centrolobular, parasseptal ou acinar distal e panacinar ou panlobular.^(1,18-31) Os achados tomográficos são de áreas de baixa atenuação, tipicamente sem paredes visíveis.⁽²⁾

ENFISEMA BOLHOSO

O enfisema bolhoso não representa uma entidade histológica específica, mas indica um enfisema caracterizado primariamente pela presença de uma grande bolha. Frequentemente é associado a enfisema centrolobular e parasseptal (Figura S9).⁽¹⁸⁾ Denomina-se enfisema bolhoso gigante quando as bolhas ocupam pelo menos um terço do hemitórax e localizam-se assimetricamente nos lobos superiores, podendo variar de 1 a mais de 20 cm de diâmetro.⁽¹⁹⁾ Na TC a bolha é caracterizada como área focal hipodensa, medindo 1 cm ou mais de diâmetro, delimitada por parede fina, que não ultrapassa 1 mm de espessura. Geralmente tem conteúdo gasoso, mas pode ocasionalmente ter nível líquido.⁽¹⁾ Bolhas menores que 1 cm e localizadas na pleura visceral ou na região pulmonar subpleural são denominadas *blebs* na língua inglesa. As *blebs* ou vesículas de localização apical são frequentemente responsáveis pelo pneumotórax espontâneo primário.⁽²⁰⁾

ENFISEMA CENTROLOBULAR/CENTROACINAR

Esse tipo de enfisema corresponde patologicamente à dilatação seletiva de elementos da porção central do

ácino, particularmente dos bronquíolos respiratórios e dos alvéolos correspondentes. O processo é mais desenvolvido nos lobos superiores e na região superior dos lobos inferiores, sendo fortemente associado com tabagismo e bronquite crônica. As alterações inflamatórias nas pequenas vias aéreas são comuns, com tamponamento, infiltração parietal e fibrose, que causam estenose e bloqueio do fluxo aéreo, além de distorção e destruição da anatomia do centro do ácino.⁽²¹⁻²³⁾ A TC demonstra múltiplos pequenos focos parenquimatosos arredondados de reduzida atenuação em localização centrolobular, sem paredes definidas (Figura 9). Uma delgada orla opaca pode ser reconhecida na transição entre a área enfisematosa e o pulmão normal devido à compressão do parênquima adjacente pelo espaço aéreo dilatado. As artérias centrolobulares podem frequentemente ser identificadas no interior das áreas hipodensas.⁽²²⁾ Os achados de enfisema centrolobular na radiografia e RM são apenas indiretos, demonstrando aumento do volume pulmonar, sem achados diagnósticos seguros.

ENFISEMA INTERSTICIAL

O enfisema intersticial é a dissecação do interstício pulmonar por ar, podendo ser espontâneo ou traumático. É mais frequentemente identificado em neonatos submetidos à ventilação mecânica.⁽²⁴⁾ Nas radiografias do tórax, é raramente identificado e pode apresentar-se como formações de aspecto cístico intrapulmonares ou subpleurais, imagens radiolúcidas lineares que se estendem ao mediastino e halo perivascular decorrente das coleções aéreas.⁽²²⁾ Na TC apresenta-se por coleções aéreas focais, difusas, uni ou bilaterais, que podem simular cistos ou bolhas, localizadas ao longo do interstício adjacente aos vasos, brônquios e septos interlobulares (Figura S10).^(25,26) Os achados de enfisema intersticial na radiografia e RM são inespecíficos, sem achados diagnósticos seguros.

ENFISEMA PANACINAR OU PANLOBULAR

O enfisema panacinar é caracterizado patologicamente pelo alargamento de espaços aéreos do ácino pulmonar,



Figura 8. Imagens de TC em janela de pulmão no plano axial (A) e no plano coronal (B) revelando múltiplos cistos pulmonares em uma paciente com linfangioliomatose.

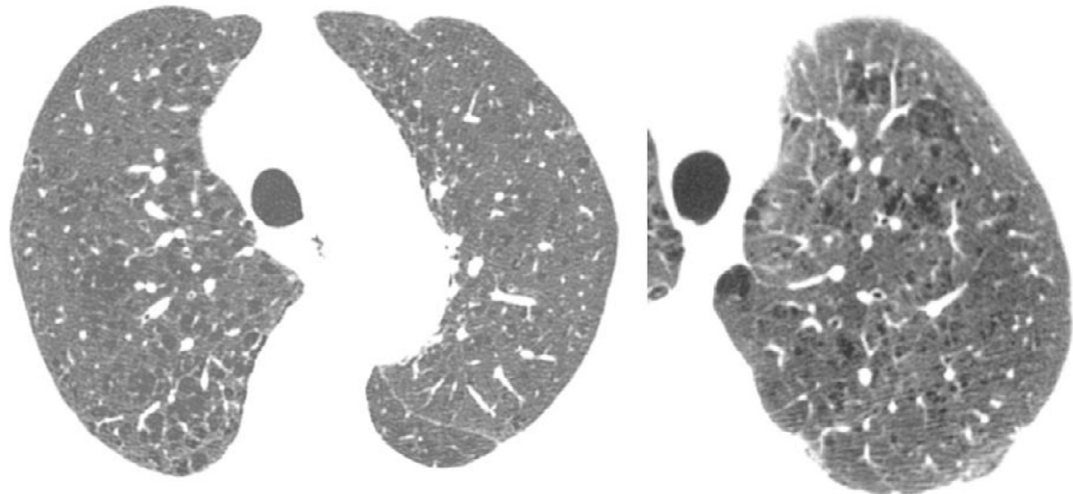


Figura 9. Imagens axiais de TC em janela de pulmão revelando enfisema centrolobular nos lobos superiores em paciente com hábitos tabágicos.

comprometendo as estruturas desde os bronquíolos respiratórios até os alvéolos. De modo mais ou menos uniforme todos os elementos do lóbulo secundário são comprometidos.⁽²³⁾ A deficiência de alfa-1-antitripsina está associada a esse tipo de enfisema. O enfisema panacinar pode ser encontrado em fumantes, associado a enfisema centrolobular, bem como em usuários de drogas endovenosas (efeito crônico) e em volta de broncoceles na atresia brônquica. As radiografias de tórax podem ser normais nas fases mais precoces da doença. Nas formas mais avançadas há distorção e rarefação vascular. Outros achados incluem retificação do diafragma e aumento do diâmetro anteroposterior do tórax e do espaço retroesternal.⁽²⁷⁾ Na TC as lesões são homogeneamente distribuídas com predomínio em lobos inferiores e caracterizam-se por redução difusa da atenuação do parênquima pulmonar com rarefação vascular nas áreas afetadas (Figura S11). Podem também ser encontradas bronquiectasias. Pode ser difícil a diferenciação entre áreas onde o parênquima pulmonar é normal e onde há enfisema. O enfisema panacinar é indistinguível da bronquiolite obliterante (constritiva).⁽²⁸⁾ Os achados de enfisema na RM são apenas indiretos, demonstrando aumento do volume pulmonar, sem achados diagnósticos seguros.

ENFISEMA PARASEPTAL OU ACINAR DISTAL

Nesse tipo de enfisema há patologicamente um alargamento permanente do ácino distal com destruição de ductos e sacos alveolares com alvéolos dilatados em localização subpleural junto aos septos interlobulares.⁽²⁹⁾ Nas radiografias do tórax o enfisema parasseptal é de difícil detecção nas formas menos graves. Imagens radiolúcidas com paredes finas podem ser vistas na periferia dos pulmões.⁽²⁷⁾ Na TC são vistas formações císticas subpleurais e peribroncovasculares eventualmente separadas por septos interlobulares intactos. As porções anteriores e posteriores dos lobos superiores e as porções posteriores dos lobos inferiores são mais frequentemente afetadas. Bolhas podem estar associadas a essa forma de enfisema (Figura S12). O uso de reconstruções com projeção de intensidade mínima facilita a detecção das lesões.⁽³⁰⁾ Os achados de enfisema parasseptal na RM são apenas indiretos, demonstrando aumento do volume pulmonar, sem achados diagnósticos seguros.

ESPAÇOS AÉREOS

O termo “espaço aéreo” é uma descrição genérica que se refere à parte aerada dos pulmões onde há troca gasosa, ou seja, os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos. É excluída dessa denominação a parte exclusivamente condutora das vias aéreas, desde a traqueia até o bronquíolo terminal. Os espaços aéreos representam a maior parte de um pulmão normal. Normalmente esse termo é usado em conjunto com patologias que ocupam e substituem o conteúdo gasoso do pulmão por produtos patológicos,

sejam células ou líquido. Patologias pulmonares diversas ocupam o espaço aéreo de uma maneira uniforme ou preservando focos de pulmão aerado no interior da lesão.^(2,32) Na radiografia a presença de broncogramas aéreos pode indicar o preenchimento do espaço aéreo ao redor do brônquio. Na TC lesões como consolidações, massas e nódulos comprometem vários compartimentos pulmonares, inclusive o espaço aéreo. Na maioria das vezes o termo “espaço aéreo” é usado referindo-se à substituição do mesmo por produto patológico ou quando há pulmão aerado no interior dessas lesões (Figura S13). É importante a diferenciação com escavação, onde não há conteúdo gasoso sem parênquima pulmonar.^(1,2,32) Vide “Cavidade”.

ESPESSAMENTO DE SEPTOS INTERLOBULARES

Os septos interlobulares anatomicamente fazem parte do esqueleto intersticial pulmonar periférico, delimitam um lóbulo pulmonar secundário e são compostos por tecido conectivo, veias e vasos linfáticos. Usualmente não são visualizados em exames de imagem em pessoas saudáveis. Quando espessados, são caracterizados na radiografia como finas opacidades lineares periféricas, perpendiculares à superfície pleural e mais facilmente visualizados nas regiões laterais das bases pulmonares. São também chamados de linhas B de Kerley.^(1,2,32) Na TC e RM são caracterizados por opacidades lineares periféricas/subpleurais perpendiculares à superfície pleural, distando aproximadamente 1,0-2,5 cm entre si. Quando há espessamento de septos de vários lóbulos pulmonares secundários contíguos, esses podem tomar um aspecto de arcadas poligonais (Figura 10).^(4,18,30)

FAVEOLAMENTO OU FAVO DE MEL (PT)

O achado de faveolamento é anatomopatologicamente representado por ácinos dilatados por fibrose formando imagens císticas devido ao colapso de outros ácinos periféricos. Esses cistos apresentam-se com paredes espessas fibrosas com epitélio brônquico metaplásico

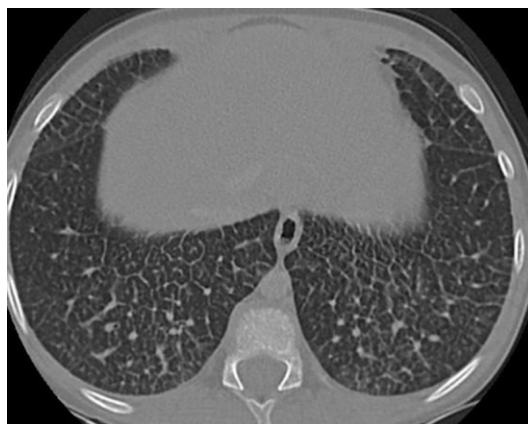


Figura 10. Imagem axial de TC em janela de pulmão revelando espessamento difuso de septos interlobulares, formando arcadas poligonais.

adjacente. Na TC é definido como um agrupamento de imagens cistoides associadas à redução volumétrica pulmonar, de dimensões geralmente subcentimétricas e de localização subpleural. Na RM os achados são semelhantes, mas a acurácia de detecção desse achado é menor que na TC.⁽¹⁸⁾ Apesar de ser representado por múltiplas camadas de cistos na maioria dos casos, a junção de dois a três cistos em meio a outros achados de fibrose já pode caracterizar esse achado.^(4,18) O faveolamento representa a fase final de várias doenças com perda completa da arquitetura pulmonar, como pneumonia intersticial usual e sarcoidose (Figura S14).^(4,18)

FISSURA

Corresponde anatomicamente à invaginação da pleura visceral que reveste a superfície externa do pulmão, separando um lobo (ou parte de um lobo) de outro. O termo “fissura” é também sinônimo do termo “cissura”. Cada fissura interlobar é formada pela aposição de duas camadas de pleura visceral. Em geral, identificam-se as fissuras maiores (oblíquas), que separam os lobos inferiores dos demais, e a fissura menor (horizontal), que separa o lobo médio do lobo superior direito. Fissuras supranumerárias geralmente separam segmentos ao invés de lobos. As fissuras podem ser incompletas. Nos exames de imagem as fissuras podem aparecer como opacidades lineares onde ocorre a separação dos lobos ou segmentos pulmonares.^(1,33)

INFILTRADO

É considerado um termo impreciso e inespecífico, frequentemente utilizado para descrever uma região de opacificação pulmonar, identificada em radiografia, RM ou TC, que é causada por doença de vias aéreas ou do interstício. Como apresenta diferentes significados para diversas pessoas, é considerado um termo controverso e não recomendado. Sugerimos que seja substituído pelo termo “opacidade”.⁽³⁴⁾

INTERFACE

É um termo anatômico definido como o limite entre duas estruturas ou tecidos de diferentes densidades. Quando duas estruturas torácicas com diferentes densidades radiológicas se justapõem, seus limites são nítidos. Em imagem esse termo é utilizado apenas no estudo das doenças intersticiais por TCAR. O sinal da interface é caracterizado pela presença de irregularidades nas bordas de contato entre os pulmões e brônquios, vasos e pleura visceral, sendo sugestivo de espessamento intersticial, geralmente associado a outras alterações, que conjuntamente permitem o diagnóstico.^(33,35,36)

INTERSTÍCIO

É um termo de anatomia e consiste na rede de tecido conjuntivo distribuída ao longo dos pulmões, servindo para sua sustentação. Seus componentes são:

(a) interstício axial (ou broncovascular), que envolve brônquios, artérias e veias desde os hilos até o nível dos bronquíolos respiratórios; (b) interstício periférico, que é o tecido conjuntivo contíguo às superfícies pleurais (subpleural) e septos interlobulares; e (c) interstício intralobular (também chamado acinar ou parenquimatoso), que é uma rede de fibras finas interposta entre as paredes dos alvéolos e dos septos alveolares.^(1,36) Nos métodos de imagem não é identificado em pacientes saudáveis.

LINHA CURVILÍNEA SUBPLEURAL

Corresponde à compressão passiva pulmonar fisiológica na porção pendente do pulmão (por exemplo, na superfície posterior em pacientes em decúbito dorsal), que é revertido após a mudança de decúbito. Pode também ser encontrada em casos de edema pulmonar ou fibrose (Figura S15).⁽¹⁾ É um termo imagético demonstrado em TC e RM e representado como uma opacidade curvilínea de 1-3 mm de espessura, normalmente a menos de 1 cm da superfície pleural, com distribuição paralela a essa.

LÓBULO PULMONAR SECUNDÁRIO

É um termo anatômico definido como a menor unidade anatômica pulmonar, delimitada por septos de tecido conjuntivo denominados septos interlobulares. Apresenta aspecto poliédrico, mede de 1,0-2,5 cm de diâmetro e contém um número variado de ácinos. O centro do lóbulo é formado pelo conjunto de bronquíolo, arteríola pulmonar e vasos linfáticos, com interstício circunjacente. Nos septos interlobulares encontram-se pequenas veias pulmonares e vasos linfáticos (Figura 10).^(37,38) Não é identificado nos estudos de imagem em seu aspecto normal.

MASSA

Massa é um termo imagético definido como qualquer lesão expansiva pulmonar, pleural, mediastinal ou da parede torácica, com densidade de partes moles, de gordura ou de cálcio, maior que 3 cm, com contornos pelo menos parcialmente definidos, independentemente das características de seus contornos ou da heterogeneidade de seu conteúdo.^(1,39) O termo pode ser aplicado em radiografia, TC e RM. As massas pulmonares (Figura 11) frequentemente estão relacionadas a lesões neoplásicas, primárias ou metastáticas; contudo, podem também representar lesões inflamatórias, como pseudotumores e pneumonia em organização (PO), ou infecciosas, como tuberculomas ou criptococomas, por exemplo.⁽⁴⁰⁾ Massas mediastinais podem ser classificadas quanto a sua origem no mediastino anterior (pré-vascular), médio (visceral) ou posterior (paravertebral) para aumentar a acurácia do diagnóstico diferencial.⁽⁴¹⁾

MICETOMA

Micetoma caracteristicamente representa um grupo de infecções crônicas subcutâneas causadas pela

inoculação traumática na pele de material contaminado com actinomicetos, principalmente espécies dos gêneros *Nocardia*, *Streptomyces* e *Actinomadurea*, ou fungos verdadeiros (eumicetos), incluindo os gêneros *Acremonium*, *Fusarium*, *Leptosphaeria* e *Madurella*, resultando em actinomicetomas e eumicetomas, respectivamente.^(42,43) Apresenta tendência a invadir os tecidos adjacentes, formando nódulos ou massas com cavidades e trajetos fistulosos, com eliminação de secreção purulenta contendo grãos constituídos por novelos de hifas e filamentos. Na maioria dos casos, localiza-se nos membros inferiores, podendo levar a deformidades e fraturas. O acometimento pulmonar e pleural é raro.⁽⁴²⁾ Quando invadem o pulmão, têm o aspecto de consolidação com necrose, e derrame pleural pode ser identificado.⁽⁴³⁾ Geralmente acometem agricultores, sendo endêmicos na América Latina, Índia e África.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾ O micetoma não representa uma colonização de cavidade pulmonar preexistente; portanto, a utilização desse termo como sinônimo de "bola fúngica" deve ser evitada. Vide "Bola fúngica".

NÓDULO

Nódulo é definido como uma opacidade focal aproximadamente arredondada, ou pelo menos parcialmente delimitada, com densidade de partes moles, gordura ou cálcio e medindo até 3 cm de diâmetro (a partir de 3 cm deve-se empregar o termo "massa"; Figura 12).^(1,41) O termo pode ser aplicado em radiografia, TC e RM. Sugere-se a denominação de "pequeno nódulo" a medida de até 10 mm do diâmetro médio (média dos dois maiores diâmetros perpendiculares entre si, preferencialmente no plano axial) ou do diâmetro em outro plano ortogonal caso o nódulo seja maior no sentido longitudinal. Nódulos com mais de 10 mm devem ter o seu maior e menor diâmetro ortogonal descritos. Nódulos com menos de 3 mm não precisam ter suas dimensões descritas, podendo ser chamados de micronódulos.^(47,48) Podem

ser divididos em nódulos sólidos, quando obscurecem completamente os contornos de vasos e de paredes brônquicas (Figura 12); nódulos com atenuação pura em vidro fosco, quando não obscurecem as margens vasculares e as paredes brônquicas (Figura 12); e nódulos parcialmente sólidos, quando há áreas com atenuação de partes moles e outras com atenuação em vidro fosco (Figura 12).⁽⁴⁷⁾ Os nódulos devem, ainda, ser descritos quanto às suas margens, morfologia e localização. Nódulos perifissurais e com morfologia alongada ou poligonal, por exemplo, indicam benignidade (linfonodos pulmonares).⁽⁴⁸⁾ Quando múltiplos, os nódulos devem ser classificados quanto a sua distribuição (padrão nodular randômico, padrão nodular perilinfático e padrão nodular centrolobular, este último com ou sem padrão de árvore em brotamento). Vide "Massa", "Padrão nodular centrolobular", "Padrão nodular", "Padrão miliar" e "Padrão de árvore em brotamento".

OLIGOEMIA

Oligoemia é um termo que representa redução focal, regional ou generalizada, do volume sanguíneo pulmonar. A oligoemia é demonstrada em TC e RM mas dificilmente em radiografia. Apresenta-se como uma diminuição do calibre e do número de vasos pulmonares em regiões específicas ou difusamente, indicando que o fluxo sanguíneo é menor que o habitual (Figura S16).^(1,2) Ocasionalmente as áreas de maior perfusão pulmonar podem simular aspecto de opacidade em vidro fosco, devendo se notar que há redução no número e calibre dos vasos nas regiões de maior transparência dos pulmões para se fazer o diagnóstico diferencial (Figura S17) ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

OPACIDADE

Opacidade é um termo genérico para descrever uma imagem que se distingue, pelo menos parcialmente, das estruturas que a circundam ou se superpõem, por

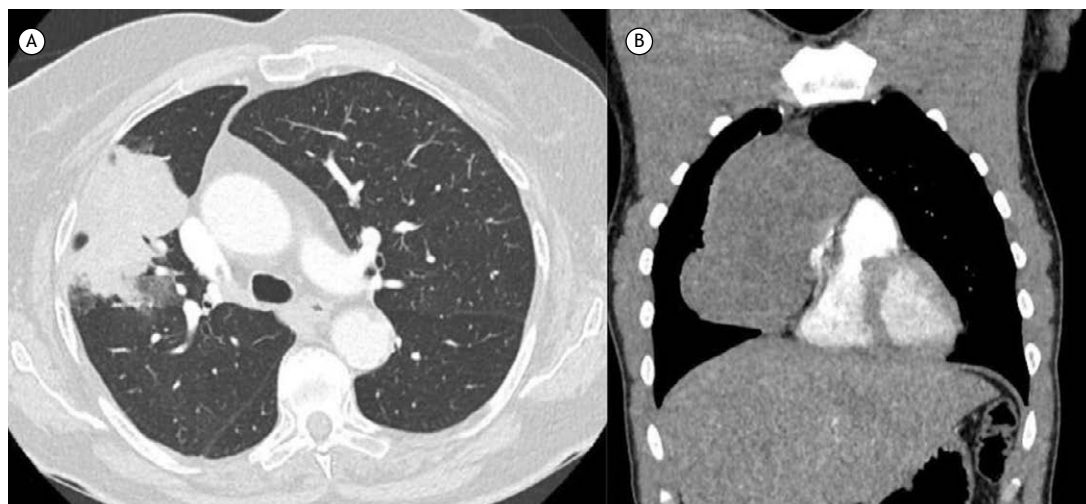


Figura 11. Imagens axiais de TC em janela de pulmão. Em A, massa com contornos lobulados no segmento superior do lobo superior do pulmão direito em paciente com adenocarcinoma de pulmão. Em B, massa no compartimento mediastinal anterior (pré-vascular), com atenuação de partes moles, em paciente com seminoma mediastinal.

apresentar maior densidade. Na radiografia do tórax esse termo não implica sua natureza do ponto de vista patológico, de seu tamanho ou de localização específica, podendo ser de origem pulmonar, pleural, da parede torácica ou de origem externa ao paciente. Na TC as opacidades pulmonares podem obscurecer totalmente as estruturas vasculares e paredes brônquicas (como na consolidação, nos nódulos sólidos e nas massas) ou podem ter atenuação em vidro fosco (quando as estruturas vasculares e paredes brônquicas permanecem visíveis).^(1,2) Esse termo não é recomendado na RM. O termo “opacidade” tem algumas derivações que merecem ser discutidas. Vide “Consolidação”, “Opacidade em vidro fosco” e “Massa”.

OPACIDADE EM VIDRO FOSCO OU DESPOLIDO (PT)

A definição de opacidade em vidro fosco ou despolido corresponde ao aumento da densidade pulmonar (opacidade) em atenuação sem obscurecer as estruturas vasculares no seu interior.

Na radiografia de tórax apresenta-se como opacidade pulmonar mal definida, de baixa densidade, dentro da qual as margens dos vasos pulmonares podem

ser indistintas. A grande sobreposição de estruturas na radiografia pode levar à interpretação inadequada desse achado, devendo-se, portanto, evitar o uso desse termo. Na TC corresponde ao aumento da densidade do parênquima pulmonar com preservação dos contornos dos vasos e brônquios (Figura 13). Pode representar espessamento intersticial, preenchimento parcial dos espaços aéreos (devido a líquido, células e/ou fibrose), colapso parcial de alvéolos, aumento do volume sanguíneo capilar ou ainda uma combinação desses mecanismos.^(52,53)

A opacidade em vidro fosco é menos densa e deve ser distinguida da consolidação, na qual os vasos não são identificáveis no interior da área de pulmão comprometido (vide “Consolidação”). Quando a opacidade em vidro fosco é superposta por linhas intralobulares e septos interlobulares espessados, configura o padrão de pavimentação em mosaico ou *crazy paving* (vide “Pavimentação em mosaico”). Quando assume morfologia arredondada/nodular, pode ser chamada de nódulo subssólido, que inclui nódulos puramente em vidro fosco, ou seja, não sólidos (Figura 13), ou semissólidos, quando exibem componente com densidade de partes moles de permeio.

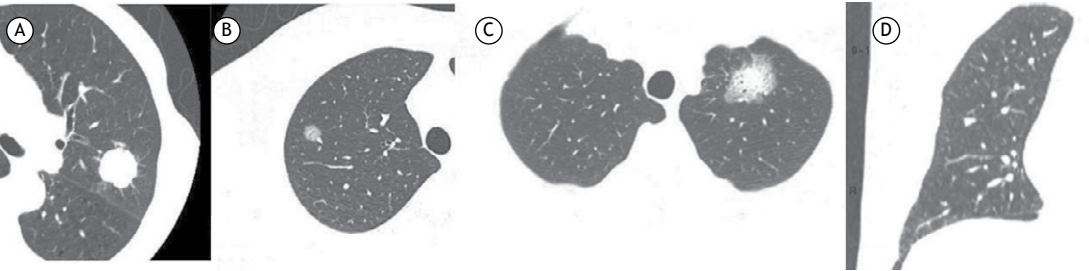


Figura 12. Imagens axiais de TC em janela de pulmão. Em A, nódulo sólido com contornos lobulados e espiculados no segmento apicoposterior do lobo superior do pulmão esquerdo. Em B, nódulo com atenuação pura em vidro fosco no segmento apical do lobo superior do pulmão direito. Em C, nódulo com atenuação mista (parcialmente sólido e parcialmente em vidro fosco) no lobo superior do pulmão esquerdo. Em D, nódulo perifissural e morfologia poligonal junto da cissura horizontal do pulmão direito (linfonodo pulmonar).

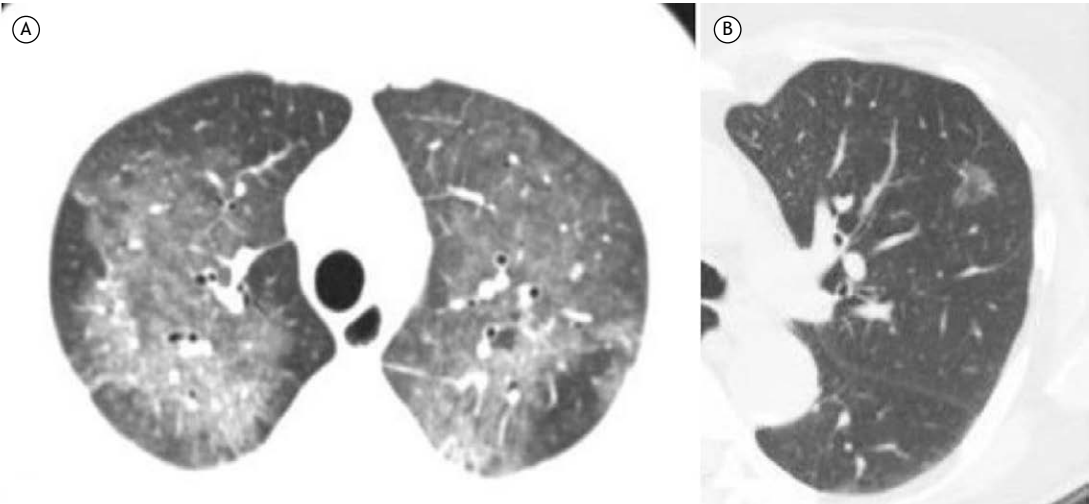


Figura 13. Imagens axiais de TC em janela de pulmão demonstrando opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões, de distribuição predominantemente central em paciente com edema pulmonar (A) e revelando um nódulo com atenuação em vidro fosco (subssólido) que foi diagnosticado como adenocarcinoma de crescimento lepidico (B).

Na RM a opacidade em vidro fosco apresenta-se com aumento de sinal nas imagens em T2, o que é comumente observado nos processos patológicos, e tem alta correlação com a TC.⁽¹⁾

OPACIDADE LINEAR

Na radiografia e TC, representa uma imagem linear fina e alongada de maior densidade em relação ao parênquima pulmonar (maior atenuação ao feixe de raios X), com etiologias diversas. Recomenda-se, sempre que possível, o uso de termos mais específicos como “bandas parenquimatosas”, “atelectasias lineares” ou “espessamento de septos interlobulares” (Figura S18).⁽²⁾

OPACIDADE PARENQUIMATOSA OU OPACIFICAÇÃO PARENQUIMATOSA

Na radiografia e TC esse tipo de opacidade representa qualquer área de maior atenuação ao feixe de raios X em relação ao parênquima pulmonar. O aumento da atenuação do parênquima pulmonar pode ou não obscurecer os contornos dos vasos e brônquios (Figura 14). O termo “consolidação” indica a perda da definição das margens dos vasos e brônquios (exceto pelos broncogramas aéreos) no interior da opacidade, enquanto o termo “opacidade em vidro fosco” indica um aumento menor da atenuação do parênquima,

que preserva os contornos das estruturas no seu interior.^(1,2,54,55)

OPACIDADE PENDENTE

Na radiografia e TC a opacidade pendente representa um aumento da densidade (maior atenuação ao feixe de raios X) do parênquima pulmonar nas regiões subpleurais posteriores (quando em decúbito dorsal) ou anteriores (quando em decúbito ventral), correspondendo a atelectasias relacionadas ao decúbito. Desaparece com a mudança de decúbito (Figura S18).^(1,2)

PAVIMENTAÇÃO EM MOSAICO

É um termo específico da TC que representa um padrão misto que associa o espessamento dos septos interlobulares com opacidade intralobular do espaço aéreo na forma de vidro fosco. Aparece em situações que envolvem o interstício e o espaço aéreo. Ocorre em várias patologias como proteinose alveolar, hemorragia alveolar, SDRA ou infecções, como por *Pneumocystis carinii* ou pelo recente SARS-CoV-2 (Figura S19).^(56,57)

PADRÃO DE ÁRVORE EM BROTAMENTO OU EM BOTÃO (PT)

O padrão de árvore em brotamento pode ser utilizado em radiografia, TC e RM e corresponde a opacidades/

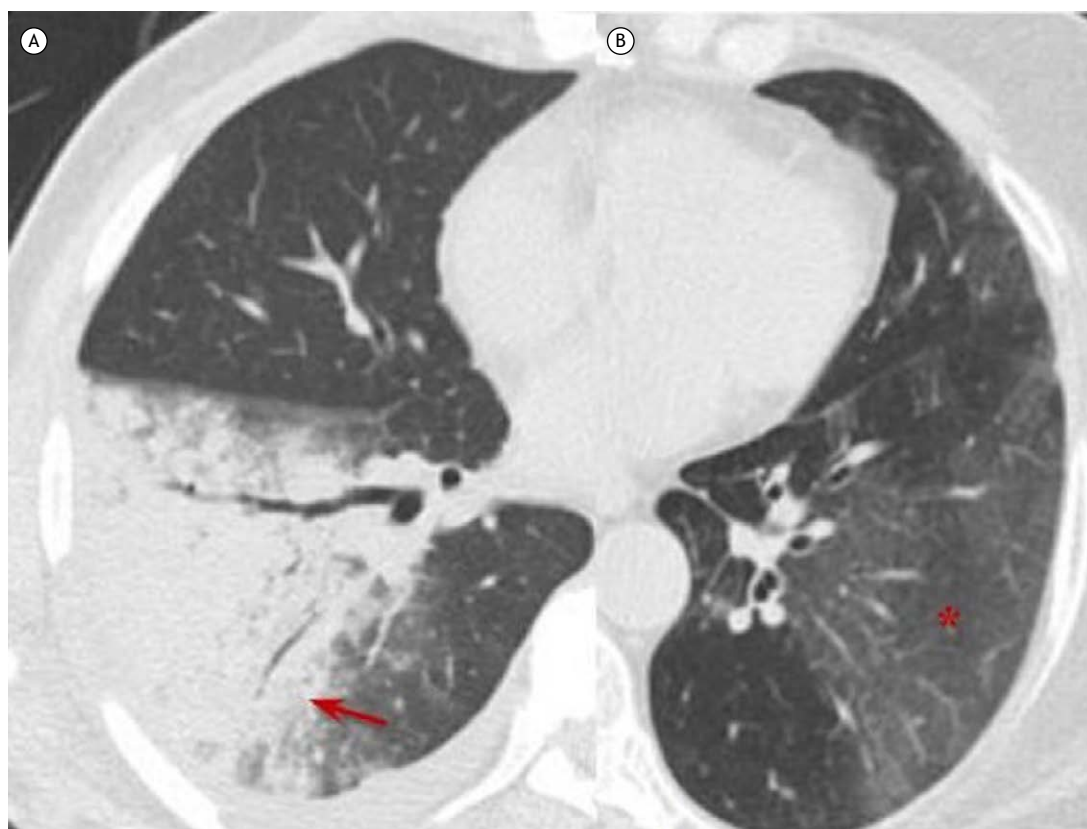


Figura 14. Imagens axiais de TC em janela de pulmão mostrando opacidades parenquimatosas que obliteram os contornos dos vasos e brônquios no lobo inferior direito (seta), indicando consolidação, sendo também visível broncograma aéreo nessa opacidade (A), e opacidades parenquimatosas que preservam os contornos dos vasos e brônquios no lobo inferior esquerdo (asterisco) indicando opacidades em vidro fosco (B).

nódulos ramificados centrolobulares, com pequenas nodularidades nas extremidades, assemelhando-se ao aspecto do brotamento de algumas árvores (Figura 15). Esse padrão decorre do preenchimento das estruturas centrolobulares ramificadas, seja o bronquíolo, seja a artéria centrolobular. Reflete um espectro alargado de alterações endo e perilobulares com inflamação e exsudação.^(1,58)

Na maior parte dos casos, esse padrão representa bronquíolos dilatados e preenchidos por material patológico, embora possa também estar relacionado com a infiltração do tecido conjuntivo peribroncovascular centrolobular ou, ocasionalmente, com a dilatação ou o preenchimento (por exemplo, metástases intravasculares) das artérias pulmonares centrolobulares.⁽⁵⁸⁾

PADRÃO MILIAR

O padrão miliar é um padrão de imagem descrito em radiografia, TC e RM. Ele é composto por nódulos < 3 mm (micronódulos) com distribuição difusa e aleatória e são uniformes entre si.⁽⁵⁹⁾ É frequentemente produto da disseminação hematogênica, como tuberculose e metástases (Figura S20).^(1,2,60)

PADRÃO DE PERFUSÃO EM MOSAICO

O padrão de perfusão em mosaico é descrito em TC e é caracterizado por áreas com diferentes atenuações intercaladas. Resulta da obliteração das pequenas vias aéreas ou de doença vascular oclusiva,

ambas ocasionando áreas de oligoemia (redução da atenuação) alternando com áreas de pulmão normal, ventilado e perfundido. No caso de doença obliterativa das pequenas vias aéreas, a TC em fase expiratória mostra acentuação dos focos parenquimatosos que se apresentam hipodensos (redução da atenuação) pelo componente de aprisionamento aéreo.^(1,2,61) O uso do termo "atenuação em mosaico" não é mais recomendado pois aumenta as chances de erros de interpretação com relação ao termo "perfusão em mosaico". O termo "opacidade em vidro fosco não homogênea" deve ser utilizado em substituição à atenuação em mosaico.

PADRÃO NODULAR

Padrão nodular refere-se à presença de múltiplas opacidades pulmonares arredondadas < 3 cm com densidade de partes moles e pode ser descrito em radiografias, TC e RM. Pequenos nódulos (ou micronódulos) são aqueles com diâmetro < 1 cm. Eles podem ser classificados quanto à distribuição pelo parênquima pulmonar em nódulos perilinfáticos, aleatórios ou centrolobulares. A distribuição centrolobular caracteriza-se pela presença de nódulos ocupando a porção central do lóbulo pulmonar secundário, a poucos milímetros da superfície pleural e das cissuras, sem, no entanto, tocá-las. Em geral, esse tipo de distribuição está associado a doenças bronquiolares ou arteriolas ou doenças da bainha conjuntiva peribroncovascular.⁽⁶⁰⁾ As principais doenças que se apresentam com o padrão nodular são a silicose, a

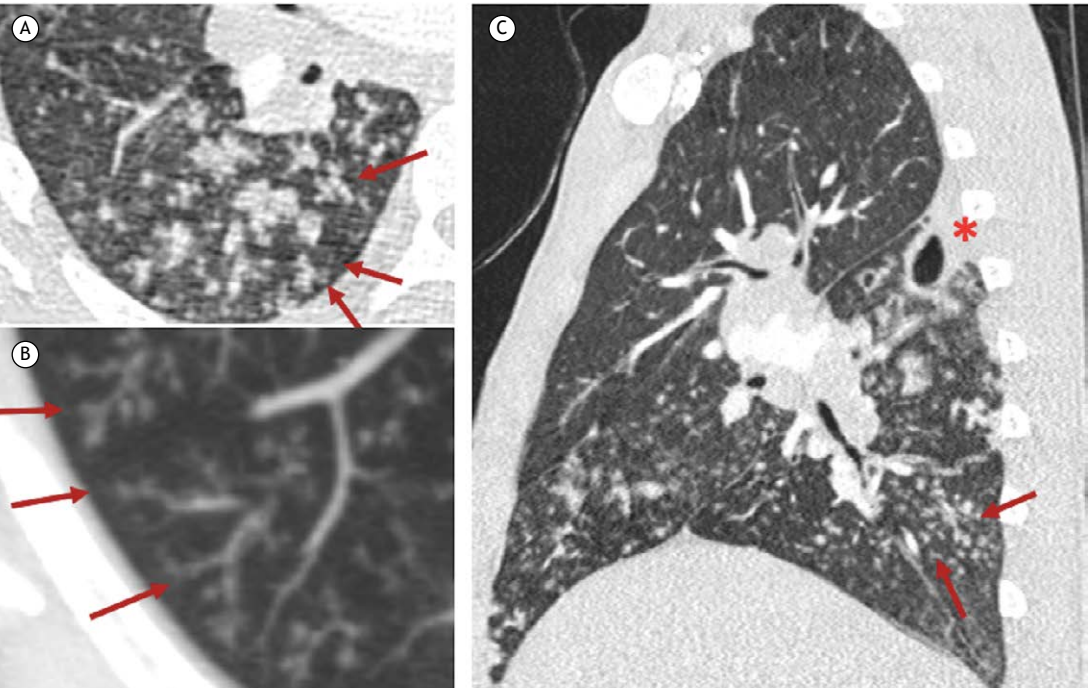


Figura 15. Imagens de TC em janela de pulmão de um paciente com tuberculose pulmonar. Em A, imagem no plano axial onde se observam várias opacidades centrolobulares com pequenos nódulos e imagens ramificadas (setas). Em B, em reconstrução em projeção de intensidade máxima, as imagens opacificadas correspondem ao preenchimento endobrônquico dos bronquíolos distais (setas). Em C, imagem no plano sagital indicando, além de nódulos centrolobulares e padrão de árvore em brotamento (setas), a presença de cavidade no segmento superior do lobo inferior direito, localização característica para a cavitação da tuberculose pulmonar (asterisco).

pneumonite por hipersensibilidade e algumas formas de bronquiolite. Na maioria dos casos os nódulos de pneumonite por hipersensibilidade e de bronquiolites têm atenuação em vidro fosco.^(61,62)

PADRÃO PERILOBULAR (OPACIDADES PERILOBULARES, ESPESSAMENTO PERILOBULAR)

O padrão perilobular representa o envolvimento da periferia do lóbulo pulmonar secundário (região perilobular) por substrato histopatológico variável.^(63,64) Na TC e RM demonstra opacidades lineares/curvilíneas contornando septos interlobulares, sendo maiores e menos definidas que esses, em geral determinando aparência poligonal ou em arcada (Figura S21).⁽⁶³⁻⁶⁶⁾ O diagnóstico diferencial inclui PO, sendo esse padrão observado com frequência variável (22-57%), representando acumulação de material inflamatório em organização na periferia do lóbulo pulmonar, associado ou não a espessamento septal.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ Na PO, o padrão perilobular é frequentemente associado a outros achados típicos, como consolidações, ao invés de ser um achado isolado.⁽⁶⁶⁾

PADRÃO RETICULAR

O padrão reticular representa o envolvimento dos interstícios pulmonares com substrato histopatológico variável. Na radiografia é caracterizado por imagens lineares, por vezes entrelaçadas, mais facilmente vistas na periferia dos campos pulmonares. Na TC e RM corresponde geralmente a espessamento septal que pode ser inter ou intralobular, mas por vezes pode decorrer de cistos cujas paredes se apresentam como linhas na radiografia (Figura S22). Frequentemente, embora não invariavelmente, está associado a doenças fibrosantes, quando também se observam sinais de perda volumétrica no parênquima pulmonar.^(1,67)

PSEUDOPLACA

A pseudoplaça é uma opacidade contígua à pleura visceral formada por pequenos nódulos coalescentes, simulando uma placa pleural. Essa entidade pode ser identificada em TC e RM e é encontrada mais frequentemente na sarcoidose, silicose e pneumoconiose dos mineiros de carvão.⁽¹⁾

PLACA PLEURAL

Representa patologicamente uma área alongada de tecido conjuntivo denso na superfície pleural que corresponde a espessamento focal visto na radiografia ou mais comumente na TC e RM (Figura S23).^(1,68-70) Pode corresponder a um achado incidental, porém quando múltiplas, faz-se necessário o diagnóstico diferencial entre a exposição ao asbesto e a sequela de empiema/tuberculose (geralmente unilateral e extensa). Por vezes podem se apresentar calcificadas, quando são mais facilmente detectadas na radiografia como imagens lineares verticais paralelas à parede torácica.

PNEUMATOCELE OU PNEUMATOCELO (PT)

Pneumatocele é um termo que pode ser identificado na radiografia, TC e RM e é definido como uma imagem cística arredondada de paredes finas (< 1 mm) e conteúdo gasoso, que muda de tamanho num curto espaço de tempo (Figura S24). Ela é decorrente de um mecanismo valvular obstrutivo da via aérea. Eventualmente pode apresentar conteúdo líquido interno. Geralmente resolvem de maneira espontânea. É mais frequentemente vista em crianças, associada a processos infecciosos, especialmente nas pneumonias por *Staphylococcus* sp. e em imunossuprimidos com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.⁽⁷¹⁾ Também pode ser vista em neonatos prematuros com desconforto respiratório.⁽⁷²⁾

PSEUDOCAVIDADE

É um termo utilizado em TC e caracterizado como uma lesão cistoide arredondada ou ovalada de baixo coeficiente de atenuação, geralmente < 1 cm de diâmetro, entremeada a nódulos ou massas pulmonares ou em uma área de consolidação. Em algumas ocasiões é de difícil diferenciação com cavidade pulmonar. Este achado pode ser decorrente de brônquios dilatados ou mesmo com calibre normal ou de uma área de enfisema no interior da lesão, ou ainda pode representar uma porção de parênquima pulmonar preservado (Figuras S25 e S26). A presença de pseudocavidade em nódulos está frequentemente associada a adenocarcinoma e pode ser vista em pneumonia com necrose nas consolidações (Figura S26).⁽⁷¹⁻⁷³⁾

PNEUMOMEDIASTINO

Pneumomediastino é um achado de imagem caracterizado pela presença de ar/gás no mediastino. O ar ou gás pode atingir os espaços mediastinais por aumento súbito da pressão intra-alveolar, com consequente ruptura de alvéolos e passagem de gás para o interstício peribroncovascular, que diseca até o hilo e entra no mediastino. A TC é o padrão ouro de diagnóstico, que também pode ser realizado por radiografia (Figura S27). A RM não é utilizada. A presença de pneumomediastino pode também advir da ruptura de víscera oca, como esôfago, traqueia, brônquios ou até mesmo pescoço ou cavidade abdominal. A associação com pneumotórax é frequente.⁽⁷⁴⁾

PNEUMOTÓRAX

Pneumotórax refere-se à presença de ar no espaço pleural. É habitualmente classificado em espontâneo, traumático, diagnóstico/iatrogênico ou de tensão, conforme a etiologia do mesmo. Pode ser identificado em radiografia, TC e RM (Figura S28). Quando de dimensões significativas (> 2 cm entre a superfície pleural e o contorno pulmonar), há indicação para a colocação de dreno pleural.^(1,2,74) Na maioria dos casos, o pneumotórax é causado por trauma como fratura dos arcos costais ou trauma torácico penetrante. O

pneumotórax hipertensivo é uma emergência médica, pois o ar na cavidade pleural encontra-se sob pressão, o que causa colapso vascular associado e redução do retorno venoso à aurícula esquerda. No caso do pneumotórax iatrogênico, esse frequentemente resulta de procedimentos torácicos como biopsia pulmonar, inserção de cateter venoso central ou cirurgia torácica.⁽⁷⁵⁾

SINAL DO ALVO

O sinal do alvo é caracterizado por uma opacidade periférica em anel em conjunto com uma opacidade central nodular em vidro fosco. O termo pode ser descrito em TC e RM. Este achado foi inicialmente descrito como associado à pneumonia por SARS-CoV-2 (Figura S29).⁽⁷⁶⁾ No entanto, referências recentes apontam para semelhante etiopatogênese entre o sinal do halo invertido e o sinal do alvo como sinal radiológico de PO.⁽⁷⁷⁾

SINAL DA ARCADEA (ESPESSAMENTO SEPTAL PERILOBULAR)

O sinal da arcada é caracterizado por uma opacidade linear de distribuição perilobular, com conformação de arco ou arcada, ao redor do lóbulo pulmonar secundário. Esse padrão, à semelhança dos sinais do alvo e do halo invertido, aponta para PO (Figura S30).^(77,78) O termo pode ser descrito em TC e RM.

SINAL DO ANEL DE SINETE

O sinal do anel de sinete é composto por uma opacidade em formato de anel, representando um brônquio dilatado no corte axial, e uma opacidade adjacente menor, representando a artéria pulmonar correspondente, o qual lembra um anel de sinete (ou anel de pérola). Esse sinal é descrito na TC para diagnóstico de bronquiectasia (Figura S31). O sinal de anel de sinete pode ser visto também em doenças caracterizadas por redução anormal do fluxo arterial pulmonar como interrupção proximal da artéria pulmonar ou tromboembolismo pulmonar crônico. Ocasionalmente, uma opacidade vascular pequena em contato com o brônquio é determinada por artéria brônquica ao invés da artéria pulmonar.⁽⁷⁹⁻⁸²⁾ Vide “Bronquiectasia”.

SINAL DO CRESCENTE AÉREO

O sinal do crescente aéreo é descrito em TC e é caracterizado por uma coleção de ar de tamanho variado e em forma de menisco ou de meia-lua localizada na periferia de um nódulo ou de massa com densidade de partes moles (Figura S32). É comum na descrição de achados radiográficos ou tomográficos de bola fúngica (aspergilose), em que se observa uma coleção de ar interposta entre a parede da cavidade pré-existente e a lesão intracavitária pendente. O sinal do crescente aéreo também já foi descrito em outras doenças, tais como aspergilose pulmonar angioinvasiva, abscesso

pulmonar, câncer de pulmão e outras infecções fúngicas.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

SINAL DO HALO

O sinal do halo é um achado tomográfico não específico, caracterizado pela presença de um halo de opacidade em vidro fosco circundando um nódulo ou, menos frequentemente, uma massa ou uma área de consolidação arredondada (Figura S33). Na maior parte dos casos, o halo em vidro fosco é causado por hemorragia perinodular.⁽⁴⁾ Por exemplo, na aspergilose angioinvasiva (AAI) o nódulo representa um enfarte pulmonar secundário à angioinvasão pelo fungo, e o halo resulta da hemorragia alveolar perinodular. Em outros processos infecciosos, o halo deve-se à infiltração inflamatória perilesional. Nos adenocarcinomas, o halo ocorre por proliferação das células tumorais ao longo dos septos alveolares, preservando a arquitetura pulmonar (crescimento lepidico).⁽¹⁾ O mesmo aspecto pode ser observado em algumas metástases de adenocarcinomas (principalmente originadas no tubo digestivo ou no pâncreas). Uma informação útil para a abordagem diagnóstica inicial é se o paciente é imunocompetente ou imunocomprometido. Em pacientes imunodeficientes, predominam as causas infecciosas, especialmente as doenças fúngicas invasivas, como AAI. Assim, na presença de neutropenia febril, especialmente em pacientes com doenças hematológicas malignas ou após transplante de medula óssea, a causa mais importante é AAI.⁽¹⁾ Nesses casos, o achado do sinal do halo é considerado uma evidência precoce de AAI mesmo antes da positivação dos testes sorológicos, permitindo, segundo alguns autores, o início da terapia antifúngica.

SINAL DO HALO INVERTIDO

O sinal do halo invertido (SHI) é definido como uma área arredondada de opacidade em vidro fosco circundada por um anel de consolidação.⁽¹⁾ O SHI foi inicialmente descrito como específico para PO. Publicações posteriores identificaram-no num amplo espectro de doenças infecciosas e não infecciosas.^(4,83-86) As causas infecciosas mais comuns são a tuberculose, a paracoccidiodomicose e as doenças fúngicas invasivas (aspergilose pulmonar invasiva e mucormicose).⁽⁸⁷⁾ Entre as causas não infecciosas, a mais comum é a PO, tanto na sua forma idiopática como na forma secundária. Outras causas importantes são o enfarto pulmonar e a sarcoidose (Figura S34).⁽¹⁾ Embora seja considerado um sinal pouco específico, a análise cuidadosa das características morfológicas do SHI pode estreitar o diagnóstico diferencial, ajudando o médico no diagnóstico definitivo. Dois aspectos de imagem devem ser considerados na tentativa de tornar o diagnóstico mais específico: a presença de nódulos compondo a parede e/ou o interior do halo (SHI nodular), assim como o aspecto reticulado no interior do halo (SHI reticulado). Deve ser lembrado que esses dois aspectos não são observados na PO, que

é a causa mais comum do SHI. Essas considerações são importantes porque o tratamento dessas condições é completamente diferente.

SINAL DO SEPTO NODULAR (SINAL EM CONTAS/SINAL EM ROSÁRIO/ESPESSAMENTO SEPTAL NODULAR)

Os septos interlobulares delimitam o lóbulo pulmonar secundário, sendo formados por tecido conjuntivo, veias pulmonares e vasos linfáticos. Os septos normais geralmente não são identificados nas imagens radiológicas, por vezes podendo ser vistos na TCAR em pequena quantidade, finos e na periferia pulmonar.⁽³³⁾ Edema, infiltrados inflamatórios, fibrose e disseminação neoplásica podem levar ao espessamento dos septos interlobulares, que pode ser liso, irregular ou nodular. O espessamento septal nodular está frequentemente relacionado a linfangite carcinomatosa ou sarcoidose, podendo também ser identificado em menor frequência em outras doenças linfoproliferativas, pneumoconioses e na amiloidose.⁽¹⁾ Na radiografia é difícil diferenciar se o espessamento é liso ou irregular/nodular, normalmente identificando-se padrão septal ou reticular de opacidades intersticiais. A TC e a RM permitem identificar o espessamento nodular do septo, que adquire o aspecto em contas ou em rosário. Na linfangite carcinomatosa, o sinal do septo nodular é mais frequentemente focal e unilateral, estando associado a adenopatia hilar/mediastinal unilateral e a outras alterações suspeitas em pacientes com história de malignidade (Figura S35). Na sarcoidose, o sinal é visto mais comumente de forma bilateral e simétrica, predominando em campos médios e superiores dos

pulmões associado a adenopatia hilar bilateral, assim como nas estações paratraqueais à direita. Tipicamente, a sarcoidose afeta mulheres negras com idade entre 20 e 40 anos.⁽⁸⁸⁾

TORACOLITO/TORACOLITÍASE

O toracolito corresponde a uma pequena estrutura/nódulo livre e móvel, com ou sem calcificação na cavidade pleural (Figura S36). A toracolitíase é uma condição benigna rara, caracterizada pela presença de um ou mais toracolitos na cavidade pleural. O achado radiológico mais característico é a mobilidade da pequena estrutura/nódulo, que pode ser demonstrada nos estudos de imagem sequenciais ou com alteração de posicionamento do paciente. A toracolitíase raramente é sintomática, sendo um achado incidental em radiografias e TC, e não requer nenhum tratamento específico, muito menos ressecção cirúrgica.⁽⁸⁹⁾

CONSIDERAÇÃO FINAL

Apesar de não definitivo, acreditamos que o presente artigo possa ajudar os radiologistas a tentar uma padronização dos relatórios, o que deve melhorar o entendimento dos mesmos e resultar em melhor assistência aos pacientes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

BH, CNA e ASSJ: concepção e planejamento do estudo e interpretação dos resultados. Todos os autores: redação ou revisão das versões preliminares e final e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):99-123. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000100016>
- Arakawa H, Webb WR, McCowin M, Katsou G, Lee KN, Seitz RF. Inhomogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology*. 1998;206(1):89-94. <https://doi.org/10.1148/radiology.206.1.9423656>
- Woodring JH, Reed JC. Types and mechanisms of pulmonary atelectasis. *J Thorac Imaging*. 1996;11(2):92-108. <https://doi.org/10.1097/00005382-199611000-00002>
- Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S167-S184. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc10s167
- Hillerdal G. Rounded atelectasis. Clinical experience with 74 patients. *Chest*. 1989;95(4):836-841. <https://doi.org/10.1378/chest.95.4.836>
- Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergeant G, De Vuyst P. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1021-1027. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11051021>
- Roberts CM, Citron KM, Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology*. 1987;165(1):123-128. <https://doi.org/10.1148/radiology.165.1.3628758>
- Occelli A, Soize S, Ranc C, Giovannini-Chami L, Bailly C, Leloutre B, et al. Bronchocele density in cystic fibrosis as an indicator of allergic broncho-pulmonary aspergillosis: A preliminary study. *Eur J Radiol*. 2017;93:195-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.047>
- Choi JA, Kim JH, Hong KT, Kim HS, Oh YW, Kang EY. CT bronchus sign in malignant solitary pulmonary lesions: value in the prediction of cell type. *Eur Radiol*. 2000;10(8):1304-1309. <https://doi.org/10.1007/s003300000315>
- Alshabani K, Ghosh S, Arrossi AV, Mehta AC. Broncholithiasis: A Review. *Chest*. 2019;156(3):445-455. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.012>
- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1383-1393. <https://doi.org/10.1056/NEJMr012519>
- Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL. Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):W158-W171. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3053>
- Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009;251(1):271-279. <https://doi.org/10.1148/radiol.2511080917>
- Souza Jr AS, Araujo Neto C, Jasinovodolinsky D, Marchiori E, Kavakama J, Irion KL, et al. Terminologia para a Descrição de Tomografia Computadorizada do Tórax. *Radiol Bras*. 2002;35(2):125-128. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842002000200016>
- Funari MBG. Tomografia Computadorizada do Tórax Normal. In: Funari MBG. Diagnóstico por Imagem das Doenças Torácicas. São Paulo: Guanabara Koogan; 2012. p. 87-106.
- Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse

- cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6):1305-1311. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4420>
18. Raoof S, Bondalapati P, Vidyula R, Ryu JH, Gupta N, Raoof S, et al. Cystic Lung Diseases: Algorithmic Approach. *Chest*. 2016;150(4):945-965. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.026>
19. Thurlbeck WN. Chronic airflow obstruction in lung disease. In: Bennington JL. Editor. *Major Problems in Pathology*, vol. 5. Philadelphia: Saunders; 1976. p. 221-302.
20. Stern EJ, Webb WR, Weinacker A, Müller NL. Idiopathic giant bullous emphysema (vanishing lung syndrome): imaging findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(2):279-282. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.2.8310909>
21. Irion KL, Hochhegger B, Marchiori E, Porto Nda S, Baldisserotto Sde V, Santana PR. Chest X-ray and computed tomography in the evaluation of pulmonary emphysema [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):720-732. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000600017>
22. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Khouri NF, Fishman EK, Wheeler PS, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(4):935-940. <https://doi.org/10.1164/ajrcrm/136.4.935>
23. Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Murakami Y, et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(2):193-204. <https://doi.org/10.2147/COPD.S2639>
24. Sherren PB, Jovaisa T. Pulmonary interstitial emphysema presenting in a woman on the intensive care unit: case report and review of literature. *J Med Case Rep*. 2011;5:236. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-236>
25. Kemper AC, Steinberg KP, Stern EJ. Pulmonary interstitial emphysema: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(6):1642. <https://doi.org/10.2214/ajr.172.6.10350307>
26. Donnelly LF, Lucaya J, Ozelame V, Frush DP, Strouse PJ, Sumner TE, et al. CT findings and temporal course of persistent pulmonary interstitial emphysema in neonates: a multiinstitutional study. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(4):1129-1133. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.4.1801129>
27. Pipavath SN, Schmidt RA, Takasugi JE, Godwin JD. Chronic obstructive pulmonary disease: radiology-pathology correlation. *J Thorac Imaging*. 2009;24(3):171-180. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181b32676>
28. Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier AA. CT of pulmonary emphysema—current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol*. 2009;19(3):537-551. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1186-4>
29. Araki T, Nishino M, Zazueta OE, Gao W, Dupuis J, Okajima Y, et al. Paraseptal emphysema: Prevalence and distribution on CT and association with interstitial lung abnormalities. *Eur J Radiol*. 2015;84(7):1413-1418. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.010>
30. Brauner M, Brillet P. Pathophysiological approach to infiltrative lung diseases on CT [Article in French]. *J Radiol*. 2009;90(11 Pt 2):1841-1853. [https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(09\)73287-1](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(09)73287-1)
31. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(1):182-185.
32. Webb WR, Muller NL, Naidich DP, editors. *High-resolution CT of the lung*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
33. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(3):509-517. <https://doi.org/10.2214/ajr.143.3.509>
34. Patterson HS, Sponaugle DN. Is infiltrate a useful term in the interpretation of chest radiographs? Physician survey results. *Radiology*. 2005;235(1):5-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2351020759>
35. Naidich DP, Webb WR, Müller N, Vlahos I, Krinski GA, editors. *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 683.
36. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Airways diseases. In: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-resolution CT of the lung*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 585-602.
37. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image—the 2004 Fleischner lecture. *Radiology*. 2006;239(2):322-338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2392041968>
38. Webb RW, Müller NL, Naidich DP. Illustrated glossary of high-resolution computed tomography terms. In: Webb WR, Muller NL, Naidich DP, editors. *High-resolution CT of the lung*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 660-677.
39. 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>
40. Giménez A, Franquet T, Prats R, Estrada P, Villalba J, Bagué S. Unusual primary lung tumors: a radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2002;22(3):601-619. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.3.g02ma25601>
41. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, Godoy MC, de Groot PM, Truong MT, et al. ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. *Radiographics*. 2017;37(2):413-436. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160095>
42. Ameen M, Arenas R. Developments in the management of mycetomas. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(1):1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03028.x>
43. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. Mycetoma. *Clin Dermatol*. 2007;25(2):195-202. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.05.011>
44. Abd El-Bagi ME, Fahal AH. Mycetoma revisited. Incidence of various radiographic signs. *Saudi Med J*. 2009;30(4):529-533.
45. Muñoz-Hernández B, Noyola MC, Palma-Cortés G, Rosete DP, Galván MA, Manjarrez ME. Actinomycetoma in arm disseminated to lung with grains of *Nocardia brasiliensis* with peripheral filaments. *Mycopathologia*. 2009;168(1):37-40. <https://doi.org/10.1007/s11046-009-9189-5>
46. Lacaz CS. Geographic distribution of mycetoma in Brazil [Article in Portuguese]. *An Bras Dermatol*. 1981;56(3):167-172.
47. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2017;285(2):584-600. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162894>
48. American College of Radiology (ACR) [homepage on the Internet. Reston, VA: ACR. Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS). Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>
49. Martin KW, Sagel SS, Siegel BA. Mosaic oligemia simulating pulmonary infiltrates on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(4):670-673. <https://doi.org/10.2214/ajr.147.4.670>
50. Ameli-Renani S, Rahman F, Nair A, Ramsay L, Bacon JL, Weller A, et al. Dual-energy CT for imaging of pulmonary hypertension: challenges and opportunities. *Radiographics*. 2014; 34 (7): 1769-90. <https://doi.org/10.1148/rg.347130085>
51. Lu GM, Wu SY, Yeh BM, Zhang LJ. Dual-energy CT for imaging of pulmonary hypertension: challenges and opportunities. *Radiographics*. 2014;34(7):1769-1790. <https://doi.org/10.1148/rg.347130085>
52. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Wattinne L, Gosselin B. Computed tomography assessment of ground-glass opacity: semiology and significance. *J Thorac Imaging*. 1993;8(4):249-264. <https://doi.org/10.1097/00005382-199323000-00001>
53. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189(3):693-698. <https://doi.org/10.1148/radiology.189.3.8234692>
54. Barreto MM, Rafful PP, Rodrigues RS, Zanetti G, Hochhegger B, Souza AS Jr, et al. Correlation between computed tomographic and magnetic resonance imaging findings of parenchymal lung diseases. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):e492-e501. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.037>
55. Leung AN, Miller RR, Müller NL. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1993;188(1):209-214. <https://doi.org/10.1148/radiology.188.1.8511299>
56. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2003;23(6):1509-1519. <https://doi.org/10.1148/rg.236035101>
57. El Homsy M, Chung M, Bernheim A, Jacobi A, King MJ, Lewis S, et al. Review of chest CT manifestations of COVID-19 infection. *Eur J Radiol Open*. 2020;7:100239. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100239>
58. Franquet T, Giménez A, Prats R, Rodríguez-Arias JM, Rodríguez C.

- Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(4):897-899. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.4.1790897>
59. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Tree-in-bud pattern. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):407. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000303>
 60. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Small interstitial nodules. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):250. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000059>
 61. Almeida Junior JG, Marchiori E, Escuissato DL, Souza Jr AS, Gasparetto L, Nobre LF, et al. Pneumonite por hipersensibilidade (alveolite alérgica extrínseca): achados na tomografia computadorizada de alta resolução. *Rev Imagem.* 2003;25(4):231-237.
 62. Marchiori E, Ferreira A, Saez F, Gabetto JM, Souza Jr AS, Escuissato DL, et al. Conglomerated masses of silicosis in sandblasters: high-resolution CT findings. *Eur J Radiol.* 2006;59(1):56-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.01.015>
 63. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: peribubular pattern at thin-section CT. *Radiology.* 2004;232(3):757-761. <https://doi.org/10.1148/radiol.2323031059>
 64. Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, Nakamura H, Itoh H, Nagareda T. Peribubular pulmonary opacities: high-resolution CT findings and pathologic correlation. *J Thorac Imaging.* 1999;14(3):172-177. <https://doi.org/10.1097/00005382-199907000-00003>
 65. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM, Rodrigues RS, Araújo-Neto CA, Silva JL, et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):231-237. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004544>
 66. Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP, Butt YM, Glazer C, Kershaw C, et al. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Hum Pathol.* 2018;71:30-40. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.028>
 67. Marten K. Reticular pattern in thin-section CT: from morphology to differential diagnosis [Article in German]. *Radiologe.* 2009;49(9):873-882. <https://doi.org/10.1007/s00117-009-1829-8>
 68. Lynch DA, Gamsu G, Aberle DR. Conventional and high resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. *Radiographics.* 1989;9(3):523-551. <https://doi.org/10.1148/radiographics.9.3.2727359>
 69. Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, Radecki PD, Lev-Toaff AS, Caroline DF. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150(2):269-275. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.2.269>
 70. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology.* 1988;166(3):729-734. <https://doi.org/10.1148/radiology.166.3.3340770>
 71. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Chung SY, Seo JS, Kim YJ, et al. Differential CT features of infectious pneumonia versus bronchioloalveolar carcinoma (BAC) mimicking pneumonia. *Eur Radiol.* 2006;16(8):1763-1768. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0101-5>
 72. Tailor TD, Schmidt RA, Eaton KD, Wood DE, Pipavath SN. The Pseudocavitation Sign of Lung Adenocarcinoma: A Distinguishing Feature and Imaging Biomarker of Lepidic Growth. *J Thorac Imaging.* 2015;30(5):308-313. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000168>
 73. Penha D, Pinto E, Taborda-Barata L, Irion K, Marchiori E. Lung cancer associated with cystic airspaces: a new radiological presentation of lung cancer. *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20200156. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200156>
 74. O'Connor AR, Morgan WE. Radiological review of pneumothorax. *BMJ.* 2005;330(7506):1493-1497. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7506.1493>
 75. Sakai M, Hiya T, Kuno H, Mori K, Saida T, Ishiguro T, et al. Thoracic abnormal air collections in patients in the intensive care unit: radiograph findings correlated with CT. *Insights Imaging.* 2020;11(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-0838-z>
 76. Müller CIS, Müller NL. Chest CT target sign in a couple with COVID-19 pneumonia. *Radiol Bras.* 2020;53(4):252-254. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0089>
 77. Marchiori E, Penha D, Nobre LF, Hochhegger B, Zanetti G. Differences and Similarities between the Double Halo Sign, the Chest CT Target Sign and the Reversed Halo Sign in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2021;22(4):672-676. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1150>
 78. Chiarenza A, Esposto Ultimo L, Falsaperla D, Travalì M, Foti PV, Torrisi SE, et al. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: a practical guide for radiologists and non-radiologists. *Insights Imaging.* 2019;10(1):114. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0789-4>
 79. Ouellette H. The signet ring sign. *Radiology.* 1999;212(1):67-68. <https://doi.org/10.1148/radiology.212.1.99j12067>
 80. Ryu JH, Swensen SJ. Cystic and cavitary lung diseases: focal and diffuse. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(6):744-752. <https://doi.org/10.4065/78.6.744>
 81. McGuinness G, Naidich DP, Leitman BS, McCauley DI. Bronchiectasis: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(2):253-259. <https://doi.org/10.2214/ajr.160.2.8424327>
 82. Ryu DS, Spinn PW, Trotman-Dickenson B, Hunsaker A, Jung SM, Park MS, et al. HRCT findings of proximal interruption of the right pulmonary artery. *J Thorac Imaging.* 2004;19(3):171-175. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000130598.86945.b9>
 83. Abramson S. The air crescent sign. *Radiology.* 2001;218(1):230-232. <https://doi.org/10.1148/radiology.218.1.r01ja19230>
 84. Marshall GB, Farnquist BA, MacGregor JH, Burrows PW. Signs in thoracic imaging. *J Thorac Imaging.* 2006;21(1):76-90. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000189192.70442.7a>
 85. Wang LF, Chu H, Chen YM, Perng RP. Adenocarcinoma of the lung presenting as a mycetoma with an air crescent sign. *Chest.* 2007;131(4):1239-1242. <https://doi.org/10.1378/chest.06.1551>
 86. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B. Reversed halo sign. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):564. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000235>
 87. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Reversed halo sign in invasive fungal infections. *J Bras Pneumol.* 2016;42(3):232. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000119>
 88. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Bhalla S. Sarcoidosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2018;38(4):1180-1200. <https://doi.org/10.1148/rq.2018170157>
 89. Escuissato DL, Zanetti G, Marchiori E. A mobile calcified nodule in the pleural cavity: thoracolithiasis. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20190113. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190113>



Impacto da exposição à fumaça da queima de biomassa na Floresta Amazônica na saúde humana

Marilyn Urrutia-Pereira^{1,2,3}, Luciana Varanda Rizzo⁴,
Herberto José Chong-Neto^{5,6,7,8}, Dirceu Solé^{3,9,10,11}

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana (RS) Brasil.
2. Departamento Científico de Toxicologia e Saúde Ambiental, Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento Científico de Contaminação, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología, Asunción, Paraguay.
4. Departamento de Ciências Ambientais, Universidade Federal de São Paulo, Diadema (SP) Brasil.
5. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
6. Diretoria de Educação à Distância, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, São Paulo (SP) Brasil.
7. Departamento Científico de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo (SP) Brasil.
8. Departamento Científico de Conjuntivitis, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología, Asunción, Paraguay.
9. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.
10. Departamentos Científicos, Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo (SP) Brasil.
11. Diretoria de Pesquisas, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 27 maio 2021.

Aprovado: 12 agosto 2021.

RESUMO

Este estudo de revisão teve como objetivo determinar a relação entre a exposição à fumaça da queima de biomassa na Floresta Amazônica e suas implicações para a saúde humana nessa região do Brasil. Foi realizada uma revisão não sistemática por meio de buscas nas bases de dados PubMed, Google Scholar, SciELO e EMBASE de artigos publicados entre 2005 e 2021, em português ou inglês, utilizando os termos de busca "biomass burning" OU "Amazon" OU "burned" E "human health". A revisão mostrou que os efeitos negativos para a saúde resultantes da exposição à fumaça da queima de biomassa na Amazônia foram pouco estudados na região. Há uma necessidade urgente de identificar intervenções efetivas de saúde pública que possam ajudar a melhorar o comportamento das populações vulneráveis expostas à fumaça da queima de biomassa, reduzindo a morbimortalidade relacionada a essa exposição.

Descritores: Incêndios; Poluição do ar; Floresta úmida; Brasil.

INTRODUÇÃO

A Amazônia é a maior floresta tropical do mundo, cobrindo uma área de 5,5 milhões de km², a maior parte dela (60%) localizada no Brasil. Representa metade da área de floresta tropical remanescente e possui a maior biodiversidade do mundo. Cerca de 27 milhões de pessoas vivem na área denominada "Amazônia Legal" no Brasil (Figura 1), a qual inclui nove estados brasileiros.^(1,2)

A Floresta Amazônica tem duas estações distintas. Na estação chuvosa, que normalmente ocorre entre dezembro e março, são observados altos níveis de precipitação (> 250 mm/mês). Na estação seca, que ocorre entre maio e setembro, também chove, mas a precipitação é menor (20-70 mm/mês).⁽³⁾ Os incêndios florestais predominam durante a estação seca,⁽⁴⁾ com um aumento de dez vezes nas concentrações de poluentes atmosféricos,⁽⁵⁾ tendo impacto na saúde humana.⁽⁶⁾

Este estudo de revisão teve como objetivo determinar a relação entre a exposição à fumaça da queima de biomassa na Floresta Amazônica e suas implicações para a saúde humana nessa região do Brasil.

FONTE DOS DADOS

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura por meio de buscas nos bancos de dados PubMed, Google Scholar, SciELO e EMBASE por artigos publicados entre 2005 e 2021, em português ou inglês, utilizando os termos de busca "biomass burning" OU "Amazon" OU "burned" E "human health". A pesquisa bibliográfica foi realizada entre novembro de 2020 e maio de 2021. Inicialmente, foram encontrados 126 artigos científicos, dos quais 72 efetivamente contemplavam o tema da fumaça de incêndios na Amazônia brasileira e suas repercussões na saúde humana. Além disso, foi consultado o banco de dados do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia.⁽⁷⁾

QUEIMADAS OU INCÊNDIOS FLORESTAIS?

O fogo na Amazônia pode ser classificado em três tipos principais.^(8,9) O primeiro tipo é o fogo de desmatamento, que inclui o corte raso da floresta que é deixada para secar e a subsequente queima das árvores cortadas como forma de preparar o solo para a agricultura e a pecuária.⁽⁸⁾ O segundo tipo de fogo está associado à

Endereço para correspondência:

Marilyn Urrutia-Pereira. Rua 15 de novembro, 1402/15, CEP 97501-570, Uruguaiana, RS, Brasil.

Tel.: 55 55 3411-4822. E-mail: urrutiamarilyn@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

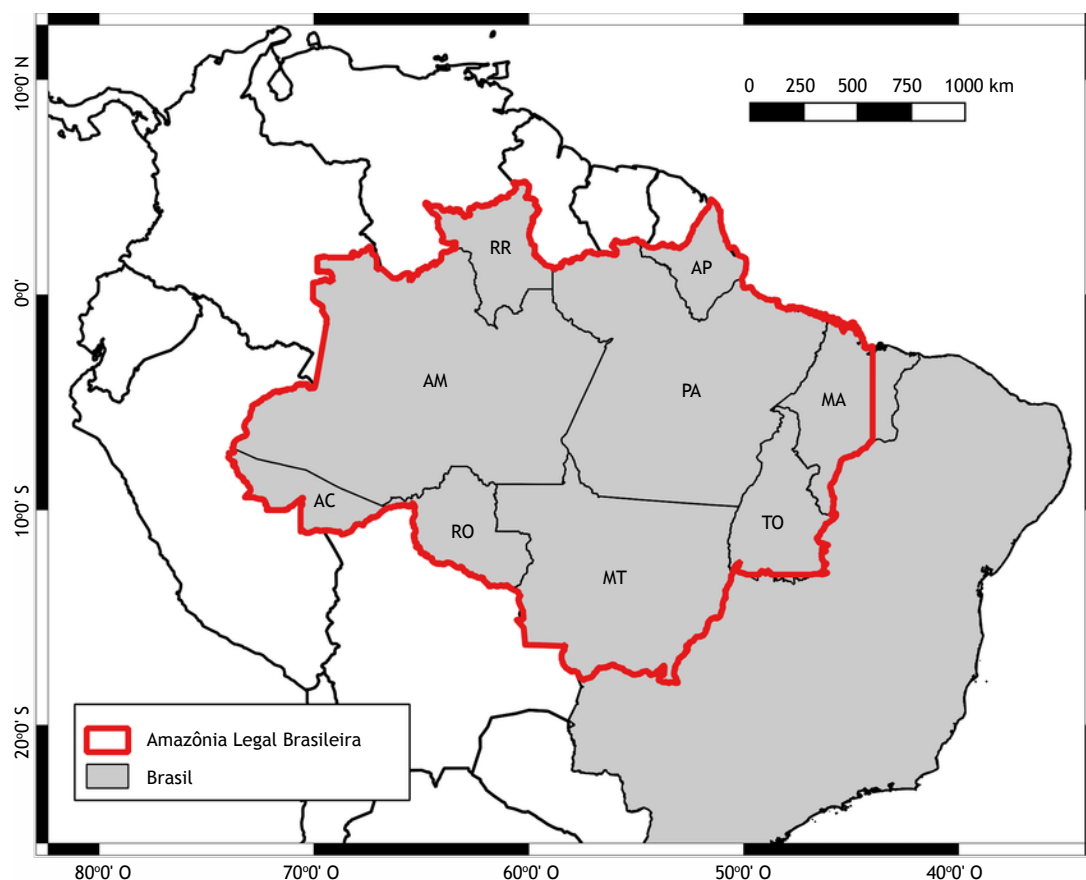


Figura 1. Limites da Amazônia Legal Brasileira, incluindo nove estados federativos. AC: Acre; AM: Amazonas; AP: Amapá; MA: Maranhão; MT: Mato Grosso; PA: Pará; RO: Rondônia; RR: Roraima; e TO: Tocantins. Modificado de Müller-Hansen et al.⁽¹⁾

manutenção das áreas previamente desmatadas e visa eliminar as árvores cortadas e ervas daninhas para as atividades agrícolas e pecuárias. Esse tipo de fogo pode secar a floresta circundante e aumentar a vulnerabilidade ao fogo nos anos subsequentes. Nem todo fogo em áreas previamente desmatadas é intencional, e algumas queimadas se expandem além dos limites pretendidos.⁽⁸⁾ O terceiro tipo de fogo é chamado de incêndios florestais, que consomem a floresta em pé, seja pela primeira vez, com as chamas limitando-se principalmente ao sub-bosque, ou como eventos repetidos, resultando em fogo mais intenso.⁽⁸⁾

O desmatamento, a manutenção de áreas desmatadas e os incêndios florestais são responsáveis por 8%, 39% e 53% dos focos de fogo,⁽⁹⁾ respectivamente, com impactos sociais e ambientais distintos.⁽⁸⁾ No entanto, todos esses eventos resultam em emissões significativas de poluentes na atmosfera. Na Amazônia, os diferentes tipos de fogo são de origem antrópica, pois raramente ocorre fogo natural⁽⁹⁾ dado o alto teor de umidade do solo e da vegetação.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Secas intensas ocorreram em 2005, 2007 e 2010, o que aumentou o número de incêndios causados pelo homem. Por isso, o fogo na Amazônia tornou-se um problema ambiental persistente, parcialmente ligado à crescente incidência de desmatamento que não deve ser subestimada, mas sim considerada na implementação

de medidas de proteção à Floresta Amazônica.^(9,15) No entanto, um estudo recente relatou redução nas taxas de desmatamento entre 2004 e 2012, com diminuição de 30% nas concentrações de material particulado (MP) durante a estação seca, evitando até 1.700 mortes prematuras por ano e demonstrando os benefícios diretos da manutenção das áreas florestais.^(11,16)

Até o momento, estimativas independentes indicam que 15-20% da cobertura florestal natural da Amazônia Legal foi desmatada.^(2,10,17-19) O último relatório do Sistema de Estimativas de Emissões de Gases de Efeito Estufa de 2019⁽¹⁷⁾ indicou que o desmatamento, especialmente na Amazônia, aumenta as emissões de poluentes. Nas últimas cinco décadas, a quantidade de gases de efeito estufa lançada na atmosfera pelo setor de mudança do uso do solo aumentou para 23% e representa 44% do total de emissões no Brasil.⁽¹⁸⁾

Se a área desmatada continuar a aumentar, existe a possibilidade de chegarmos a um ponto de inflexão em que o ecossistema não terá resiliência para se recuperar, sendo gradualmente transformado em uma paisagem de savana tropical degradada.⁽¹⁵⁾ Estima-se que as sinergias entre o desmatamento e as mudanças climáticas tornem as florestas mais quentes e secas e, portanto, mais propensas a sustentar incêndios descontrolados^(8,19) com impactos na saúde humana.^(3,20) As projeções climáticas regionais sugerem que os

regimes de fogo na Amazônia irão se intensificar, afetando a qualidade do ar externo e interno em comunidades rurais e urbanas.^(13,15,20,21)

EMISSÕES DE INCÊNDIOS E QUALIDADE DO AR

As emissões dos incêndios florestais são física e quimicamente complexas; a formação de fumaça, o intemperismo físico e químico e o transporte atmosférico são influenciados por vários fatores como tipo de combustível, tipo de incêndio, características da paisagem, taxa de consumo de combustível e condições climáticas.^(22,23) As principais emissões primárias que agravam a qualidade do ar e continuam sendo uma preocupação de saúde pública incluem MP, monóxido de carbono, óxido de nitrogênio, benzeno — que é um composto orgânico volátil (COV) primário — e traços de metais. A qualidade do ar é afetada ainda pela formação de poluentes secundários como ozônio, COV secundários (como acetona) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP). No entanto, esses produtos secundários são ainda mais difíceis de prever em virtude dos vários fatores envolvidos.⁽²⁴⁻²⁷⁾

A região Norte do Brasil não possui redes de monitoramento contínuo da qualidade do ar,⁽²⁸⁾ exceto por uma iniciativa pioneira estabelecida pela Universidade Federal do Acre, que passou a monitorar MP com diâmetro médio < 2,5 µm (MP_{2,5}) em 22 cidades do estado do Acre em 2019.⁽²⁹⁾ Os resultados mostraram que, durante a estação seca, a concentração média de MP_{2,5} nos 22 municípios ficou em torno de 40 µg/m³, muitas vezes ultrapassando o limite recomendado pela OMS (média em 24 h de 25 µg/m³).^(5,29,30)

A composição química do MP_{2,5} dos incêndios florestais na Amazônia mostra uma predominância de compostos orgânicos (cerca de 80%), contendo 10-15% de partículas de fumaça conhecidas como carbono negro. Os compostos inorgânicos correspondem a 10-20% do MP_{2,5}, sendo os sulfatos os mais abundantes.⁽³⁰⁾

Os níveis de HAP e COV presentes na fumaça de incêndios na Amazônia podem ser relativamente altos e incluir substâncias potencialmente cancerígenas, como pireno (equivalente de benzo[a]pireno), formaldeído e benzeno.⁽³¹⁾ A exposição recorrente às emissões de fumaça pode aumentar o risco de câncer na população exposta.⁽²³⁾ Um estudo realizado no estado de Rondônia mostrou que o risco de câncer de pulmão por exposição em longo prazo a equivalentes de benzo[a]pireno presentes nas emissões de fumaça de incêndios era duas vezes maior do que o recomendado pela OMS.⁽³²⁾

Algumas partículas podem permanecer na atmosfera por dias a semanas e percorrer longas distâncias, às vezes centenas de quilômetros,^(23,24) afetando a concentração de poluentes em regiões distantes da fonte. Como exemplos, podemos citar a presença de partículas provenientes dos incêndios florestais australianos na cidade de Porto Alegre no início de 2020⁽³³⁾ e a presença de partículas provenientes da Bacia Amazônica e da Bolívia na cidade de São Paulo em

agosto de 2019,⁽³⁴⁾ bem como a presença de partículas na neve e geleiras andinas mostrada em imagens de satélite, levantando a hipótese de que parte do carbono negro encontrado naquela região possivelmente tenha origem em incêndios na Amazônia.⁽³⁵⁾

POLUIÇÃO DO AR E EFEITOS NA SAÚDE

Três mecanismos principais explicam os efeitos bioquímicos, fisiológicos e clínicos da exposição a partículas de poluição do ar.⁽²⁷⁾ Em primeiro lugar, as partículas inaladas podem reagir com os receptores neurais pulmonares e ativar o reflexo que está envolvido na comunicação química e elétrica entre o pulmão e o sistema nervoso. Os sinais de retorno do cérebro que viajam pelo sistema nervoso autônomo podem desencadear aumento dos níveis de pressão arterial e alterações do ritmo cardíaco.⁽²⁵⁾ Em segundo lugar, os poluentes atmosféricos interagem com as membranas alvéolo-capilares e geram reações de estresse oxidativo, bem como respostas inflamatórias locais e sistêmicas.⁽³⁶⁾ Essas respostas induzem oxidação e distúrbios lipídicos do sangue, ativação de plaquetas e alterações pró-trombóticas em proteínas, afetando as funções dos vasos sanguíneos e aumentando a coagulação sanguínea.⁽²⁵⁾ Em terceiro lugar, o MP_{0,1} ultrafino (diâmetro médio < 0,1 µm) pode ser translocado através da membrana alveolar e agir sistemicamente, à distância do pulmão.⁽³¹⁾

As respostas bioquímicas e fisiológicas contribuem para uma série de alterações funcionais, incluindo disfunção endotelial e ativação e formação de lesões. As alterações locais nos pulmões aumentam as respostas pulmonares que podem afetar a função das vias aéreas e diminuir a resistência a vírus e bactérias, aumentando o risco de infecções.^(24,37)

FUMAÇA DE INCÊNDIOS FLORESTAIS E EFEITOS NA SAÚDE

A emissão e o transporte atmosférico da fumaça de incêndios florestais são um crescente e dispendioso problema de saúde pública global que afeta principalmente comunidades vulneráveis e pessoas mais sensíveis, como crianças (bebês e crianças pequenas), gestantes, fetos, pessoas de meia-idade, idosos (> 65 anos de idade), pessoas com doenças pulmonares e/ou cardíacas, fumantes (ativos e passivos), trabalhadores propensos a doenças ocupacionais e populações socialmente vulneráveis.⁽³⁸⁻⁴²⁾

As características físicas e químicas dos poluentes atmosféricos, sejam de áreas urbanas ou emissões de incêndios florestais, são dinâmicas, variando no tempo e no espaço; portanto, a avaliação de seus impactos permanece um desafio. Além disso, os esforços atuais para estudar os efeitos da fumaça de incêndios florestais são limitados em virtude da falta de medições da qualidade do ar na região Norte do Brasil.⁽²⁸⁾ A Tabela 1 lista alguns dos estudos mais relevantes sobre os efeitos da fumaça dos incêndios florestais na Amazônia na saúde humana no Brasil.

Tabela 1. Principais estudos avaliando os efeitos da fumaça de incêndios na saúde humana na Amazônia brasileira.

Estudo	Ano	Cidade ou região	Poluentes considerados	Grupo populacional	Desfecho estudado	Tipo de estudo
Mascarenhas et al. ⁽⁴⁷⁾	2008	Rio Branco, AC	MP _{2,5}	Várias faixas etárias	Visitas ao PS relacionadas a doenças respiratórias	Estudo ecológico de séries temporais
Carmo et al. ⁽³⁷⁾	2010	Alta Floresta, MT	MP _{2,5}	Várias faixas etárias	Consultas ambulatoriais por doenças respiratórias	Estudo epidemiológico
Ignotti et al. ⁽⁴⁸⁾	2010	Tangará da Serra e Alta Floresta, MT	MP _{2,5}	Crianças e idosos	Hospitalizações por doenças respiratórias	Estudo ecológico de séries temporais
Prass et al. ⁽⁵⁰⁾	2012	Porto Velho, RO	Número de incêndios	Crianças e gestantes	Baixo peso ao nascer	Estudo retrospectivo de coorte
Carmo et al. ⁽⁴²⁾	2013	Rio Branco, AC	MP _{2,5}	Crianças	Hospitalizações por doenças respiratórias	Estudo ecológico de séries temporais
Andrade Filho et al. ⁽⁴⁶⁾	2013	Manaus, AM	MP _{2,5}	Crianças	Hospitalizações por doenças respiratórias	Estudo ecológico de séries temporais
Jacobson et al. ⁽⁴⁴⁾	2014	Tangará da Serra, MT	MP ₁₀ , MP _{2,5} , “carbono negro”	Crianças	Alterações no PFE	Estudo longitudinal
Cândido da Silva et al. ⁽⁴⁹⁾	2014	Tangará da Serra e Alta Floresta, MT	MP _{2,5} e CO	Crianças e gestantes	Baixo peso ao nascer	Estudo retrospectivo de coorte
Reddington et al. ⁽¹⁶⁾	2015	Amazônia	MP _{2,5}	Várias faixas etárias	Mortes prematuras	Modelagem computacional e avaliação de risco
de Oliveira Alves et al. ⁽³¹⁾	2015	Porto Velho, RO	MP ₁₀ e HAP	N/A	N/A	Caracterização química do MP ₁₀ e avaliação de risco à saúde
Silva et al. ⁽⁴⁵⁾	2016	Rio Branco, AC	O ₃ e MP _{2,5}	Crianças	N/A	Avaliação de risco toxicológico
de Oliveira Alves et al. ⁽³²⁾	2017	Porto Velho, RO	MP ₁₀ e HAP	N/A	Efeitos tóxicos e mutagênicos nas células pulmonares	Testes de exposição de células pulmonares a MP ₁₀ decorrente de incêndio
de Oliveira et al. ⁽³⁶⁾	2018	Porto Velho, RO	MP _{2,5} e Hg	Crianças e adolescentes	Biomarcadores de estresse oxidativo	Estudo transversal
Nawaz et al. ⁽⁵¹⁾	2020	Amazônia	MP _{2,5}	Várias faixas etárias	Mortes prematuras	Modelagem computacional e avaliação de risco

MP_{2,5}: material particulado com diâmetro < 2,5 µm; MP₁₀: material particulado com diâmetro < 10 µm; CO: monóxido de carbono; HAP: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; AC: Acre; RO: Rondônia; AM: Amazonas; e MT: Mato Grosso.

A fumaça de incêndios florestais consiste principalmente em MP, especialmente o MP_{0,1}. A concentração de MP é maior perto da fonte emissora. Durante os períodos de fogo ativo, o MP_{2,5} foi significativamente associado a efeitos respiratórios em virtude da deposição direta de partículas inaladas nos pulmões, consequentemente causando estresse oxidativo local e inflamação e, potencialmente, sua migração para a circulação sistêmica.^(25,36)

Estudos anteriores mostraram que a exposição das células pulmonares ao MP₁₀ (diâmetro médio < 10 µm) aumenta significativamente os níveis de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias, o risco de autofagia e os danos ao DNA. A exposição contínua ao MP₁₀ ativa a apoptose e necrose celular.⁽³²⁾ As morbidades respiratórias incluem asma, DPOC, bronquite e pneumonia.⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ As más condições socioeconômicas aumentam a associação entre a

exposição ao MP_{2,5} proveniente de incêndios florestais e as internações hospitalares e em PS por asma e insuficiência cardíaca.^(6,41,47,48)

Foi encontrada uma relação significativa e positiva entre as concentrações de ozônio durante o período de incêndios e as internações em PS por asma⁽⁶⁾ em áreas ao redor de um incêndio florestal. A fumaça pesada pode causar irritação nos olhos, abrasões na córnea e uma redução significativa da visibilidade, aumentando o risco de acidentes de trânsito.⁽⁴⁰⁾

O feto também pode ser exposto a altos níveis de HAP no útero, o que é particularmente preocupante no início da vida porque essa exposição pode ocorrer durante a chamada "janela de suscetibilidade", período que tem impacto nos mecanismos estruturais e na sinalização celular e que pode resultar no desenvolvimento de doenças na idade adulta.⁽²⁵⁾ A exposição de gestantes a MP no primeiro trimestre da gestação tem sido associada a maior risco de baixo peso ao nascer. Essa exposição em qualquer momento da gestação aumenta o risco de nascimento pré-termo.^(25,49,50)

As crianças são especialmente vulneráveis à exposição a MP. Como estão em crescimento e desenvolvimento, apresentam maior volume corrente em proporção ao peso corporal, filtração nasal menos eficiente, o que facilita a penetração mais profunda das partículas nos pulmões, e maior exposição ao ar livre. Além disso, como possuem longa expectativa de vida, os efeitos adversos dessa exposição podem ter consequências para toda a vida. Até crianças saudáveis podem apresentar sintomas de vias aéreas superiores, bem como aumento de tosse e sibilância, quando expostas à fumaça de incêndios florestais.⁽²⁵⁾

Pessoas que vivem em áreas afetadas por incêndios florestais apresentam maior risco de doença mental, incluindo transtorno de estresse pós-traumático, depressão e insônia, em virtude de experiências traumáticas, perda de propriedade e necessidade de deslocamento.⁽⁴⁰⁾

As emissões da queima de biomassa em incêndios em todo o Brasil contribuem significativamente para mortes prematuras, com os maiores incêndios ocorrendo na região Norte do Brasil. Nawaz et al.⁽⁵¹⁾ relataram que as mortes prematuras atribuíveis às emissões de incêndios representaram 10% de todas as mortes prematuras relacionadas ao MP_{2,5} no Brasil durante a temporada de incêndios de 2019.

INCÊNDIOS E COVID-19

Estudos recentes estabeleceram fatores fisiopatológicos e associações epidemiológicas entre a exposição a MP e as infecções virais.⁽⁵²⁾ Landguth et al.⁽⁵³⁾ relataram recentemente que a exposição a altas concentrações de MP_{2,5} durante a temporada de incêndios florestais pode estar positivamente associada ao aumento da incidência de influenza na temporada seguinte.

A associação entre a poluição do ar e a incidência de COVID-19 já foi documentada.⁽⁵⁴⁾ O MP pode trazer

vírus para ambientes internos, prejudicar a imunidade, aumentar a suscetibilidade individual a patógenos e facilitar a entrada de vírus no trato respiratório, possivelmente causando infecções mais graves.⁽⁵⁵⁾

Estudos ecológicos recentes sugerem uma ligação entre a exposição a altos níveis de MP_{2,5} e o aumento da mortalidade por COVID-19,⁽⁵⁶⁾ embora as influências de outros fatores, como densidade populacional, fatores socioeconômicos e cumprimento das medidas de distanciamento social, também devam ser consideradas.^(21,57)

As populações mais vulneráveis à exposição à fumaça de incêndios florestais também são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. A exposição à fumaça de incêndios florestais também pode aumentar a probabilidade de infecção por SARS-CoV-2, bem como a gravidade da COVID-19.⁽⁵⁸⁾

Um estudo na cidade de São Francisco, uma das regiões afetadas por incêndios florestais na Califórnia, EUA, documentou uma associação positiva dos níveis de MP_{2,5} e monóxido de carbono com o aumento do número de casos diários de infecção por SARS-CoV-2, destacando a importante contribuição desses poluentes ambientais como fatores desencadeantes de COVID-19 e de mortalidade. O aumento da incidência de COVID-19 e as mortes associadas também foram relacionados à exposição a poluentes ambientais de incêndios florestais (MP_{2,5}, monóxido de carbono e ozônio) em dez diferentes localidades no estado da Califórnia.^(58,59)

De acordo com Navarro et al.,⁽⁶⁰⁾ a ocorrência concomitante de infecção por SARS-CoV-2 e inalação de fumaça de incêndios florestais pode aumentar o risco de COVID-19 entre bombeiros florestais em virtude do transporte de SARS-CoV-2 pelo MP e da regulação da enzima conversora de angiotensina II, facilitando a entrada do vírus nas células epiteliais. A exposição à fumaça de incêndios descontrolados também pode aumentar o risco de desenvolvimento de formas mais graves de COVID-19, como síndrome de liberação de citocinas, hipotensão e SDRA.⁽⁶⁰⁾

O aumento do desmatamento e o espectro da seca podem agravar a pandemia de COVID-19 e colocar em risco a vida das pessoas que vivem na Amazônia.⁽⁶¹⁾ Os incêndios na Amazônia respondem por 80% do aumento regional da poluição de MP_{2,5} e afetam 24 milhões de amazônicos. Assim, destacamos que a potencial relação entre a exposição ao MP_{2,5} e a COVID-19 tem especial relevância para a saúde pública no Brasil, onde as taxas de infecção e mortalidade estão entre as mais altas do mundo,⁽⁶²⁾ especialmente em populações vulneráveis que podem estar altamente expostas (por exemplo, povos indígenas, cujas taxas de mortalidade por COVID-19 são quase o dobro da média brasileira).⁽²¹⁾

Manaus, a capital do estado do Amazonas, foi uma das cidades brasileiras mais afetadas pela pandemia de COVID-19. Um estudo anterior de detecção de anticorpos séricos indicou que 76% da população de Manaus havia sido infectada por SARS-CoV-2 até outubro de 2020, percentual superior ao estimado

para chegar à imunidade coletiva (67%).⁽⁶³⁾ Em Manaus, a chamada primeira onda atingiu o pico em abril de 2020, chegando a 120 mortes por dia em decorrência da SDRA. Nesse contexto, o forte ressurgimento da COVID-19 em janeiro de 2021 foi surpreendente, sendo a evasão imune e o aumento da transmissibilidade das variantes do SARS-CoV-2 apontados como possíveis causas.⁽⁶⁴⁾ É interessante notar que os picos da primeira e segunda ondas da COVID-19 em Manaus ocorreram durante a estação chuvosa, quando os incêndios não são comuns. Esse fato sugere a ausência de uma associação direta entre a exposição em curto prazo a emissões de incêndios florestais e a morbidade e mortalidade por COVID-19 na região. No entanto, a exposição em longo prazo pode aumentar a vulnerabilidade da população às infecções virais. Um estudo recente relatou que a distribuição espacial da COVID-19 no Brasil resulta de múltiplas causas, incluindo as desigualdades nos serviços de saúde, o fluxo de pessoas e as redes de conexão entre as cidades, bem como a falta de coordenação nacional e de sincronia na implementação das medidas não farmacológicas para conter a propagação do vírus, como o uso de máscaras e restrições de mobilidade.⁽⁶⁵⁾

REDES DE MONITORAMENTO DA QUALIDADE DO AR

A maior conscientização sobre os riscos à saúde representados pelos incêndios florestais obriga as autoridades de saúde pública e os profissionais de saúde a aconselhar as pessoas em risco a adotar medidas que impeçam a exposição à fumaça de incêndios florestais.^(25,66)

Uma fonte primária de informações disponíveis e atualizadas para auxiliar a saúde pública e os profissionais de saúde é o *Wildfire Smoke: Guide for Public Health Officials*⁽⁶⁷⁾: é uma diretriz útil para ajudar os formuladores de políticas de saúde a se preparar para a fumaça dos incêndios florestais e fornece informações que podem ser compartilhadas com o público para que ele possa se proteger durante esses eventos.

A contenção das emissões (práticas de manejo da terra/fogo) e os esforços preventivos contra a exposição, além da identificação de populações suscetíveis, podem ajudar na preparação para episódios de poluição do ar e garantir que a população em risco seja evacuada de áreas perigosas quando os eventos ameaçarem sua segurança. Portanto, estratégias efetivas de comunicação em saúde pública devem ser desenvolvidas em colaboração com comunidades, formuladores de políticas de saúde, profissionais de saúde, autoridades estaduais e autoridades do corpo de bombeiros, pois os impactos da fumaça dos incêndios florestais na saúde pública continuarão a aumentar.⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾

É fundamental expandir a rede de monitoramento da qualidade do ar nos estados da Amazônia Legal. Sem esse monitoramento, o tamanho do problema ambiental relacionado à exposição aos poluentes emitidos pelos

incêndios não pode ser determinado. Isso dificulta a formulação de políticas públicas efetivas para a redução desse problema. As agências ambientais estaduais são responsáveis por monitorar a qualidade do ar, divulgar informações precisas e claras sobre ela e proporcionar a melhor comunicação por meio de campanhas públicas de conscientização destinadas a capacitar as pessoas a modificar seu comportamento a fim de melhorar sua saúde e a qualidade do ar que respiram.⁽²⁴⁾

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA REDUÇÃO DA EXPOSIÇÃO EM ÁREAS COM FUMAÇA DE INCÊNDIOS FLORESTAIS/QUEIMADAS⁽⁶⁷⁾

- Evitar trabalhos extenuantes ou prolongados: se estiver trabalhando ao ar livre, prestar atenção à ocorrência de sintomas; eles são uma indicação de que a exposição precisa ser reduzida.
- Reforçar a hidratação para proteção das vias aéreas.
- Se for necessário aconselhar o paciente a ficar dentro de ambientes internos, o ar interno deve ser mantido o mais limpo possível.
- Se forem utilizados sistemas de ar condicionado em casa, manter a entrada de ar fresco fechada e o filtro limpo para evitar que partículas adicionais contaminem o ar interno.
- Se não houver sistemas de ar condicionado em casa, pode ser perigoso ficar dentro de casa com as janelas fechadas em climas extremamente quentes; recomenda-se o uso de abrigos alternativos, como ficar na casa de um parente ou amigo ou em um abrigo com ar mais limpo.
- Se for necessário dirigir, ligar o sistema de ar condicionado do carro no modo de recirculação para evitar que o ar enfumaçado entre no carro, embora a capacidade desses filtros seja limitada.
- Evitar atividades que aumentem a poluição interna, como o uso de qualquer coisa que possa queimar (lareiras a lenha, fogões a gás, velas, incensos, repelentes de mosquitos, entre outros).
- Os pacientes devem ser encorajados a parar de fumar, pois o tabagismo aumenta a quantidade de poluentes nos pulmões dos fumantes e daqueles ao seu redor.
- Aconselhar os pacientes a procurar um serviço de saúde de referência ao apresentarem novos sintomas cardiovasculares ou respiratórios ou se outros problemas de saúde existentes piorarem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição às emissões de incêndios florestais é um importante e crescente problema clínico e de saúde pública. As mudanças no padrão climático, incluindo as secas, aumentam os riscos de incêndios florestais e de comorbidades. A exposição à fumaça dos incêndios florestais na Amazônia tem impacto na saúde das populações de maior risco, incluindo aquelas com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, idosos, crianças, gestantes e fetos.

São necessárias políticas públicas para melhorar a comunicação de informações acionáveis por parte dos

profissionais de saúde pública para que as populações propensas a exposição à fumaça de incêndios possam

agir de forma adequada, melhorando efetivamente sua saúde e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Müller-Hansen F, Cardoso M, Dalla-Nora EL, Donges JF, Heitzig J, Kurths J, et al. A matrix clustering method to explore patterns of land-cover transitions in satellite-derived maps of the Brazilian Amazon. *Nonlin Processes Geophys* 2017; 24:113-123. <https://doi.org/10.5194/npg-24-113-2017>
- Davidson EA, de Araújo AC, Artaxo P, Balch JK, Brown IF, C Bustamante MM, et al. Amazon basin in transition [published correction appears in *Nature*. 2012 Mar 8;483(7388):232]. *Nature*. 2012;481(7381):321-328. <https://doi.org/10.1038/nature10717>
- Marengo JA, Souza CM Jr, Thonicke K, Burton C, Halladay K, Betts RA, et al. Changes in Climate and Land Use Over the Brazilian Region: Current and Future Variability. *Front Earth Sci*. 2018;6:1-21. <https://doi.org/10.3389/feart.2018.00228>
- Bodmer R, Major P, Antunez M, Chota K, Fang T, Puertas P, et al. Major shifts in Amazon wildlife populations from recent intensification of floods and drought. *Conserv Biol*. 2018;32(2):333-344. <https://doi.org/10.1111/cobi.12993>
- Artaxo P, Rizzo LV, Brito JF, Barbosa HM, Arana A, Sena ET, et al. Atmospheric aerosols in Amazonia and land use change: from natural biogenic to biomass burning conditions. *Faraday Discuss*. 2013;165:203-235. <https://doi.org/10.1039/c3fd00052d>
- Reid CE, Brauer M, Johnston FH, Jerrett M, Balmes JR, Elliott CT. Critical Review of Health Impacts of Wildfire Smoke Exposure. *Environ Health Perspect*. 2016;124(9):1334-1343. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409277>
- Santos RM. O aporte de poeira do Saara aos aerossóis na Amazônia Central determinada com medidas in situ e sensoriamento remoto (dissertation). Manaus: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA); 2018. Available from: <https://bdtd.inpa.gov.br/handle/tede/2554>
- Barlow J, Berenguer E, Carmenta R, França F. Clarifying Amazonia's burning crisis. *Glob Chang Biol*. 2020;26(2):319-321. <https://doi.org/10.1111/gcb.14872>
- Libonati R, Pereira JMC, Da Camara CC, Peres LF, Oom D, Rodrigues JA, et al. Twenty-first century droughts have not increasingly exacerbated fire season severity in the Brazilian Amazon. *Sci Rep*. 2021;11(1):4400. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82158-8>
- Brasil. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) [homepage on the Internet]. Brasília: INPE; c2021 [cited 2021 Apr 01]. Programa Queimadas. Monitoramento dos Focos Ativos por Estado. Available from: https://queimadas.dgi.inpe.br/queimadas/portal-static/estatisticas_estados/
- Brasil. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE). TerraBrasilis [homepage on the Internet]. Brasília: INPE; c2021 [cited 2021 Apr 01]. Projeto de Monitoramento do Desmatamento na Amazônia Brasileira por Satélite (PRODES). Taxas de Desmatamento. Amazônia Legal. Estados. Available from: http://terrabrasilis.dpi.inpe.br/app/dashboard/deforestation/biomes/legal_amazon/rates
- Burke M, Driscoll A, Heft-Neal S, Xue J, Burney J, Wara M. The changing risk and burden of wildfire in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(2):e2011048118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011048118>
- da Silva Junior CA, Teodoro PE, Delgado RC, Teodoro LPR, Lima M, de Andréa Pantaleão A, et al. Persistent fire foci in all biomes undermine the Paris Agreement in Brazil. *Sci Rep*. 2020;10(1):16246. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72571-w>
- Morgan WT, Darbyshire E, Spracklen DV, Artaxo P, Coe H. Non-deforestation drivers of fires are increasingly important sources of aerosol and carbon dioxide emissions across Amazonia. *Sci Rep*. 2019;9(1):16975. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53112-6>
- Nobre CA, Sampaio G, Borma LS, Castilla-Rubio JC, Silva JS, Cardoso M. Land-use and climate change risks in the Amazon and the need of a novel sustainable development paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(39):10759-10768. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605516113>
- Reddington CL, Butt EW, Ridley DA, Artaxo P, Morgan WT, Coe H, et al. Air quality and human health improvements from reductions in deforestation-related fire in Brazil. *Nature Geosci*. 2015;8:768-771. <https://doi.org/10.1038/ngeo2535>
- Observatório do Clima. Sistema de Estimativas de Emissões de Gases de Efeito Estufa (SEEG) Brasil [homepage on the Internet]. Brasília: SEEG Brasil [cited 2021 Mar 01]. MAPBIOMAS. Available from: <https://mapbiomas.org>
- Albuquerque I, Alencar A, Angelo C, Azevedo T, Barcellos F, Coluna I, et al. Análise das emissões brasileiras de gases de efeito estufa e suas implicações para as metas de clima do Brasil 1970-2019. [monograph on the Internet] Brasília: Sistema de Estimativas de Emissões de Gases de Efeito Estufa (SEEG) Brasil; 2020 [cited 2021 May 01]. Available from: <https://energiaambiente.org.br/produto/analise-das-emissoes-brasileiras-de-gases-de-efeito-estufa-2020>
- Brando PM, Soares-Filho B, Rodrigues L, Assunção A, Morton D, Tuchsneider D, et al. The gathering firestorm in southern Amazonia. *Sci Adv*. 2020;6(2):eaay1632. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay1632>
- Painel Brasileiro de Mudanças Climáticas (PBMCI) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: PBMCI, c2013 [cited 2021 Mar 01]. Contribuição do Grupo de Trabalho 2 ao Primeiro Relatório de Avaliação Nacional do Painel Brasileiro de Mudanças Climáticas. Sumário Executivo do GT2. Available from: <https://www.pbmc.coppe.ufrj.br/index.php/pt/publicacoes/relatorios-pbmc>
- Marlier ME, Bonilla EX, Mickle LJ. How Do Brazilian Fires Affect Air Pollution and Public Health? *Geohealth*. 2020;4(12):e2020GH000331. <https://doi.org/10.1029/2020GH000331>
- Castro MC, Baeza A, Codeço CT, Cucunubá ZM, Dal'Asta AP, De Leo GA, et al. Development, environmental degradation, and disease spread in the Brazilian Amazon. *PLoS Biol*. 2019;17(11):e3000526. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000526>
- Black C, Tesfayig Y, Bassein JA, Miller LA. Wildfire smoke exposure and human health: Significant gaps in research for a growing public health issue. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;55:186-195. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.08.022>
- Kelly FJ, Fussell JC. Global nature of airborne particle toxicity and health effects: a focus on megacities, wildfires, dust storms and residential biomass burning. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(4):331-345. <https://doi.org/10.1093/toxres/taaa044>
- Holm SM, Miller MD, Balmes JR. Health effects of wildfire smoke in children and public health tools: a narrative review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2021;31(1):1-20. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-00267-4>
- Pope RJ, Arnold SR, Chipperfield MP, Reddington CLS, Butt EW, Keslake TD. Substantial Increases in Eastern Amazon and Cerrado Biomass Burning-Sourced Tropospheric Ozone. *Geophys Res Lett*. 2020;47(3):1-10. <https://doi.org/10.1029/2019gl084143>
- Wang T, Zhao G, Tan T, Yu Y, Tang R, Dong H, et al. Effects of biomass burning and photochemical oxidation on the black carbon mixing state and light absorption in summer season. *Atmos Environ*. 2021;248:118230. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2021.118230>
- Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT). Instituto de Energia e Meio Ambiente [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: ICICT/IEMA; c2014 [cited 2021 Apr 01]. 1o Diagnóstico da rede de monitoramento da qualidade do ar no Brasil. [Adobe Acrobat document, 277p.]. Available from: https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Diagnostico_Rede_de_Monitoramento_da_Qualidade_do_Ar.pdf
- Acre Qualidade do Ar [homepage on the Internet]. Rio Branco: Ministério Público do Acre; Universidade Federal do Acre; c2021 [cited 2021 Apr 01]. Monitoramento da Qualidade do Ar do Acre. Available from: <http://www.acrequalidadedoar.info>
- Martin ST, Andreae MO, Artaxo P, Baumgardner S, Chen Q, Goldstein AH, et al. Sources and properties of Amazonian aerosol particles. *Rev Geophys*. 2010;48(2):RG2002. <https://doi.org/10.1029/2008RG000280>
- de Oliveira Alves N, Brito J, Caumo S, Arana A, de Souza Hacon S, Artaxo P, et al. Biomass burning in the Amazon region: Aerosol source apportionment and associated health risk assessment. *Atmos Environ*. 2015;120:277-285. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.08.059>
- de Oliveira Alves N, Vessoni AT, Quinet A, Fortunato RS, Kajitani GS, Peixoto MS, et al. Biomass burning in the Amazon region causes DNA damage and cell death in human lung cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):10937. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11024-3>
- Floutsis AA, Baars H, Radenz M, Haaring M, Yin Z, Seifert P, et al. Advection of Biomass Burning Aerosols towards the Southern Hemispheric Mid-Latitude Station of Punta Arenas as Observed with Multiwavelength Polarization Raman Lidar. *Rem Sensing*. 2021;13(1):138. <https://doi.org/10.3390/rs13010138>

34. Pereira GM, da Silva Caumo SE, Grandis A, do Nascimento EM, Correia AL, Barbosa HMJ, et al. Physical and chemical characterization of the 2019 "black rain" event in the Metropolitan Area of São Paulo, Brazil. *Atmos Environ*. 2021;248:118229. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2021.118229>
35. Bourgeois Q, Ekman AML, Krejci R. Aerosol transport over the Andes from the Amazon Basin to the remote Pacific Ocean: A multiyear CALIOP assessment. *J Geoph Res Atmosph*. 2015;120:8411-8425. <https://doi.org/10.1002/2015JD023254>
36. de Oliveira BF, Carvalho L, Mourão DS, Mattos RC, de Castro HA, Artaxo P, et al. Environmental Exposure Associated with Oxidative Stress Biomarkers in Children and Adolescents Residents in Brazilian Western Amazon. *J Environ Prot*. 2018;9(4):347-367. <https://doi.org/10.4236/jep.2018.94023>
37. Carmo CN, Hacon S, Longo KM, Freitas S, Ignotti E, Leon AP, et al. Association between particulate matter from biomass burning and respiratory diseases in the southern region of the Brazilian Amazon [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(1):10-16. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892010000100002>
38. Oliveira BF, Ignotti E, Hacon SS. A systematic review of the physical and chemical characteristics of pollutants from biomass burning and combustion of fossil fuels and health effects in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(9):1678-1698. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000900003>
39. Ellwanger JH, Kulmann-Leal B, Kaminski VL, Valverde-Villegas JM, Veiga ABGD, Spilki FR, et al. Beyond diversity loss and climate change: Impacts of Amazon deforestation on infectious diseases and public health. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(1):e20191375. <https://doi.org/10.1590/0001-376520200191375>
40. Xu R, Yu P, Abramson MJ, Johnston FH, Samet JM, Bell ML, et al. Wildfires, Global Climate Change, and Human Health. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2173-2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2028985>
41. Gonçalves Kdos S, Siqueira AS, Castro HA, Hacon Sde S. Indicator of socio-environmental vulnerability in the Western Amazon. The case of the city of Porto Velho, State of Rondônia, Brazil [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(9):3809-3818. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.14272013>
42. Carmo CN, Alves MB, Hacon SS. Impact of biomass burning and weather conditions on children's health in a city of Western Amazon region. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6:517-525. <https://doi.org/10.1007/s11869-012-0191-6>
43. Cascio WE. Wildland fire smoke and human health. *Sci Total Environ*. 2018;624:586-595. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.086>
44. Jacobson Lda S, Hacon Sde S, de Castro HA, Ignotti E, Artaxo P, Saldiva PH, et al. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2014;9(8):e104177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104177>
45. Silva PR, Ignotti E, Oliveira BF, Junger WL, Moraes F, Artaxo P, et al. High risk of respiratory diseases in children in the fire period in Western Amazon. *Rev Saude Publica*. 2016;50:29. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005667>
46. Andrade Filho VS, Artaxo P, Hacon S, Carmo CN, Cirino G. Aerosols from biomass burning and respiratory diseases in children, Manaus, Northern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):239-247. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004011>
47. Mascarenhas MD, Vieira LC, Lanzieri TM, Leal AP, Duarte AF, Hatch DL. Anthropogenic air pollution and respiratory disease-related emergency room visits in Rio Branco, Brazil—September, 2005. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):42-46. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000100008>
48. Ignotti E, Hacon Sde S, Junger WL, Mourão D, Longo K, Freitas S, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory diseases in the subequatorial Amazon: a time series approach. *Cad Saude Publica*. 2010;26(4):747-761. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000400017>
49. Cândido da Silva AM, Moi GP, Mattos IE, Hacon Sde S. Low birth weight at term and the presence of fine particulate matter and carbon monoxide in the Brazilian Amazon: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:309. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-309>
50. Prass TS, Lopes SR, Dórea JG, Marques RC, Brandão KG. Amazon forest fires between 2001 and 2006 and birth weight in Porto Velho. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2012;89(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0621-z>
51. Nawaz MO, Henze DK. Premature Deaths in Brazil Associated With Long-Term Exposure to PM_{2.5} From Amazon Fires Between 2016 and 2019. *Geohealth*. 2020;4(8):e2020GH000268. <https://doi.org/10.1029/2020GH000268>
52. Wang B, Wang Z, Zhao J, Zeng X, Wu M, Wang S, et al. Epidemiological and clinical course of 483 patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center, retrospective study from the mobile cabin hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2309-2315. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03927-3>
53. Landguth EL, Holden ZA, Graham J, Stark B, Mokhtari EB, Kalczyk E, et al. The delayed effect of wildfire season particulate matter on subsequent influenza season in a mountain west region of the USA. *Environ Int*. 2020;139:105668. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105668>
54. Urrutia-Pereira M, Mello-da-Silva CA, Solé D. COVID-19 and air pollution: A dangerous association?. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(5):496-499. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.05.004>
55. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. SARS-Cov-2RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ Res*. 2020;188:109754. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109754>
56. Rodriguez-Diaz CE, Guilaumo-Ramos V, Mena L, Hall E, Honermann B, Crowley JS, et al. Risk for COVID-19 infection and death among Latinos in the United States: examining heterogeneity in transmission dynamics. *Ann Epidemiol*. 2020;52:46-53.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.07.007>
57. Urrutia-Pereira M, Mello-da-Silva CA, Solé D. Household pollution and COVID-19: irrelevant association?. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(1):146-149. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i1.48>
58. Meo SA, Abukhalaf AA, Alomar AA, Alessa OM. Wildfire and COVID-19 pandemic: effect of environmental pollution PM_{2.5} and carbon monoxide on the dynamics of daily cases and deaths due to SARS-COV-2 infection in San-Francisco USA. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(19):10286-10292. https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23253
59. Meo SA, Abukhalaf AA, Alomar AA, Alessa OM, Sami W, Klonoff DC. Effect of environmental pollutants PM_{2.5}, carbon monoxide, and ozone on the incidence and mortality of SARS-COV-2 infection in ten wildfire affected counties in California. *Sci Total Environ*. 2021;757:143948. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143948>
60. Navarro KM, Clark KA, Hardt DJ, Reid CE, Lahm PW, Domitrovich JW, et al. Wildland firefighter exposure to smoke and COVID-19: A new risk on the fire line. *Sci Total Environ*. 2021;760:144296. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144296>
61. de Oliveira G, Chen JM, Stark SC, Berenguer E, Moutinho P, Artaxo P, et al. Smoke pollution's impacts in Amazonia. *Science*. 2020;369(6504):634-635. <https://doi.org/10.1126/science.abd5942>
62. Johns Hopkins University [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2020 [cited 2021 Apr 10]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
63. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2021;371(6526):288-292. <https://doi.org/10.1126/science.abe9728>
64. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021;397(10273):452-455. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5)
65. Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, et al. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science*. 2021;372(6544):821-826. <https://doi.org/10.1126/science.abh1558>
66. Lapola DM, Silva JMCD, Braga DR, Carpigiani L, Ogawa F, Torres RR, et al. A climate-change vulnerability and adaptation assessment for Brazil's protected areas. *Conserv Biol*. 2020;34(2):427-437. <https://doi.org/10.1111/cobi.13405>
67. AirNow [homepage on the Internet]. Research Triangle Park (NC): US Environmental Protection Agency/ Office of Air Quality Planning and Standards [cited 2021 Mar 01]. Wildfire Smoke: Guide for Public Health Officials. Available from: <https://www.airnow.gov/publications/wildfire-smoke-guide/wildfire-smoke-a-guide-for-public-health-officials/>
68. Liu JC, Mickley LJ, Sulprizio MP, Dominici F, Yue X, Ebisu K, et al. Particulate Air Pollution from Wildfires in the Western US under Climate Change. *Clim Change*. 2016;138(3):655-666. <https://doi.org/10.1007/s10584-016-1762-6>
69. Navarro K. Working in Smoke: Wildfire Impacts on the Health of Firefighters and Outdoor Workers and Mitigation Strategies. *Clin Chest Med*. 2020;41(4):763-769. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.017>
70. Balmes JR. The Changing Nature of Wildfires: Impacts on the Health of the Public. *Clin Chest Med*. 2020;41(4):771-776. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.006>
71. Rice MB, Henderson SB, Lambert AA, Cromar KR, Hall JA, Cascio WE, et al. Respiratory Impacts of Wildland Fire Smoke: Future Challenges and Policy Opportunities. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):921-930. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-148ST>



Uso da membrana de oxigenação extracorpórea no manejo de lesões traqueobrônquicas graves

Bruno Maineri Pinto¹, Diego Corsetti Mondadori², William Lorenzi²,
Alisson Marques Quintao³, Mauricio Guidi Saueressig²

AO EDITOR,

As lesões traqueobrônquicas são entidades raras associadas a alta morbimortalidade. Portanto, seu diagnóstico precoce e diligente é fundamental para permitir rapidamente a escolha correta da abordagem terapêutica.^(1,2) Casos complexos podem exigir o uso da membrana de oxigenação extracorpórea (*Extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO), possibilitando o uso de baixas pressões na via aérea, permitindo assim uma abordagem cirúrgica segura.^(3,4) Neste sentido, descrevemos aqui três casos de pacientes com lesões de via aérea, nos quais foi utilizada a ECMO venovenosa (ECMO V-V) como suporte para o tratamento cirúrgico.

Primeiramente, apresentamos uma paciente feminina de 19 anos de idade, vítima de acidente automobilístico, admitida em um hospital de trauma com necessidade de intubação orotraqueal e drenagem pleural devido a pneumotórax bilateral. Após 15 dias de internação, persistia o escape aéreo por ambos os drenos; desta forma, ela foi submetida a fibrobroncoscopia, que evidenciou uma laceração da traqueia que iniciava na região cervical e estendia-se até o brônquio principal direito, com ruptura esofágica concomitante. Em virtude da gravidade da lesão traqueoesofágica e a dificuldade de manter uma via aérea segura, foi optado pela transferência da paciente a um hospital terciário 15 dias após o atendimento inicial. Logo após chegar ao hospital, houve a tentativa frustrada de posicionar o tubo orotraqueal no brônquio principal esquerdo e, em razão da dificuldade de manter uma ventilação satisfatória e da presença de acidose respiratória e hipoxemia (pH 7,1; pO₂ 65,2 mmHg; pCO₂ 109 mmHg, relação PaO₂/FiO₂ 76 mmHg), decidiu-se indicar a ECMO V-V. Canularam-se as veias femoral comum direita para drenagem de sangue venoso e jugular interna direita para retorno do sangue oxigenado, com cânulas 23 Fr e 19 Fr, respectivamente. Foi iniciado suporte com fluxo de sangue de 4 L/min e fluxo de gás de 5 L/min. Com a estabilização imediata da oxigenação da paciente, foi planejada no dia seguinte a correção cirúrgica através de toracotomia direita e cervicotomia para o fechamento da laceração traqueal, com a interposição de um retalho de musculatura intercostal devido à necrose completa da membranosa e realização da esofagectomia. A ECMO permaneceu por 20 dias, assegurando a cicatrização do retalho pelas baixas pressões ventilatórias. A paciente evoluiu favoravelmente, recebendo alta no 58º dia de internação.

O segundo caso foi de uma paciente feminina de 36 anos de idade com distrofia miotônica de Steinert, que foi submetida à ressecção cirúrgica de uma volumosa massa no hemitórax direito diagnosticada como sarcoma pulmonar e neoadjuvância com radioterapia. No período transoperatório, identificou-se o acometimento de todos os lobos, o que levou à realização de pneumonectomia. Após a extubação da paciente no primeiro dia pós-operatório, ela necessitou de nova intubação orotraqueal 2 dias depois devido a insuficiência respiratória aguda e choque séptico, sendo então submetida à realização de traqueostomia e permanecendo com suporte ventilatório por 14 dias. No 28º dia pós-operatório, ela apresentou nova instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória, o que a levou a retornar para a ventilação mecânica. A radiografia de tórax evidenciou uma redução do nível hidroaéreo no pulmão direito e consolidações no pulmão esquerdo. A broncoscopia identificou uma fístula com 5 mm no coto brônquico direito. Foi realizada a drenagem da cavidade pleural direita, seguida da instalação da ECMO V-V, devido ao quadro de hipoxemia e hiper carbica (pH 7,09; pCO₂ 101 mmHg; PaO₂/FiO₂ 122), além da considerável fuga aérea através da fístula. Optou-se pela canulação das veias femorais direita e esquerda, uma vez que as veias jugulares apresentavam trombose. A ECMO foi necessária por um período total de 12 dias, sendo que, após 4 dias, foi realizada uma pleurostomia clássica. A paciente recebeu alta após 79 dias de internação.

O último caso envolveu um paciente masculino de 36 anos de idade com odinofagia e infecção dentária que, após procurar atendimento médico, recebeu medicações sintomáticas e antibioticoterapia. Após sete dias, ele apresentou piora clínica associada a febre, levando-o a uma nova avaliação médica. A tomografia computadorizada cervical e torácica eram compatíveis com mediastinite descendente necrosante: coleção com conteúdo gasoso na região cervical, estendendo-se para a região pré-esofágica. O paciente foi encaminhado a um hospital terciário, onde foi submetido a cervicotomia para drenagem do abscesso cervical e toracotomia posterolateral direita para drenagem da pleura e mediastino. Ele evoluiu favoravelmente nos primeiros dias após o procedimento; contudo, no 4º dia pós-operatório, iniciou com escape aéreo pelos drenos do tórax, além de pneumotórax contralateral. A fibrobroncoscopia evidenciou uma fístula no brônquio principal direito, além de uma grande quantidade de secreção purulenta. O tubo orotraqueal foi posicionado no brônquio principal esquerdo, e foi optado

1. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), Brasil.

2. Serviço de Cirurgia Torácica, Grupo de Transplante Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Hospital Arnaldo Gavazza Filho, Ponto Nova (MG), Brasil.

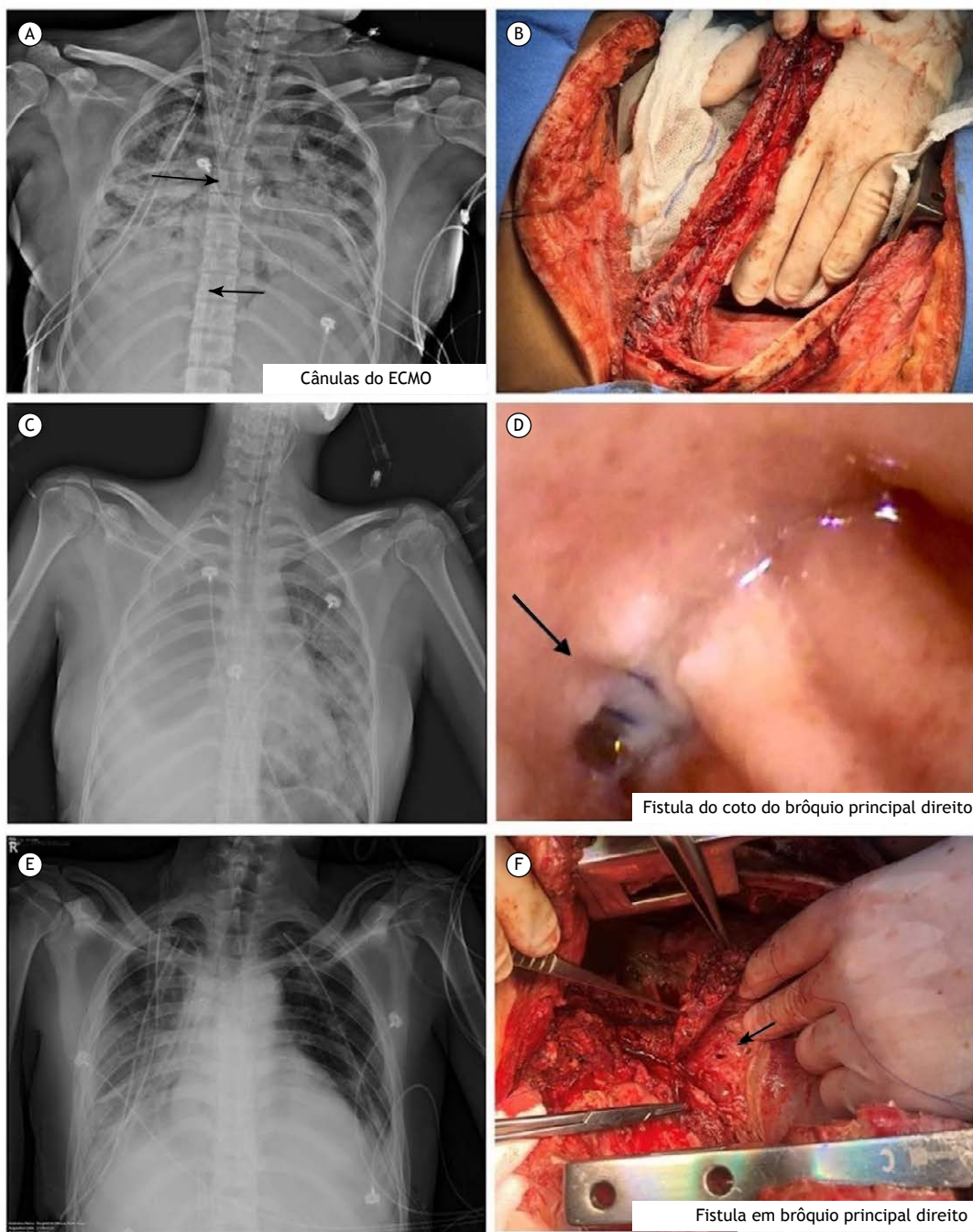


Figura 1. Imagens dos relatos de caso descritos. Caso 1: (A) raio-X do tórax com setas indicando a posição das cânulas de ECMO; (B) retalho muscular intercostal. Caso 2: (C) raio-X do tórax evidenciando a cavidade da pneumonectomia à direita e consolidação pulmonar à esquerda; (D) coto brônquico direito com setas indicando a localização da fístula. Caso 3: (E) raio-X do tórax após canulação das veias femorais direita e esquerda; (F) seta indicando a localização da fístula durante o período transoperatório.

inicialmente por tratamento conservador. Todavia, foi observada uma piora dos parâmetros ventilatórios, com gasometria arterial com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 126 mmHg, associada a pneumonia bilateral. Assim, foi instalada uma ECMO V-V com canulação das veias femorais direita e esquerda devido a infecção cervical. Imediatamente após a colocação da ECMO, foi realizada

uma nova abordagem cirúrgica com desbridamento dos bordos das fístulas e colocação de retalho de músculo intercostal sobre os defeitos do brônquio principal direito. A ECMO permaneceu por mais 12 dias, o que permitiu a extubação precoce no 20º dia pós-operatório e a manutenção de baixas pressões ventilatórias na via aérea, garantindo a cicatrização da fístula reparada.

Ainda nos dias de hoje, a grande maioria das cirurgias que envolvem a via aérea não necessitam de suporte extracorpóreo para serem realizadas. No entanto, em lesões complexas, o uso da ECMO pode ser requisitado para que seja possível o reparo cirúrgico.⁽⁵⁾ Este método vem mostrando ser uma ferramenta útil no armamentário terapêutico do cirurgião torácico, e relatos de casos ao redor do mundo confirmam a factibilidade e segurança desta técnica.^(6,7,8) Infelizmente, no Brasil, este método ainda apresenta um alto custo, sendo assim pouco utilizado nestas situações.⁽⁹⁾ Uma breve revisão da literatura mostrou que apenas um serviço em nosso país relatou dois casos onde foi usada a ECMO para ressecções oncológicas complexas envolvendo a via aérea.⁽¹⁰⁾ Desta forma, acreditamos

ser o primeiro serviço de cirurgia torácica a relatar três casos de pacientes que utilizaram a ECMO para a correção cirúrgica de lesões de via aérea. Em nossa experiência, a ECMO parece ser uma opção satisfatória e segura de suporte ventilatório em pacientes submetidos a cirurgias complexas, permitindo o uso de baixas pressões na via aérea e garantindo uma cicatrização adequada no período pós-operatório.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BMP: redação e revisão do manuscrito. DCM: supervisão da edição do manuscrito. WL: revisão do manuscrito. AMQ: redação e revisão do manuscrito. MGS: revisão e aprovação do manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. Prokakis C, Koletsis EN, Dedeilias P, Fligou F, Filos K, Dougenis D. Airway trauma: a review on epidemiology, mechanisms of injury, diagnosis and treatment. *J Cardiothorac Surg.* 30 Jun 2014; 9:117. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-117>.
2. Shekar K, Foot C, Fraser J, Ziegenfuss M, Hopkins P, Windsor M. Bronchopleural fistula: an update for intensivists. *J Crit Care.* Mar 2010; 25(1):47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.05.007>.
3. Korvenoja P, Pitkänen O, Berg E, Berg L. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in surgery for bronchial repair. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1348-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.018>.
4. Hoetzenecker K, Klepetko W, Keshavjee S, Cypel M. Extracorporeal support in airway surgery. *J Thorac Dis.* Jul 2017; 9(7):2108-2117. <https://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.06.17>.
5. Kim CW, Kim DH, Son BS, Cho JS, Kim YD, I H et al. The Feasibility of Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Variant Airway Problems. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 21(6): 517-22. <https://doi.org/10.5761/atcs.aa.15-00073>.
6. Antonacci F, De Tisi C, Donadoni I, Maurelli M, Lotti G, Taccone FS et al. Veno-venous ECMO during surgical repair of tracheal perforation: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018; 42:64-66. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ijscr.2017.11.036>.
7. Daoud O, Augustin P, Mordant P, Lasocki S, Al-Attar N, Maury JM et al. Extracorporeal membrane oxygenation in 5 patients with bronchial fistula with severe acute lung injury. *Ann Thorac Surg.* Jul 2011; 92(1):327-30. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.01.060>.
8. Redwan B, Ziegeler S, Freermann S, Nique L, Semik M, Lavae-Mokhtari M et al. Intraoperative veno-venous extracorporeal lung support in thoracic surgery: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Dec 2015; 21(6):766-772. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv253>.
9. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 17 Oct 2009; 374(9698):1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
10. Reis FPD, Costa AN, Lauricella LL, Terra RM, Pêgo-Fernandes PM. Intraoperative support with venovenous extracorporeal membrane oxygenation for complex thoracic oncologic resection. *J Bras Pneumol.* 20 Jan 2020; 46(1):e20180416. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180416>.



Exacerbação aguda de fibrose pulmonar pós-COVID-19: viagens aéreas como um potencial gatilho

Alexandre Franco Amaral¹, João Marcos Salge¹, Roberto Kalil Filho^{2,3},
Ozeas Galeno da Rocha Neto³, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹,
Bruno Guedes Baldi¹

AO EDITOR,

Pneumonia secundária à doença do coronavírus 19 (COVID-19) tem sido a principal causa de hospitalização e morte em pacientes afetados durante a pandemia em curso, principalmente devido a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. Entretanto, até o momento, os dados de acompanhamento de longo prazo do número crescente de pacientes recuperados, especialmente aqueles com doença grave e necessidades de ventilação mecânica, ainda são escassos.⁽¹⁾ Comprometimento fisiológico persistente⁽²⁾ e até resposta tardia ao tratamento com corticosteroides para doença pulmonar intersticial (DPI) pós-COVID-19 têm sido descritos, principalmente no contexto sugestivo da presença de pneumonia em organização (PO).^(1,3)

A exacerbação aguda (EA) de DPI foi inicialmente relatada para fibrose pulmonar idiopática (FPI) e atualmente é melhor definida como uma piora aguda ou desenvolvimento de dispneia, associada a novas opacidades em vidro fosco bilaterais e/ou consolidações sobrepostas em um padrão consistente com pneumonia intersticial usual (PIU), não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos, em pacientes com diagnóstico prévio ou concomitante de FPI.⁽⁴⁾ A EA foi descrita em outras DPIs além da FPI e frequentemente está associada a um mau prognóstico.⁽⁵⁾

Descrevemos aqui o caso de um paciente do sexo masculino, com 68 anos de idade, internado em nosso hospital com diagnóstico de COVID-19 (confirmado por RT-PCR de swab nasal), que apresentou dispneia e tornou-se hipoxêmico 12 dias após o início dos sintomas. Suas comorbidades incluíam hipertensão leve, dislipidemia e doença arterial coronariana. Ele não tinha história de doença respiratória, e uma TC de tórax realizada alguns dias após o início dos sintomas revelou apenas opacidades em vidro fosco esparsas, sem sinais de doença pulmonar crônica (Figuras 1A e 1D).

O paciente necessitou de suporte respiratório progressivamente crescente, inicialmente por cânula nasal, seguido por cânula de oxigênio de alto fluxo (CNAF) e ventilação não invasiva e, por fim, ventilação mecânica (VM) invasiva. A estratégia de ventilação protetora pulmonar foi garantida ao longo do tratamento, um ciclo de posicionamento em decúbito ventral foi necessário e a complacência estática estimada do sistema respiratório foi de 20 mL/cmH₂O. Após oito dias, o paciente foi totalmente desmamado da VM e extubado com sucesso, mas ainda

necessitou de tratamento com oxigênio por CNAF por 11 dias devido a hipoxemia persistente. A reabilitação motora foi iniciada para polineuropatia do paciente crítico e hipoxemia em repouso, com necessidade de suporte de cânula nasal de baixo fluxo; uma persistência de dessaturação induzida por exercício acentuada foi observada. As necessidades de oxigênio diminuíram lentamente e progressivamente e, cerca de um mês após a extubação, ele permaneceu em ar ambiente em repouso, com leve dessaturação durante o exercício.

A TC de tórax, realizada dois meses após o início dos sintomas, mostrou opacidades em vidro fosco persistentes com distribuição predominantemente periférica nos lobos superiores, além de reticulado, opacidades em vidro fosco, bronquiectasias de tração e áreas de distorção arquitetural nos lobos inferiores, sugerindo a presença de fibrose pulmonar pós-COVID-19 (Figuras 1B e 1E). O tratamento com corticosteroides foi usado durante toda a internação, com um regime de redução gradual devido ao comprometimento fisiológico persistente e um benefício presumido de regimes prolongados.⁽⁶⁾ Na alta, aproximadamente 75 dias após a internação, o paciente parecia melhor, tolerando exercícios no centro de reabilitação com pequenas necessidades de oxigênio e saturação periférica de oxihemoglobina de 93% em ar ambiente. O paciente viajou de avião de volta para sua cidade natal, com instruções para o uso de oxigênio suplementar durante o voo.

O voo durou duas horas e foi sem intercorrências, exceto pelo aumento das necessidades de oxigênio. Na chegada, observou-se aumento da dispneia e necessidade de oxigênio em repouso. Doze horas após a chegada, o paciente foi readmitido ao hospital devido ao agravamento da dispneia e da hipoxemia. Os exames laboratoriais demonstraram apenas uma leve elevação da Proteína C Reativa sérica e leucócitos. Embolia pulmonar e edema de origem cardíaco foram descartados. A TC de tórax mostrou novas opacidades em vidro fosco difusas e consolidações (Figuras 1C e 1F). Um painel molecular de vírus respiratórios foi negativo, exceto para detecção de RNA de SARS-CoV-2 persistente. Culturas de sangue e escarro foram negativas. Antibióticos empíricos de amplo espectro e tratamento com corticosteroides em altas doses (aproximadamente 2 mg/kg) foram iniciados, e o paciente foi novamente colocado em suporte de oxigênio por CNAF. Os sintomas e a hipoxemia desapareceram

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

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

3. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP), Brasil.

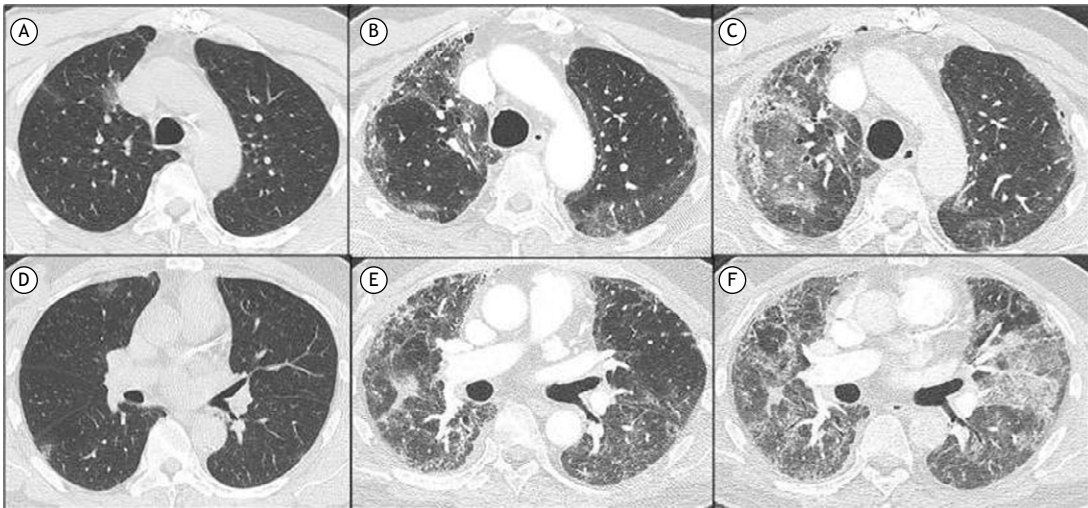


Figura 1. Tomografias computadorizadas de tórax demonstrando opacidades em vidro fosco leves e parênquima pulmonar preservado alguns dias após o início dos sintomas (A e D); opacidades em vidro fosco periféricas persistentes nos lobos superiores e opacidades em vidro fosco, reticulado e bronquiectasia de tração nos lobos inferiores dois meses após o início dos sintomas (B e E); novas opacidades em vidro fosco e consolidações sobrepostas ao padrão anterior na readmissão (C e F).

cerca de três semanas depois, e o paciente recebeu alta com recomendação de evitar viagens aéreas imediatas.

A DPI pós-COVID-19 continua mal compreendida, e o tempo de acompanhamento para determinar a presença de alterações irreversíveis sem amostragem pulmonar ainda não foi estabelecido. No entanto, muitos pacientes apresentarão anormalidades persistentes na TC aos 6 meses de acompanhamento, e o comprometimento das trocas gasosas parece ser o resultado fisiológico mais comum; ambos podem estar relacionados à gravidade inicial da doença.⁽¹⁾ Idade, sexo, a necessidade de suporte de oxigênio de alto fluxo e ventilação mecânica, e a extensão e gravidade do envolvimento pulmonar aumentam o risco de nosso paciente desenvolver fibrose pulmonar como uma sequela de longo prazo de COVID-19.

A EA-FPI e a SDRA compartilham muitas características fisiopatológicas comuns, incluindo a superexpressão de citocinas pró-inflamatórias e padrões histológicos de dano alveolar difuso, com critérios clínico-radiológicos claramente sobrepostos.⁽⁷⁾ A EA de DPI foi amplamente relatada e atualmente é classificada como sendo desencadeada por eventos específicos, como infecção, toxicidade de drogas e aspiração, ou idiopática, quando não há uma causa identificável.^(4,5) Contudo, intervenções terapêuticas para EA ainda não foram completamente definidas.

Até onde sabemos, a EA em pacientes com DPI pós-COVID-19 não havia sido relatada anteriormente, de acordo com uma revisão realizada em 13 de maio de 2021, pesquisando as bases de dados MEDLINE e Web of Science. Embora a possibilidade de reinfeção por COVID-19 não possa ser completamente descartada como etiologia, consideramos essa hipótese improvável com base no tempo muito breve do início dos sintomas até a deterioração respiratória.

Infiltrados pulmonares migratórios caracterizando PO têm sido descritos em pacientes com COVID-19,⁽⁸⁾ incluindo apresentações tardias⁽⁹⁾, particularmente associados a neoplasias hematológicas.^(8,9) No entanto, os infiltrados pulmonares foram agudamente sobrepostos a alterações persistentes (observadas ao longo da progressão da doença), em vez de migratórias, em nosso paciente.

Além disso, viagens aéreas foram relatadas anedoticamente como um potencial gatilho para EA-FPI, com mecanismos presumidos de inflamação hipóxia-hipobárica e o alongamento mecânico recorrente dos pulmões.⁽¹⁰⁾ Nosso paciente recebeu oxigênio suplementar durante todo o voo, embora as necessidades de oxigênio aumentassem durante a viagem. Em geral, as viagens aéreas de pacientes com doenças pulmonares são consideradas seguras, ainda que os sintomas leves a moderados, incluindo o agravamento da dispneia, pareçam ser muito comuns,⁽¹¹⁾ e esses pacientes geralmente não são acompanhados quando chegam ao destino.

O número de pacientes com fibrose pós-COVID-19 provavelmente aumentará nos próximos anos, visto que a pandemia da COVID-19 afetou uma grande população em todo o mundo e ainda está em andamento. Mais estudos são necessários para responder a duas grandes questões levantadas por este relato: 1- a fibrose pós-COVID-19 pode ser marcada por uma piora respiratória aguda, caracterizando EA, semelhante a outras DPIs fibrosantes? 2- as viagens aéreas podem ser um potencial desencadeador de EA em DPIs?

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AFA: delineamento do estudo, coleta de dados e redação e revisão do manuscrito. JMS: redação e revisão do manuscrito. RKF: redação e revisão do

manuscrito. OGRN: coleta de dados e redação e revisão do manuscrito. CRRC: redação e revisão do

manuscrito. BGB: delineamento do estudo, coleta de dados e redação e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Tanni SE, Fabro AT, Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19 : a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. Jun 2021; 15(6):791-803. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472>.
2. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. Jul 2021; 9(7):747-754. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00174-0).
3. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. May 2021; 18(5):799-806. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202008-1002oc>.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 Aug 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801ci>.
5. Park I-N, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Lee S Do, Koh Y et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Jul 2007; 132(1):214-220. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0323>.
6. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. May 2021; 47(5):521-537. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2>.
7. Marchioni A, Tonelli R, Ball L, Fantini R, Castaniere I, Cerri S et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Lessons learned from acute respiratory distress syndrome? *Crit Care*. 23 Mar 2018; 22(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2002-4>.
8. John TM, Malek AE, Mulanovich VE, Adachi JA, Raad II, Hamilton AR et al. Migratory Pulmonary Infiltrates in a Patient With COVID-19 Infection and the Role of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. Sep 2020; 95(9):2038-2040. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.023>.
9. Santana ANC, Melo FX, Xavier FD, Amado VM. Migratory pulmonary infiltrates in a patient with COVID-19 and lymphoma. *J Bras Pneumol*. 8 Feb 2021; 47(1):e20200528. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200528>.
10. Navarro-Esteva J, Juliá-Serdá G. Air Travel and Acceleration of Lung Injury. *Open Respir Arch*. Sep 2020; 2(3):207-208. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.06.007>.
11. Coker RK, Shiner RJ, Partridge MR. Is air travel safe for those with lung disease? *Eur Respir J*. Dec 2007; 30(6):1057-1063. <https://doi.org/10.1183/09031936.00024707>.



Controle de tabagismo em jovens e adultos: o Brasil fez sua lição de casa?

Marilyn Urrutia-Pereira¹, Herberto José Chong-Neto², Dirceu Solé³

AO EDITOR,

Nos últimos 30 anos, mais de 200 milhões de mortes foram causadas pelo uso do tabaco e os custos econômicos anuais decorrentes dele excedem 1 trilhão de dólares.⁽¹⁻⁴⁾ Dados atualizados sobre a prevalência do tabagismo e as doenças atribuíveis à Carga Global de Doenças (GBD) 2019 são um apelo urgente para que os países programem e implementem políticas de controle de tabaco mais fortes do que as que estão atualmente em vigor.^(1,3,4)

Estes resultados demonstraram que em 2019, mais de 1 bilhão de pessoas fumaram tabaco regularmente e quase 8 milhões de mortes foram atribuídas ao tabagismo, que foi responsável por 20,2% das causas de mortes entre os homens, sendo o principal fator de risco para mortes e dos anos de vida perdidos por incapacidade (Disability-adjusted life year- DALY) entre os homens.^(3,4) Entretanto, o tabagismo foi responsável por aproximadamente 5,8% de todas as mortes entre as mulheres devido à menor prevalência, menor duração e menor intensidade do tabagismo entre elas em relação aos homens.⁽³⁾

Em 2019, os dez países com o maior número de fumantes juntos representavam quase dois terços da população mundial de fumantes. São eles: China, Índia, Indonésia, Estados Unidos da América, Rússia, Bangladesh, Japão, Turquia, Vietnã e Filipinas.⁽³⁾

O relatório aponta mudanças importantes na prevalência global quando 1,14 bilhões (intervalo de confiança de IC95%:1,13-1,16) de indivíduos eram fumantes e consumiam 7,41 trilhões (IC95%:7,11-7,74) de tabaco.⁽³⁾ Entre 1990 e 2019, houve uma redução significativa na prevalência do tabagismo ativo entre homens acima de 15 anos de idade em 135 países (66%) e entre mulheres em apenas 68 países (33%). As maiores reduções ocorreram no Brasil, sendo 72,5% (IC95%:70,1-74,7) entre os homens e 74,7% (IC95%:71,2-78,0) entre as mulheres.⁽³⁾

A evolução das taxas atuais de prevalência do tabagismo por idade, considerando o grupo total, apresentou as maiores reduções no Brasil (73,4% [IC95%:71,4-75,2]), Noruega (53,5% [IC95%:49,1-57,6]), Senegal (50,9% [IC95%:44,6-56,0]), Islândia (49,7% [IC95%:44,5-54,1]), Dinamarca (49,3% [IC95%:46,4-52,2]), Haiti (47,5% [IC95%:40,5-54,4]), Austrália (47,5% [IC95%:43,1-51,8]), Costa Rica (47,4% [IC95%:40,5-53,6]), Canadá (47,4% [IC95%:42,4-52,0]) e Colômbia (47,1% [IC95%:40,4-53,4]).

A prevalência do tabagismo em 2019 entre os jovens de 15 a 24 anos continua alta em muitas partes do mundo

com 20,1% (IC95%:19,4-20,8) entre os homens e 4,95% (IC95%:4,64-5,29) entre as mulheres. Estima-se que 82,6% (IC95%:82,1-83,1) dos fumantes atuais começaram o hábito entre 14 e 25 anos de idade, e que 18,5% (IC95%:17,7-19,3) começaram regularmente aos 15 anos de idade.⁽⁴⁾ O início do uso do tabaco antes dos 20 anos de idade destaca a oportunidade única de direcionar os esforços de prevenção entre os jovens, salvar milhões de vidas e evitar futuros custos de saúde.⁽⁵⁾

O desenvolvimento e a implementação de fortes políticas de controle do tabaco levaram a progressos na proteção dos jovens e na redução do número de jovens fumantes em alguns países. O Brasil teve a maior redução na prevalência do tabagismo em indivíduos entre 15 a 24 anos, com uma redução na prevalência de 74,5% (IC95%:69,0-78,9) variando de 27,5% (IC95%:25,2-30,0) em 1990 para 7,01% (IC95%:5,9-8,3) em 2019.⁽⁶⁾

No entanto, a prevalência do tabagismo ativo entre os jovens, na maioria dos países, continua elevada e está associada ao aumento do uso de cigarros eletrônicos e produtos de vaporização, o que coloca em risco o progresso alcançado.⁽⁷⁾ A proibição de adicionar sabor a esses produtos e a limitação da idade mínima de compra destinam-se a ajudar a reduzir o início do consumo de tabaco entre os jovens.⁽⁸⁾

À medida que a indústria do tabaco inova com diferentes formas de comercializar seus produtos, incluindo o avanço da mídia social para alcançar os jovens utilizando campanhas de marketing e os chamados influenciadores digitais, as estratégias de controle do tabaco também devem evoluir.⁽⁹⁾

Uma década após a introdução da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (FCTC) da Organização Mundial da Saúde, foi o período de redução mais rápida da prevalência do consumo de tabaco pelos fumantes no maior número de países.^(3,4) Brasil, Noruega e Senegal, associados à Islândia, Dinamarca, Canadá, Austrália, Colômbia e Costa Rica, todos com reduções de prevalência superiores a 45%, demonstraram o potencial desta ferramenta para reduzir significativamente a prevalência do consumo de tabaco e salvar milhões de vidas de pessoas.⁽¹⁰⁾

Apesar destes sucessos, há três situações preocupantes. A primeira diz respeito aos países com grandes populações e alta prevalência do tabagismo: a China e a Indonésia. Na China houve 2,4 milhões de mortes em 2019, resultantes de um aumento de 57,9% (IC95%:26,2-101,0) de mortes por tabagismo desde 1990. Na Indonésia, houve 246.400 mortes em 2019, sendo que 118% (IC95%:74,0-171,0)

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Pampa, Uruguai (RS) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

3. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

foram atribuídas ao tabagismo desde 1990.⁽³⁾ Em segundo lugar, a maioria dos países não alcançou reduções suficientes na prevalência do tabagismo para compensar a força demográfica do crescimento de sua população, resultando em um número constante ou crescente de fumantes ao longo do tempo ⁽³⁾. E em terceiro lugar, em muitos países, incluindo aqueles que já experimentaram grandes reduções na prevalência do tabagismo, a taxa de progresso diminuiu, especialmente nos últimos cinco anos.⁽³⁾

Os países de baixa e média renda enfrentam o desafio adicional do crescimento populacional, que, por sua vez, aumenta a população fumante. A tributação do tabaco é uma medida altamente econômica e, quando combinada com a abordagem progressiva de redistribuição de sua receita para programas de controle do tabaco, assistência médica e outros serviços de apoio

social, pode reduzir significativamente a prevalência do tabagismo e melhorar substancialmente a saúde da população.⁽¹⁰⁾

O tabagismo continua sendo um desafio definitivo para a saúde global. O atual nível de implementação de política de controle do tabaco é insuficiente em vários países ao redor do mundo, no entanto, o relatório indica que o Brasil está conseguindo controlar a situação, embora ainda tenha um longo caminho a percorrer.⁽³⁾

Com mais de 1 bilhão de pessoas fazendo uso de tabaco no mundo inteiro em 2019, o número de mortes anuais, custos econômicos e encargos sobre os sistemas de saúde causados pelo fumo certamente aumentará nos próximos anos, a menos que os países ajam agressivamente fundamentados em estratégias de evidências para prevenir o início do tabagismo e parar o fluxo constante de novos fumantes.⁽³⁾

REFERÊNCIAS

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
2. Goodchild M, Nargis N, Tursan d’Espaignet E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control* 2018; 27:58–64. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053305>
3. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;397(10292):2337–2360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01169-7)
4. Reitsma MB, Flor LS, Mullany E C, Gupta V, Hay SI, Gakidou E. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and initiation among young people in 204 countries and territories, 1990–2019. *Lancet Public Health* 2021. S2468-2667(21)00102-X. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00102-x](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00102-x)
5. Song AV, Dutra LM, Neilands TB, Glantz SA. Association of smoke-free laws with lower percentages of new and current smokers among adolescents and young adults: an 11-year longitudinal study. *JAMA Pediatr* 2015; 169: e152285. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2285>
6. Portes LH, Machado CV, Turci SRB, Figueiredo VC, Cavalcante TM, Silva VLDCE. Tobacco control policies in Brazil: a 30-year assessment. *Cien Saude Colet* 2018;23:1837–48. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.05202018>
7. de Andrade M, Hastings G, Angus K. Promotion of electronic cigarettes: tobacco marketing reinvented? *BMJ* 2013; 347: f7473. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7473>
8. Carpenter CM, Wayne GF, Pauly JL, Koh HK, Connolly GN. New cigarette brands with flavors that appeal to youth: tobacco marketing strategies. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24:1601–10. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.6.1601>
9. O’Brien EK, Hoffman L, Navarro MA, Ganz O. Social media use by leading US e-cigarette, cigarette, smokeless tobacco, cigar and hookah brands. *Tob Control*.2020;29:e87–97. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055406>
10. Chung-Hall J, Craig L, Gravely S, Sansone N, Fong GT. Impact of the WHO FCTC over the first decade: a global evidence review prepared for the Impact Assessment Expert Group. *Tob Control*. 2019;28 (suppl 2):s119–28. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054389>



Pneumomediastino “pelo ombro”: relato de um caso raro

Catarina Cascais-Costa¹, Carla Valente¹, Pedro Gonçalo Ferreira^{2,3}

AO EDITOR,

O pneumomediastino ocorre quando a ruptura alveolar resultante de um aumento repentino da pressão intra-alveolar faz com que o ar escape para o espaço mediastinal, embora também possa ocorrer quando há escape de ar das vias aéreas, pulmões ou esfago.^(1,2) A ruptura alveolar permite que o ar livre disseque os tecidos subcutâneos cervicais, espaço epidural, pericárdio e cavidade peritoneal em direo ao mediastino.⁽²⁾ Dor tortica, dispneia, enfisema de partes moles e estertores crepitantes são sintomas comuns.⁽¹⁾ No entanto, alguns pacientes são assintomáticos.⁽³⁾ O pneumomediastino  geralmente classificado em espontâneo e secundário; este último  também denominado pneumomediastino traumático, cujas causas incluem as iatrognicas.

Relatamos aqui o caso de um homem saudável de 57 anos, não fumante, submetido a cirurgia artroscópica sob anestesia geral em virtude do rompimento dos tendões supraespinal e infraespinal esquerdos. Após o procedimento, o paciente apresentou enfisema subcutâneo palpável na região do ombro esquerdo, cervical esquerda e infraclavicular esquerda. Ele não apresentava dor, dispneia ou instabilidade hemodinâmica. A TC de tórax revelou enfisema subcutâneo extenso da parede tortica esquerda, estendendo-se pelo braço esquerdo e todo o peso, até o lado esquerdo do rosto (Figura 1).

O paciente foi colocado em repouso no leito com oxigênio suplementar para melhorar a reabsoro de ar no mediastino e foi monitorado de perto. Ele não foi submetido a broncoscopia. Não obstante, a ausência de achados tomográficos de lesão das vias aéreas, a ausência de doença pulmonar prévia e o fato de que o enfisema subcutâneo estava nitidamente do lado esquerdo

nos levaram a crer que o pneumomediastino havia sido causado pelo procedimento artroscópico.

A cirurgia artroscópica do ombro  um procedimento comum, com taxa de complicaes de até 7,9%.⁽⁴⁾ O pneumomediastino  uma complicao rara da cirurgia artroscópica do ombro,^(5,6) com apenas 8 casos relatados na literatura.⁽⁶⁾ O mecanismo patognico exato permanece incerto. As possíveis causas são anestesia geral/locorregional, intubao endotraqueal, o procedimento em si,⁽⁵⁻⁷⁾ mobilizao precoce⁽⁵⁾ e complicaes infecciosas após o procedimento.⁽⁸⁾

No caso aqui relatado, como em outros casos semelhantes, o pneumomediastino provavelmente estava relacionado com o procedimento. Durante a artroscopia do ombro, o espaço subacromial  dilatado pela pressão do líquido da bomba de infusão. Isso permite boa visualizao da articulao e, ao mesmo tempo, mantm a pressão intra-articular regular.⁽⁷⁾ Quando o *power shaver* aplica suco, a pressão no espaço subacromial diminui temporariamente e se torna negativa. Sob essa pressão negativa, o ar pode ficar preso no espaço subacromial. Quando a bomba de infusão gera pressão positiva, permite que o ar disseque os tecidos circundantes se o *shaver* for momentaneamente desligado, causando enfisema subcutâneo.^(5,7) Nesse contexto, outras possíveis causas de pneumomediastino são juno frouxa entre a bolsa de soluço e a válvula, e influxo de ar pelos portais.⁽⁵⁾ O ar pode viajar pela bainha axilar e chegar ao espaço pr-vertebral do peso, circundando a traqueia e o esfago.^(5,7)

Após a exclusão de doenças concomitantes e o diagnóstico de pneumomediastino, o tratamento conservador  adequado, pois o ar na cavidade mediastinal  gradativamente reabsorvido pelo tecido circundante.^(2,9) No entanto, recomenda-se o monitoramento do paciente

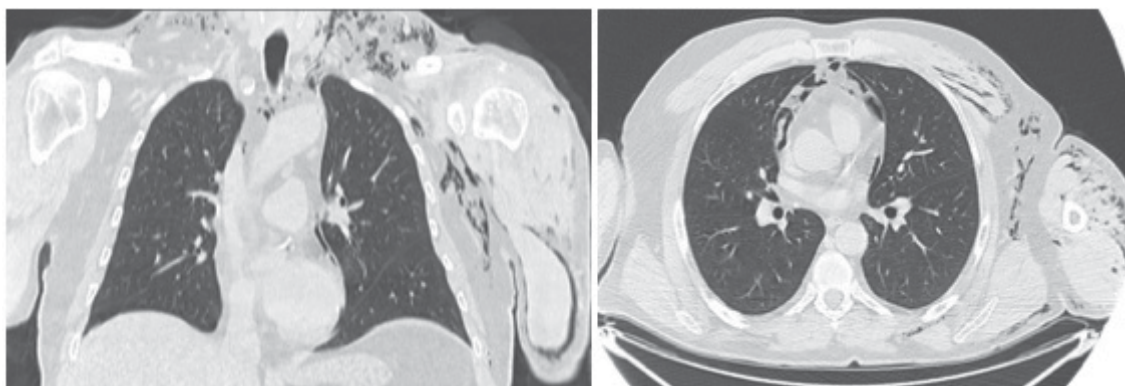


Figura 1. TC do tórax do paciente.

1. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

3. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

em curto prazo,⁽¹⁰⁾ com repouso no leito e supressão da tosse para evitar a manobra de Valsalva. O caso aqui relatado é relevante porque já foram relatados outros casos semelhantes e porque a artroscopia é um procedimento cirúrgico comum.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CCC: redação do manuscrito; PGF: coleta dos dados; CV e PGF: revisão crítica do manuscrito; CCC, CV e PGF: aprovação da versão final para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Pneumomediastinum. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20190169. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190169>
2. Iteen AJ, Bianchi W, Sharman T. Pneumomediastinum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 29, 2021. PMID: 32491372.
3. Szmygin-Milanowska K, Grzywa-Celińska A, Krusiński A, Cielma M, Wawrzeka A, Emeryk-Maksymiuk J, et al. Pneumomediastinum - a case report [Article in Polish]. *Pol Merkur Lekarski.* 2016;41(242):93-96. PMID: 27591447.
4. Shin JJ, Popchak AJ, Musahl V, Irrgang JJ, Lin A. Complications After Arthroscopic Shoulder Surgery: A Review of the American Board of Orthopaedic Surgery Database. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018;2(12):e093. <https://doi.org/10.5435/JAOSGlobal-D-18-00093>
5. Van Nieuwenhuysse ES, Kerens B, Moens J, Kiekens G. Subcutaneous emphysema after shoulder arthroscopy. A case report and review of the literature. *J Orthop.* 2017;14(2):287-289. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2017.03.009>
6. Calvisi V, Lupporelli S, Rossetti S. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum following shoulder arthroscopy with brachial plexus block: a case report and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(3):349-352. <https://doi.org/10.1007/s00402-008-0593-y>
7. Kim HK, Ko ES, Kim JY, Park JM, Kim JY, Woo NS. Pneumomediastinum after arthroscopic shoulder surgery -A case report. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(4):376-379. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.4.376>
8. Dixel J, Schneiders W, Kasten P. Subcutaneous emphysema of the upper extremity after elbow arthroscopy. *Arthroscopy.* 2011;27(7):1014-1017. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.12.008>
9. Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovanas I, Karavasilis V, et al. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis.* 2015;7(Suppl 1):S44-S49. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11>
10. Cascais-Costa C, Teixeira G, Andrade L. Risky diving. *Pulmonology.* 2020;26(3):174-176. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.09.010>



Autotransplante pulmonar para o tratamento de tumores localmente avançados

João Marcelo Lopes Toscano de Brito^{1,3}, Gabriel Lunardi Aranha^{2,3},
Oswaldo Gomes Jr.^{1,3}, Benoit Jacques Bibas^{1,3}, Marcos Noyuki Samano^{1,3}

AO EDITOR

Desde a primeira pneumectomia para o tratamento do câncer de pulmão, relatada por Graham em 1933, e a primeira lobectomia em manga para a preservação da função pulmonar em 1947, por Thomas, uma importante discussão tem se conduzido a respeito da extensão do tratamento cirúrgico e da morbimortalidade inerente à pneumectomia, e das possíveis complicações da lobectomia em manga para o tratamento do câncer de pulmão.^(1,2)

Descrevemos aqui o caso de um homem de 66 anos de idade, um fumante compulsivo (25 anos-maço e alcoolismo social) com doença pulmonar obstrutiva crônica, que vinha recebendo tratamento há um ano sem exacerbações e sem outras comorbidades. O paciente procurou atendimento médico devido a um quadro de dor torácica à esquerda. A tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou uma massa central contralateral ao longo do trajeto das fissuras, medindo 5 cm em seu maior eixo, envolvendo o brônquio lobar do lobo superior e entrando em contato com o brônquio do lobo médio. Sinais de invasão da artéria lobar inferior e de ramos segmentares do lobo médio e superior foram notados, com linfonodomegalia hilar aparente, sem derrame pleural ou outras lesões satélites. A biópsia transtorácica revelou um Carcinoma de Células Escamosas primário. PET-TC mostrou hipermetabolismo da massa (SUVmáx 15,4) e do nó hilar (SUVmáx 5,9). RMN do cérebro sem metástases à distância. Foi realizada uma videomediastinoscopia com amostragem dos linfonodos 2R, 4R e 7, todos negativos. O teste de função pulmonar mostrou CVF 2,75L – 73% do valor predito, VEF1 1,64L – 55% do valor predito e uma razão VEF1/CVF 0,6 – 75% do valor predito, caracterizando distúrbio ventilatório obstrutivo moderado. A avaliação cardiológica estava dentro da normalidade e o teste de caminhada de 6 minutos foi de > 400 metros sem dessaturação.

Dada a extensão do tumor com invasão brônquica, a magnitude do envolvimento da artéria interlobar e a presença de um efeito *tethering* pela veia pulmonar inferior, a lobectomia em manga dupla parecia tecnicamente inviável, enquanto a pneumectomia direita era um procedimento de alto risco devido à função pulmonar prejudicada do paciente. Encaminhamos então o caso para um conselho multidisciplinar para propor um autotransplante de pulmão com pneumectomia direita, lobectomia do lobo superior e médio e reimplante do lobo inferior direito (LID).

Após consentimento, o paciente foi submetido a toracotomia póstero-lateral direita com heparinização

da artéria pulmonar direita. Foi realizada uma pneumectomia radical direita, tomando cuidado para manter o coto do vaso pulmonar o máximo possível a fim de permitir uma anastomose segura. Seguiu-se com linfadenectomia radical das estações 2R, 4R, 7, 10R e 11R. Na *back table*, foi realizado o *flush* anterógrado e retrógrado com solução de preservação pulmonar – Perfadex® (Vitrolife; Gothenburg, Suécia), mantendo ventilação constante do LID. Subsequentemente, foi realizada uma bilobectomia superior direita, com margens seguras e preparo meticuloso da artéria, veia e brônquio do LID para reimplante. A técnica de reimplante envolveu os seguintes procedimentos: anastomose término-terminal do brônquio primário direito ao brônquio do enxerto com polipropileno 4-0, sutura contínua na porção membranosa e pontos simples na porção cartilaginosa; anastomose da artéria pulmonar direita com polipropileno 5-0 corrido e enxerto da veia inferior para a veia superior com polipropileno 5-0 corrido; tempo total de isquemia fria de 210 minutos. O paciente foi extubado na sala de cirurgia e encaminhado para a UTI. Evoluiu com hipoxemia por embolia pulmonar, necessitando de anticoagulação, sendo reintubado devido a pneumonia no 9º dia pós-operatório (PO) e mantido sob ventilação mecânica por 8 dias. Após esse período inicial crítico, ele se recuperou e recebeu alta hospitalar no 34º PO. O exame anatomopatológico mostrou Carcinoma de Células Escamosas invasivo estágio pT3pN1 (AJCC 8ª edição), com margens de ressecção livres de tumor incluindo todas as anastomoses críticas. Ele recebeu quimioterapia adjuvante e seu seguimento transcorreu sem intercorrências 7 meses depois (Figura 1).

As ressecções em manga apresentam morbidade aceitável e taxas de sobrevida semelhantes às observadas nas lobectomias.^(3,4) No entanto, também se sabe que a pneumectomia apresenta maior morbimortalidade quando comparada aos dois procedimentos (5-7% vs. 1%), principalmente no lado direito, que é 2 vezes maior do que no lado esquerdo por causa das fístulas broncopleurais.^(5,6) De fato, apesar da indicação consolidada de ressecções em manga e manga dupla, que podem poupar a função pulmonar, em lesões generalizadas, a lacuna dos cotos broncovasculares impede uma cirurgia descomplicada devido a questões técnicas.⁽⁷⁾ Portanto, para conseguir uma anastomose livre de tensão e a reconstrução das estruturas broncovasculares, uma pneumectomia radical com dissecação *ex situ* e autotransplante do enxerto saudável pode seja a melhor escolha. Desde a década de 2000, poucos casos têm sido relatados e, apesar do pré-julgamento além desse método e de suas indicações, ele se mostra eficaz, sem tempo ou custo extra, exceto

1. Hospital Municipal Vila Santa Catarina, Divisão de Cirurgia Torácica, São Paulo (SP), Brasil.

2. Hospital Municipal Vila Santa Catarina, Divisão de Cirurgia Geral, São Paulo (SP), Brasil.

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

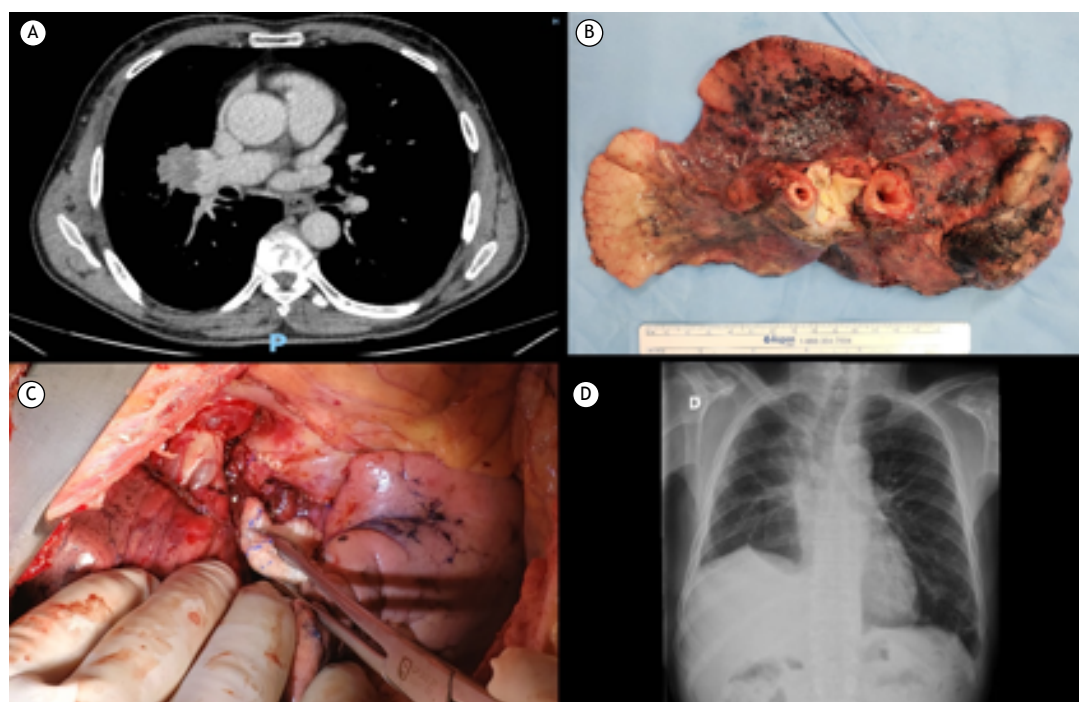


Figura 1. A: Corte tomográfico axial pré-operatório; B: Ressecção cirúrgica demonstrando íntima relação do tumor com as estruturas broncovasculares; C: Anastomose perihilar após implantação do enxerto; D: Radiografia de tórax pós-operatória tardia.

para a perfusão. Apesar de não haver rejeição do aloenxerto, com perfusão adequada e menor tempo de isquemia, a complicação dessa técnica é semelhante à lobectomia em manga dupla com preservação da função pulmonar.⁽⁸⁻¹⁰⁾

A cirurgia de preservação pulmonar deve ser prioridade em tumores localmente avançados e deve ser preconizada sempre que possível. No entanto, nos casos em que a lobectomia em manga é impossível, o autotransplante pulmonar torna-se viável e deve ser proposto como uma alternativa para pacientes com função pulmonar prejudicada. Uma boa avaliação

pré-operatória, a experiência da equipe cirúrgica com preparação metódica gradual e abordagens multidisciplinares são os pilares para o desenvolvimento de um programa cirúrgico para casos complexos de câncer.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JMLTB, GLA, OGJR, BJB e MNS: concepção e planejamento do estudo; coleta e tabulação de dados; criação de figuras; redação e revisão do manuscrito; formatação do manuscrito de acordo com as instruções do JBP aos autores e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Graham EA, Singer JJ. Successful Removal of an Entire Lung for Carcinoma of the Bronchus. *JAMA*. 1933; 101(18):1371-4. <https://doi.org/10.1001/jama.1933.02740430017005>.
- Thomas CP. Conservative Resection of the Bronchial Tree. *J R Coll Surg Edinb*. Mar 1956; 1(3):169-86.
- Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Satake S et al. Extended Sleeve Lobectomy for Lung Cancer: The Avoidance of Pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 1999; 118(4):710-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(99\)70017-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70017-6).
- Berthet J-P, Paradela M, Jimenez MJ, Molins L, Gómez-Caro A. Extended Sleeve Berthet JP, Paradela M, Jimenez MJ, Molins L, Gómez-Caro A. Extended Sleeve Lobectomy: One More Step Toward Avoiding Pneumonectomy in Centrally Located Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. Dec 2013; 96(6):1988-97. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.07.011>.
- Darling GE, Abdurahman A, Yi Q-L, Johnston M, Waddell TK, Pierre A et al. Risk of a Right Pneumonectomy: Role of Bronchopleural Fistula. *Ann Thorac Surg*. Feb 2005; 79(2):433-7. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.07.009>.
- Deslauriers J, Grégoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve Lobectomy Versus Pneumonectomy for Lung Cancer: A Comparative Analysis of Survival and Sites or Recurrences. *Ann Thorac Surg*. Apr 2004; 77(4):1152-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2003.07.040>.
- Jiang F, Xu L, Yuan F, Huang J, Lu X. Lung Autotransplantation Technique in the Treatment for Central Lung Cancer of Upper Lobe. *J Thorac Oncol*. Jun 2008; 3(6):609-11. <http://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31817589a8>.
- Reardon MJ, Walkes J-CM, Rice DC. Autotransplantation for Central Non-Small-Cell Lung Cancer in a Patient with Poor Pulmonary Function. *Tex Heart Inst J*. 2004; 31(4):360-2. PMID: 15745285; PMCID: PMC548234.
- Watanabe Y, Sato M, Nakamura Y, Hoshikawa Y, Harada A, Nagata T et al. Right Lower Lobe Autotransplantation for Locally Advanced Central Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. Jan 2015; 99(1):323-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.02.065>.
- Nakajima D, Ohsumi A, Hamaji M, Chen-Yoshikawa TF, Date H. Expanded Indications for Auto-Lung Transplant Technique. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. Aug 2020; 68(8):828-32. <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01289-3>.



Uma causa incomum de doença miliar: imunoterapia com BCG intravesical

Marcelo Azevedo¹, Gláucia Zanetti¹, Edson Marchiori¹

Homem, 71 anos, foi admitido com história de febre noturna, tosse, calafrios e mal-estar há uma semana. Havia sido diagnosticado anteriormente com câncer superficial de bexiga (carcinoma urotelial papilar de baixo grau). Durante o acompanhamento pós-cirúrgico, os médicos decidiram iniciar tratamento com instilação intravesical de BCG por seis semanas, seguido de tratamento de manutenção mensal por um ano. Os sintomas atuais do paciente surgiram um ano após o início do tratamento. A TC de tórax demonstrou micronódulos pulmonares difusos com distribuição aleatória (Figura 1). O paciente foi diagnosticado com doença pulmonar granulomatosa causada por *Mycobacterium bovis*, e foi iniciado tratamento com prednisona oral, rifampicina, isoniazida e etambutol, com melhora dos sintomas.

A imunoterapia com BCG para o tratamento do carcinoma in situ da bexiga urinária é o tratamento adjuvante de escolha. Geralmente é bem tolerada e não tem efeitos colaterais graves; no entanto, o BCG pode causar doença multissistêmica. A pneumonite induzida por BCG, cuja patogênese pode estar relacionada à infecção por *M. bovis* ou a uma reação de hipersensibilidade, ocorre em menos de 1% dos pacientes. Os pulmões são os órgãos extraurinários mais comumente afetados, apresentando doença intersticial difusa; o achado mais comum é a presença de micronódulos difusos com distribuição aleatória simulando tuberculose miliar. Essa condição é tratada com medicamentos antituberculose e corticosteroides.⁽¹⁻³⁾

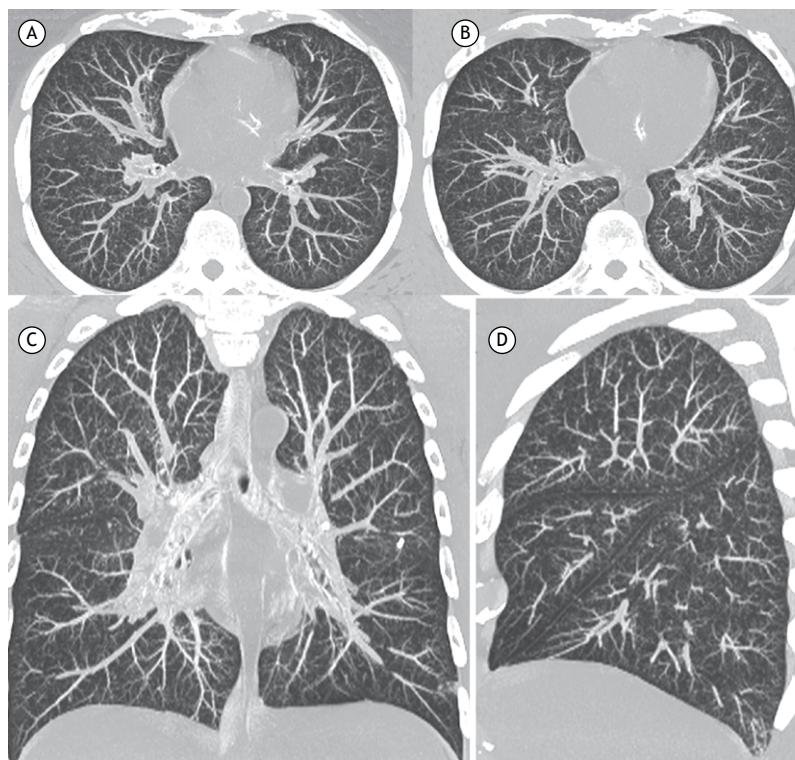


Figura 1. Imagens de TC com reformatação nos planos axial (em A e B), coronal (em C) e sagital (em D), em projeção de intensidade máxima, mostram pequenos nódulos distribuídos aleatoriamente. Notar também os pequenos nódulos ao longo das fissuras pulmonares em C e D.

REFERÊNCIAS

1. Green DB, Kawashima A, Menias CO, Tanaka T, Redelman-Sidi G, Bhalla S, et al. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. *Radiographics*. 2019;39(1):80-94. <https://doi.org/10.1148/rgr.2019180014>
2. González-Del Vecchio M, Ruiz-Serrano MJ, Gijón P, Sánchez-Somolinos M, de Egea V, García de Viedma D, et al. Differences between a probable and proven BCG infection following intravesical instillations: 16 years experience in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(3):338-343. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.04.006>
3. Marques M, Vazquez D, Sousa S, Mesquita G, Duarte M, Ferreira R. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection with pulmonary and renal involvement: A rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. *Pulmonology*. 2020;26(6):346-352. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.10.001>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.



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, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães
Secretária: Othenilze Duran de Araújo
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, CEP: 57057-250- Maceió – AL
(82) 99317-8574
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com
famguima@gmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro CEP: 69020030- Manaus – AM
(92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Email: aapctmanaus@gmail.com
ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Fábio José Fabrício de Barros Souza
Secretário: Roger Pirath Rodrigues
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
(48) 32310314
Email: acapti@acapti.org.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol CEP: 59.020-300 - Natal – RN
(84) 99169.9973
Email: suzirh@gamil.com | mapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
(98) 32486379/21091295 - (98)999736600
Email: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal CEP: 66050-200 - Belém – PA
(91) 32222224 -
Email: spapnt@gmail.com | lhasales@ufpa.br

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek
Secretária: Roseni Teresinha Florêncio
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
(41) 3342-8889
Email: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Cilmacco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem CEP: 51030-360 - Recife – PE
(81)988817435 -
Email: pneumopernambuco@gmail.com
adrianaavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica CEP: 64001-300- Teresina – PI
(86)999306664
Email: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
Secretária: Milena Zamian Danilow
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6 CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
(61) 3245-8001
Email: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
(85) 3092-0401/3264-9466
Email: assessoria@scpt.org.br ; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: César Augusto de Araújo Neto
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03 - Terreo- Ondina CEP: 40170-070 - Salvador – BA
(71) 33326844
Email: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
(27) 3345-0564 - (27)999826598
Email: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoircy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edif. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana CEP: 78040-790- Cuiabá – MT
(65) 996581548
Email: clovisbotelho8@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
(67)981628382 – (67)33274110
Email: especialidades@amms.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
(21) 3852-3677
Email: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
(51) 3384-2889
Email: spters.secretaria@gmail.com
Site: www.spters.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
(62)3251-1202 / (62) 3214-1010
Email: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
(31) 3213-3197
Email: smptct@smptct.org.br
Site: www.smptct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enedina Claudino Aquino Scuarcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
(83)38863700
Email: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
(0800) 17 1618
Email: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José CEP: 49050-370- Aracaju - SE
(79) 999814482
Email: edac@uol.com.br

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br





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 (801 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. **Contraindicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado 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 fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **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 gastroesfágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que daqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. 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 pivô 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: 1.2214.0114, 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. Contraindicação:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado 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 fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. 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.



ZODIAC