



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 47, Número 6
novembro | dezembro
2021

Volume 47, Número 6
novembro | dezembro
2021

DESTAQUE

**Recomendações para
o manejo da Asma
Grave da SBPT 2021**

**Mesotelioma pleural
maligno**

**Função pulmonar
após alta de pacientes
hospitalizados com
COVID-19**

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.

Contra-indicações: 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.6, novembro/dezembro 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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

**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
EducaçãoMinistério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.6, novembro/dezembro 2021

EDITORIAL

Asma grave no Brasil: do diagnóstico ao tratamento

Eduardo Vieira Ponte, Adelmir Souza-Machado

A pneumologia do século XXI e a marca da COVID-19

Marcelo Alcantara Holanda

Menos pode ser mais: CPAP vs. APAP no tratamento da apneia obstrutiva do sono

Christiano Perin, Pedro Rodrigues Genta

O Sol também se levanta

Emanuel Sarinho, José Dirceu Ribeiro, Paulo Camargos

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Hipodensidade na base pulmonar

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Desenvolvendo a capacidade de pesquisa na América Latina e no Brasil: o programa MECOR

Juliana Carvalho Ferreira, Irma de Godoy, Marcia Pizichinni,

Ana Menezes, Cecilia María Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Interpretação de alterações longitudinais nos testes de função pulmonar

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

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Asma e vitamina D em adolescentes brasileiros: o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA)

Cláudia Soído Falcão do Amaral, Érica Azevedo de Oliveira Costa Jordão,

Cecília Lacroix de Oliveira, Mara Morelo Rocha Felix, Maria Cristina Caetano Kuschnir,

Fábio Chigres Kuschnir

COVID-19

Função pulmonar de pacientes hospitalizados com COVID-19, 45 dias após a alta hospitalar: primeiro relato de um estudo multicêntrico prospectivo no Brasil

Eliane Viana Mancuzo, Carolina Coimbra Marinho, George Luiz Lins Machado-Coelho,

Aline Priscila Batista, Jacqueline Ferreira Oliveira, Bruno Horta Andrade,

Álvaro Lucca Torres Brandão, Ana Sophia Mitre Leite, Pedro Chaves Ferreira,

José Reinaldo Corrêa Roveda, Arnaldo Santos Leite, Valéria Maria Augusto

Impacto do distanciamento social em resposta à COVID-19 nas interações por laringite, traqueíte, otite média e mastoidite em crianças de 0 a 9 anos no Brasil

Clovis Reck de Jesus, Aline Antônia Souto Rosa, Amanda da Silva Meneses,

Angélica Conzatti Agostini, Fernanda Bercht Merten, Sofia Moreira Ferrão,

Luiza Costa Silveira Martins, Frederico Orlando Friedrich, Leonardo Araújo Pinto

DISTÚRBIOS DO SONO

A transição de APAP para CPAP pode ser uma intervenção de saúde econômica em pacientes com AOS

Adelaide Alves, Ana Rita Gigante, Daniela Machado, Inês Sanches, Raquel Marçoa,

Inês Franco, Regina Monteiro, Carla Nogueira, Daniela Ferreira

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Espirometria para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas em pacientes com fatores de risco para DPOC: os critérios GOLD e limite inferior da normalidade

Monica Grafino, Filipa Todo-Bom, Ana Cristina Lutas, Jorge Cabral, Marco Pereira,

João Valença, Sofia Tello Furtado



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 47, n.6, novembro/dezembro 2021**DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS**

Validação da versão em português do Brasil do *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* em pacientes com doença pulmonar intersticial
 Humberto Silva, Leandro Cruz Mantoani, Camile Ludovico Zamboti, Wagner Florentin Aguiar, Andrew L. Ries, Aline Ferreira Lima Gonçalves, Thatielle Garcia da Silva, Marcos Ribeiro, Fabio Pitta, Carlos Augusto Camillo

TABAGISMO

Tratamento baseado em atenção plena (*mindfulness*) para cessação do tabagismo: ensaio clínico controlado randomizado

Mariana Sponholz Araujo, Lucas Gabriel da Silva, Gabriel Monteiro Alves Pereira, Nanci Ferreira Pinto, Fábio Marcelo Costa, Lucas Moreira, Daniella Porfírio Nunes, Mariane Gonçalves Martynychen Canan, Maria Helena Santos de Oliveira

ARTIGO ESPECIAL

Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2021

Regina Maria de Carvalho-Pinto, José Eduardo Delfini Cançado, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Jussara Fiterman, Adalberto Sperb Rubin, Alcindo Cerci Neto, Álvaro Augusto Cruz, Ana Luisa Godoy Fernandes, Ana Maria Silva Araujo, Daniela Cavalet Blanco, Gediel Cordeiro Junior, Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano, Marcelo Fouad Rabahi, Marcelo Bezerra de Menezes, Maria Alenita de Oliveira, Marina Andrade Lima, Paulo Márcio Pitrez

META-ANÁLISE

Papel preditivo do dímero D para a mortalidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade: uma revisão sistemática e meta-análise

Cheng Yang, Han-Hua Zeng, Juan Huang, Qian-Yun Zhang, Kun Lin

ARTIGO DE REVISÃO

Mesotelioma pleural maligno: uma atualização

Glaucia N. M. Hajj, Carolina H. Cavarson, Clóvis Antônio Lopes Pinto, Gabriela Venturi, João R. Navarro, Vladimir C. Cordeiro de Lima

CARTAS AO EDITOR

Cenários de doenças infecciosas em uma visão pós-vacina da COVID-19 e futuras pandemias
 João Paulo Cola, Ethel Leonor Noia Maciel

Uso de drogas antifibróticas na pneumonia intersticial familiar: análise de uma família
 Deborah dos Reis Estrella, Eliane Viana Mancuzo, Ricardo de Amorim Corrêa

Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose: 20 anos de história na luta contra a Tuberculose
 Ethel L. Maciel, Ricardo A. Arcêncio, José R. Lapa e Silva

Um estudo observacional de centro único sobre o hábito de tabagismo e medidas preventivas para COVID-19

Sérgio Renato da Rosa Decker, Eduardo Dambros, Eduardo Gehling Bertoldi

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Pneumomediastino e pneumorraque como complicações da dermatomiosite
 Tatiana Almeida Gonçalves, Daniella Braz Parente, Miriam Menna Barreto

Adenocarcinoma do cólon: uma causa incomum de metástases pulmonares calcificadas
 Thiago Franchi Nunes, Rodrigo Augusto Melão Martinho, Edson Marchiori

CORRESPONDÊNCIA

Resposta a “A pandemia de COVID-19 e a oportunidade de acelerar o monitoramento remoto de pacientes”

Marco Antonio Batisti Pasquali, Pedro Henrique Geremias Redivo, Viviane Mezzomo, Aline Oenning Baggio, Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon

RELAÇÃO DE REVISORES

Relação de revisores do volume 47 (1-6) 2021



Asma grave no Brasil: do diagnóstico ao tratamento

Eduardo Vieira Ponte¹, Adelmir Souza-Machado²

A ampliação do acesso ao corticoide inalatório tem contribuído para a importante redução da morbidade e mortalidade por asma no Brasil e no mundo.^(1,2) Entretanto, alguns indivíduos asmáticos permanecem sintomáticos apesar de terem recebido prescrição de terapia de manutenção por via inalatória em dose adequada. Para esses pacientes, é crucial confirmar o diagnóstico correto de asma, além de identificar e mitigar os fatores agravantes modificáveis que contribuem para a ausência de controle da asma, tais como o uso inadequado dos dispositivos inalatórios, má adesão ao tratamento, exposição a estímulos ambientais e comorbidades não controladas. Após essa abordagem, se a asma permanece não controlada, é possível estabelecer o diagnóstico de asma grave.⁽³⁾

Aproximadamente 3,7% dos pacientes asmáticos têm doença grave.⁽⁴⁾ Apesar da prevalência relativamente baixa, os pacientes com asma grave estão particularmente susceptíveis à perda da qualidade de vida e da função pulmonar, assim como a exacerbações com necessidade de internação hospitalar.^(5,6) Além dos desfechos desfavoráveis diretamente relacionados à asma, o uso de doses elevadas das medicações inalatórias e o uso frequente de corticoide sistêmico nesses pacientes, apesar de minimizarem a morbidade e mortalidade por eventos respiratórios, agregam morbidade relacionada aos efeitos sistêmicos desses fármacos.⁽⁷⁾ Dentre os efeitos sistêmicos mais relevantes, citam-se a perda de densidade mineral óssea, elevação da glicemia, ganho ponderal, imunossupressão, entre outros.

Este contexto preocupante tem impulsionado pesquisas para compreender melhor os mecanismos que determinam a asma grave. Os avanços nos conhecimentos sobre a imunopatologia e fisiopatologia permitiram o desenvolvimento de novos tratamentos,⁽⁸⁾ e ensaios clínicos têm demonstrado que medicamentos anteriormente utilizados para outras doenças respiratórias, como os broncodilatadores antimuscarínicos de longa duração, também são eficazes para o tratamento da asma grave.⁽⁹⁾ Os corticoides inalatórios associados aos broncodilatadores β_2 -agonistas de longa duração habitualmente compõem o esquema terapêutico principal para asmáticos graves, enquanto a adição de outros fármacos ou terapias não farmacológicas deve ser guiada pelas características fenotípicas de cada indivíduo.⁽¹⁰⁾ Para exemplificar, alguns fármacos imunobiológicos são indicados para asma grave eosinofílica, enquanto o anticorpo anti-IgE está indicado para os indivíduos atópicos com IgE elevada; a azitromicina, apesar da menor robustez das evidências, tem sido indicada para prevenir exacerbações da asma;

e a termoplastia brônquica é o último recurso para os pacientes que não respondem ou não preenchem critérios para medicamentos imunobiológicos.

Se por um lado a diversidade de opções terapêuticas e o conceito de terapia de precisão contribuem para melhorar o prognóstico da asma grave, por outro lado tornam o manejo dessa doença um pouco mais complexo. O manejo da asma grave, portanto, deve ser feito por profissionais especializados, mas não é viável que todos os pacientes com essa condição sejam encaminhados para os centros de excelência que habitualmente estão inseridos em instituições de ensino ou no sistema de saúde terciário de grandes e médios centros urbanos. É necessário que os profissionais de saúde que cuidam de doenças respiratórias na atenção secundária também estejam capacitados e tenham a estrutura necessária para identificar e tratar a asma grave. É nesse contexto que a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) publica as "Recomendações para o Manejo da Asma Grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021".⁽¹¹⁾ Esse documento foi construído por um painel de 17 pneumologistas com experiência clínica e em pesquisa na asma grave. O texto aborda de forma objetiva e didática os tópicos mais relevantes e atuais sobre esse tema, como os critérios para diagnóstico da asma grave; biomarcadores úteis para fenotipagem; aspectos importantes sobre a imunopatologia da asma grave, cuja compreensão é necessária para entender o racional das estratégias de manejo guiado por fenótipos; e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil. Ao discorrer sobre as terapias disponíveis, o documento da SBPT⁽¹¹⁾ não apenas compila os resultados de eficácia e segurança encontrados nos ensaios clínicos mais recentes, mas também traz evidências de estudos pragmáticos de mundo real, adequados à realidade brasileira.

Esse documento⁽¹¹⁾ tem o grande mérito de facilitar a divulgação do conhecimento mais atual sobre o tema, mas divulgar o conhecimento é apenas uma das etapas necessárias para o amplo diagnóstico e tratamento da asma grave. Atualmente, existem limitações estruturais fora dos centros de referência que podem dificultar o cumprimento das recomendações da SBPT no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Por exemplo, o número elevado de pacientes em relação à quantidade de profissionais de saúde que cuidam de doenças respiratórias limita o tempo disponível para a consulta de cada paciente, o que pode comprometer a qualidade da avaliação; os pacientes atendidos nos serviços públicos de saúde frequentemente têm limitações financeiras para solucionar problemas ambientais no domicílio; exames

1. Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí (SP) Brasil.

2. Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

complementares simples, como a espirometria, nem sempre estão disponíveis em centros urbanos menos populosos; e exames complementares complexos necessários para o diagnóstico da asma grave, apesar de estarem progressivamente mais acessíveis, ainda não estão amplamente disponíveis.⁽¹²⁾ Adicionalmente, ainda há a dificuldade de acesso aos medicamentos imunobiológicos e à termoplastia brônquica, que não estão efetivamente disponibilizados pelo SUS. Felizmente, a última atualização dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para asma do Ministério da Saúde⁽¹³⁾ incorpora dois imunobiológicos ao esquema

terapêutico da asma grave proposto pelo SUS, especificamente o omalizumabe e o mepolizumabe, abrindo a possibilidade de que esses fármacos estejam disponíveis em um futuro não muito distante.

O primeiro passo para resolver um problema é conhecê-lo. Vamos trabalhar para que as "Recomendações para o Manejo da Asma Grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021"⁽¹¹⁾ sejam amplamente divulgadas para médicos de nossa especialidade e de especialidades afins e que as informações pertinentes estejam disponíveis para profissionais de saúde da atenção primária, pacientes e gestores.

REFERÊNCIAS

1. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-336. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430504>
2. Bezerra de Menezes M, Ponte EV, Bertagni Mingotti CF, Carvalho Pinto RM, Bagatin E, Bião Lima V, et al. Provision of inhaled corticosteroids is associated with decrease in hospital admissions in Brazil: A longitudinal nationwide study. *Respir Med*. 2020;166:105950. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105950>
3. Lago VCD, Vale SAD, Godoy I. Yes, there really are individuals with severe asthma: the importance and limitations of data obtained from specialized centers. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20200191. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200191>
4. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
5. Silva JN, Rocha A, de Souza IA, Athanazio R, Ponte EV. Does peripheral blood eosinophil count predict lung function improvement in adult subjects with asthma?. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):388-389. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.05.024>
6. Ponte EV, Mingotti CFB, Mamoni RL, Marchi E, Martinelli JE, de Menezes MB, et al. Hospital admission rate in children and adolescents with mild persistent asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(7):1889-1895. <https://doi.org/10.1002/ppul.25363>
7. Ponte EV, Mingotti CB, Souza-Machado C, Silva JN, Chequi L, Arbex FF, et al. Comparing hospital admissions, comorbidities, and biomarkers between severe asthma and Gold III-IV chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2021;10.1111/crj.13435. <https://doi.org/10.1111/crj.13435>
8. Marques Mello L, Viana KP, Moraes Dos Santos F, Saturnino LTM, Kormann ML, Lazaridis E, et al. Severe asthma and eligibility for biologics in a Brazilian cohort. *J Asthma*. 2021;58(7):958-966. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1748049>
9. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(24):2466-2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>
10. Alves AM, Mello LM, Matos ASL, Cruz AA. Clinical features and associated factors with severe asthma in Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20180341. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180341>
11. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci-Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210173.
12. Ponte EV, Fanelli MF, Ferreira RTR, Pereira JF, Alcadipane MSES, de Lima VB, et al. Lung Cancer Mortality and the Availability of Chest Computerized Tomography: A Longitudinal Nationwide Study. *Cancer Invest*. 2020;38(5):270-276. <https://doi.org/10.1080/07357907.2020.1768400>
13. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [updated 2021 Aug 24; cited 2021 Sep 20]. Portaria Conjunta Nº 14, de 24 de Agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. [Adobe Acrobat document, 105p.]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>



A pneumologia do século XXI e a marca da COVID-19

Marcelo Alcantara Holanda^{1,2} 

Dois anos se passaram desde o primeiro caso de COVID-19 causada por um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, na cidade de Wuhan, China. Os números da maior pandemia dos últimos 100 anos falam por si: cerca de 255 milhões de casos notificados, 5,25 milhões de óbitos, dos quais mais de 615 mil no Brasil (11,7% do total), e um contingente de sequelados ainda não devidamente avaliado. O surgimento de variantes virais torna incerta a sua superação por completo. Felizmente, em feito inédito, mais de 8 bilhões de doses de vacinas desenvolvidas em tempo curto foram administradas. Dessas, 314 milhões no nosso país, apesar de difusão de ideias e ações negacionistas pelo governo federal, levando à falta de coordenação nacional, à desinformação e a uma nociva e desnecessária politização da crise sanitária em prejuízo do enfrentamento baseado na ciência, na gestão eficiente e na coesão social solidária como elementos fundamentais.^(1,2)

Logo nos primeiros meses de 2020 se viu que 10-15% dos pacientes que necessitam de hospitalização desenvolvem um quadro de insuficiência respiratória hipoxêmica de difícil tratamento, muitos com SDRA grave. O desafio era enorme. Inexistiam recomendações para o suporte ventilatório não invasivo. Havia justificado temor de que essas estratégias resultassem em maciça contaminação de profissionais da linha de frente. O termo “intubação precoce” foi amplamente empregado e, infelizmente, praticado. Uma coorte das primeiras 250 mil hospitalizações pela doença no país evidenciou uma alarmante mortalidade de 80% dos pacientes intubados.⁽³⁾

Ainda assim, toda crise é também uma oportunidade. A pneumologia, pelas próprias características da COVID-19, foi convocada a dar resposta e assumir o protagonismo no enfrentamento à pandemia. A nossa participação tem se dado em frentes diversas, abrangendo a assistência aos pacientes, a disseminação e o compartilhamento de conhecimentos, a interface com outras especialidades, a pesquisa, a inovação e a participação nas ações governamentais, na gestão da crise e na comunicação com a sociedade.⁽⁴⁾

Fomos chamados a participar do cuidado aos pacientes nas emergências, Unidades de Pronto Atendimento, UTIs e enfermarias em todas as regiões do país. Assumimos a coordenação de unidades de atendimento, definindo e organizando protocolos e procedimentos, escrevendo e divulgando documentos de orientação técnica, bem como ajudando a definir estruturas, equipamentos e processos, desde a oxigenoterapia ao suporte com oxigenação extracorpórea, em cooperação com outras especialidades como terapia intensiva, anestesiologia, clínica médica,

médicos da atenção primária, fisioterapeutas, enfermeiras e muitos outros, incluindo os gestores do Sistema Único de Saúde e da rede de Saúde Suplementar. Já sabíamos que éramos poucos para essa hercúlea tarefa. Há uma carência de formação e de treinamento prático em ventilação mecânica no país, assim como no mundo. Dos 4.671 sócios atuais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a Comissão de Terapia Intensiva conta com apenas 328 inscritos (7%). Esse fato obrigou o recrutamento de profissionais inexperientes nesse campo de atuação, o que demandou de pneumologistas com expertise na área atividades de supervisão e de ensino continuado ou a coordenação de atividades por telemedicina criadas em meio ao colapso de boa parte do sistema de saúde (Figura 1).⁽⁵⁾

Um ponto de destaque tem sido a produção de conhecimento de forma contínua, profusa e abrangente relacionado à COVID-19, gerando evidências para embasar protocolos e contribuindo para a otimização da atenção ambulatorial e hospitalar dos pacientes. No Jornal Brasileiro de Pneumologia, até o presente número, foram publicados 48 artigos sobre a COVID-19, enfocando desde aspectos epidemiológicos até a reabilitação de pacientes. O ecossistema da inovação em saúde ganhou impulso com a participação de pneumologistas em equipes interdisciplinares visando desenvolver novos dispositivos e procedimentos que pudessem mitigar as ondas pandêmicas. No Ceará, desenvolvemos em curto intervalo de tempo uma interface tipo capacete com boa eficácia e segurança para a aplicação de CPAP sem uso de ventiladores. Esse sistema foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para comercialização e distribuição em todo o território nacional, alcançando milhares de pacientes em 2021.^(6,7)

Na ausência de um programa nacional de educação e conscientização sobre a pandemia, diversas personalidades da especialidade foram responsáveis por levar informação à população e fazer frente às notícias falsas. Fomos, muitas vezes, a voz da medicina baseada em evidências na mídia. Corroborando esse fato, a Dra. Margaret Dalcolmo, Presidente eleita da SBPT, recebeu o prêmio “Faz Diferença” do jornal O Globo.⁽⁸⁾ Entre as sociedades médicas, a SBPT atuou fortemente junto a Associação Médica Brasileira, Ministério da Saúde, sociedades internacionais e diversos órgãos de representação, inovando e criando novos canais de comunicação digital. Destaca-se a atuação das Dras. Irma de Godoy e Jaqueline Sonoe Ota Arakaki, representantes da nossa Sociedade no Comitê Extraordinário de Monitoramento COVID-19. Trata-se de uma iniciativa conjunta da Associação Médica

1. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

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



Figura 1. Visita multiprofissional em unidade respiratória criada especialmente para COVID-19 no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE). No detalhe, paciente em uso de CPAP por capacete presenciando a discussão de casos com residentes, fisioterapeutas, enfermeiros e médicos de outras especialidades sob a coordenação do serviço de pneumologia.

Brasileira com as especialidades e que atua consolidando informações sobre o enfrentamento à pandemia e disponibilizando orientações periódicas de qualidade aos cidadãos e aos profissionais da saúde.⁽⁹⁾

É certo que novas catástrofes e pandemias nos atinjam no futuro. É evidente a necessidade de fortalecimento de nossa especialidade para os sistemas de saúde, cabendo expandir a formação de profissionais e aumentar a educação permanente. Nosso papel na formulação e na execução de políticas públicas de saúde na área

respiratória precisa ser fortalecido, desde a atenção primária e prevenção dos agravos respiratórios até o suporte avançado de vida aos pacientes graves que necessitam de ventilação mecânica e reabilitação. Para evoluirmos, essas ações requerem valorização da ética, da ciência, da tecnologia e da inovação, aliadas a compromissos humanistas e sociais como valores inegociáveis da nossa profissão e especialidade. Não somos os mesmos de dois anos atrás. Podemos ser melhores.

REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins University of Medicine [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2021 [cited 2021 Dec 1]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Brasil. Senado Federal [homepage on the Internet]. Brasília: Senado Federal; c2021 [cited 2021 Dec 1]. CPI da Pandemia. Relatórios. Available from: <https://legis.senado.leg.br/comissoes/mnas?codcol=2441&tp=4>
3. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baiao F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
4. Barreiro E, Jiménez C, García de Pedro J, Ramírez Prieto MT. COVID-19 and xxi Century Pulmonology: Challenge or Opportunity?. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(7):411-412. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.006>
5. Holanda MA, Pinheiro BV. COVID-19 pandemic and mechanical ventilation: facing the present, designing the future. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200282. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200282>
6. Holanda MA, Tomaz BS, Menezes DGA, Lino JA, Gomes GC. ELMO 1.0: a helmet interface for CPAP and high-flow oxygen delivery. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20200590. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200590>
7. Tomaz BS, Gomes GC, Lino JA, Menezes DGA, Soares JB, Furtado V, et al. ELMO, a new helmet interface for CPAP to treat COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure outside the ICU: a feasibility study. *J Bras Pneumol*. 2022; 48(1):e20210349.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT; c2021 [cited 2021 Dec 1]. Margareth Dalcolmo é eleita a personalidade do ano de 2020. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/margareth-dalcolmo-premio-faz-diferenca/>
9. Associação Médica Brasileira [homepage on the Internet]. São Paulo: AMB [cited 2021 Dec 1]. CEM COVID_AMB. Available from: <https://amb.org.br/category/ceb-covid/>



Menos pode ser mais: CPAP vs. APAP no tratamento da apneia obstrutiva do sono

Christiano Perin¹, Pedro Rodrigues Genta²

A terapia de primeira linha mais comum para a apneia obstrutiva do sono (AOS) é o uso de dispositivos de pressão positiva nas vias aéreas durante o sono. A pressão positiva nas vias aéreas alivia diretamente a obstrução das vias aéreas superiores por meio do aumento da pressão luminal, mantendo assim a patência das vias aéreas. O uso de pressão positiva nas vias aéreas resulta em redução clinicamente significativa da gravidade da doença, sonolência, pressão arterial e acidentes automobilísticos, além de melhorar a qualidade de vida relacionada ao sono em adultos com AOS.⁽¹⁾ A pressão positiva nas vias aéreas pode ser administrada por meio de pressão fixa (CPAP) durante todo o período de sono ou por meio de *auto-adjusting PAP* (APAP, pressão positiva autoajustável) que varia de acordo com eventos respiratórios obstrutivos (limitação do fluxo aéreo ou hipopneia/apneia) que são constantemente detectados pelo dispositivo. Apesar da eficácia e adesão semelhantes, o APAP é atualmente usado com mais frequência que o CPAP no tratamento com pressão positiva nas vias aéreas em longo prazo. Em um estudo que avaliou a adesão à pressão positiva nas vias aéreas em curto prazo em 2,62 milhões de pacientes com AOS, 50% dos dispositivos eram dispositivos de APAP, 41% eram dispositivos de CPAP e os 9% restantes eram dispositivos de BIPAP ou servoventiladores adaptativos.⁽²⁾ Os custos mais elevados dos dispositivos de APAP representam um desafio especial para os países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, onde a AOS é subtratada em virtude da falta de recursos.

O APAP é tão eficaz quanto o CPAP no que tange à normalização do índice de apneias e hipopneias (IAH) e à melhora da sonolência, qualidade de vida e função neurocognitiva, com a vantagem de que a média da pressão aplicada durante a noite é significativamente mais baixa.⁽³⁾ Isso teoricamente aumentaria o conforto do paciente com o dispositivo, aumentando, portanto, a adesão. No entanto, a literatura não corrobora essa teoria. Em uma meta-análise de 23 ensaios clínicos controlados randomizados, não se observou nenhuma diferença clinicamente significativa entre adultos com AOS tratados com APAP e aqueles tratados com CPAP quanto à média de horas de uso.⁽⁴⁾

Como mencionado anteriormente, uma possível vantagem do APAP sobre o CPAP é a capacidade de ajustar automaticamente as pressões terapêuticas conforme a gravidade da AOS muda com as flutuações de peso, consumo noturno de álcool, posição corporal, estágios do sono e mudanças na anatomia das vias aéreas superiores. Por outro lado, o APAP apresenta algumas desvantagens

para alguns pacientes: a interrupção do sono por flutuações de pressão⁽⁵⁾ e o retorno de distúrbios respiratórios do sono quando os algoritmos do dispositivo diminuem a pressão positiva nas vias aéreas.⁽⁴⁾ Além disso, aumentos inadequados ou inadvertidos da pressão podem resultar em apneia central do sono ou respiração periódica.⁽⁶⁾ Em um ensaio clínico controlado randomizado no qual se comparou o impacto do APAP e do CPAP fixo na pressão arterial em pacientes com AOS, o APAP não reduziu a pressão arterial diastólica de 24 h tão eficientemente como o fez o CPAP.⁽⁷⁾ Outros estudos evidenciaram que o APAP não é tão eficaz quanto o CPAP na redução do tônus simpático durante o sono⁽⁸⁾ ou na melhora de fatores de risco cardiovascular em pacientes com AOS.⁽⁹⁾ Esses achados poderiam ser atribuídos a microdespertares causados por variações nas pressões terapêuticas durante o sono e a vazamentos não intencionais causados por aumentos repentinos da pressão terapêutica em resposta a eventos respiratórios.⁽⁵⁾ Em um estudo,⁽¹⁰⁾ pacientes que recebiam APAP passaram a receber CPAP quando não aderiam ao tratamento, permaneciam sintomáticos ou se queixavam de efeitos colaterais. Após a mudança de APAP para CPAP, os pacientes apresentaram melhora na adesão e sonolência.⁽¹⁰⁾ Em comparação com aqueles que não mudaram para CPAP, aqueles que o fizeram apresentaram mais sono N1, maior índice de despertares e menor nadir de saturação de oxigênio.⁽¹⁰⁾ Esses resultados sugerem que o CPAP é melhor que o APAP para alguns pacientes, possivelmente aqueles com um sono mais leve e que são mais propensos a despertares durante os ajustes de pressão realizados pelos dispositivos de APAP.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Alves et al.⁽¹¹⁾ apresentam um interessante estudo realizado em um centro de medicina do sono em Portugal, no qual avaliam a eficácia e a possível economia decorrente do uso de um protocolo para que pacientes com AOS previamente tratados passem de APAP para CPAP. Os autores incluíram prospectivamente 93 pacientes com AOS bem adaptados à terapia com APAP (isto é, pacientes que aderiam ao tratamento, apresentavam IAH controlado e não apresentavam escape aéreo relevante) para que passassem a receber CPAP com pressão fixa baseada no percentil 90-95 das pressões registradas pelo dispositivo de APAP nos meses anteriores. Após uma média de quase dois anos de acompanhamento, os autores observaram que apenas 5,4% dos pacientes não toleraram a mudança para CPAP e tiveram que retornar ao APAP. Entre aqueles que toleraram o CPAP, observou-se que o CPAP foi tão eficaz quanto o APAP no controle do IAH e na melhora

1. LabSono, Hospital Mãe de Deus Center, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Laboratório do Sono, Laboratório de Investigação Médica 63, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

da sonolência. A adesão ao tratamento também foi semelhante, e o CPAP apresentou menos efeitos adversos do que o APAP. Outro achado relevante foi a economia de mais de 10.000 euros ao longo do estudo com o uso de pressão positiva nas vias aéreas, já que o aluguel do equipamento de CPAP é mais barato do que o do equipamento de APAP.

Segundo os autores,⁽¹¹⁾ o estudo apresenta algumas limitações, inclusive um possível viés de seleção, já que apenas pacientes bem adaptados e com boa adesão ao tratamento com APAP foram selecionados para receber a terapia com CPAP. Além disso, o fato de que o estudo foi realizado em apenas um centro em Portugal pode limitar a validade externa dos achados.

Os achados do estudo de Alves et al.⁽¹¹⁾ corroboram o que testemunhamos na prática diária, isto é, que a maioria dos pacientes com AOS tolera CPAP e APAP igualmente, sendo o CPAP mais bem tolerado que o APAP em alguns casos. Assim, é possível que o CPAP

seja preferível para um subgrupo significativo de pacientes.⁽¹⁰⁾ O que realmente aumenta a adesão ao tratamento com pressão positiva nas vias aéreas não é o tipo de equipamento, mas sim as ações educativas e o acompanhamento regular presencial e remoto, permitindo a resolução de problemas e o reforço positivo do tratamento.⁽¹²⁾

O estudo de Alves et al.⁽¹¹⁾ sugere que o APAP deve ser usado principalmente como estratégia terapêutica inicial para titulação da pressão. Depois de alguns dias, mudar para CPAP é igualmente eficaz, porém mais barato. Essa estratégia pode ser especialmente importante em locais com poucos recursos, como o Brasil. O dinheiro economizado por meio dessa abordagem poderia ser usado para oferecer tratamento a um número significativamente maior de pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-343. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>
2. Cistulli PA, Armitstead J, Pepin JL, Woehrle H, Nunez CM, Benjafield A, et al. Short-term CPAP adherence in obstructive sleep apnea: a big data analysis using real world data. *Sleep Med*. 2019;59:114-116. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.004>
3. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*. 2012;1:20. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-20>
4. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7638>
5. Fuchs FS, Wiest GH, Frank M, Harsch IA, Schahin SP, Hahn EG, et al. Auto-CPAP therapy for obstructive sleep apnea: induction of microarousals by automatic variations of CPAP pressure?. *Sleep*. 2002;25(5):514-518. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.5.512>
6. Boudewyns A, Van de Heyning P, De Backer W. Appearance of central apnoea in a patient treated by auto-CPAP for obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 1998;92(6):891-893. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90399-7](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90399-7)
7. Pepin JL, Tamisier R, Baguet JP, Lepaulle B, Arbib F, Arnol N, et al. Fixed-pressure CPAP versus auto-adjusting CPAP: comparison of efficacy on blood pressure in obstructive sleep apnoea, a randomised clinical trial. *Thorax*. 2016;71(8):726-733. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207700>
8. Patruno V, Tobaldini E, Bianchi AM, Mendez MO, Coletti O, Constantino G, et al. Acute effects of autoadjusting and fixed continuous positive airway pressure treatments on cardiorespiratory coupling in obese patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):164-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.009>
9. Patruno V, Aiolfi S, Constantino G, Murgia R, Selmi C, Malliani A, et al. Fixed and autoadjusting continuous positive airway pressure treatments are not similar in reducing cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;131(5):1393-1399. <https://doi.org/10.1378/chest.06.2192>
10. Sangal RB, Sudan N. Baseline Lighter Sleep and Lower Saturation Are Associated With Improved Sleepiness and Adherence on Continuous Rather Than Autotitrating Positive Airway Pressure. *Clin EEG Neurosci*. 2020;51(3):174-179. <https://doi.org/10.1177/1550059419892759>
11. Alves A, Gigante AR, et al. Transition from APAP to CPAP may be a cost-effective health intervention in OSA patients. *J Bras Pneumol*. 47(6):e
12. Damjanovic D, Fluck A, Bremer H, Müller-Quernheim J, Idzko M, Soricther S. Compliance in sleep apnoea therapy: influence of home care support and pressure mode. *Eur Respir J*. 2009;33(4):804-811. <https://doi.org/10.1183/09031936.00023408>



O Sol também se levanta

Emanuel Sarinho¹, José Dirceu Ribeiro², Paulo Camargos³

A despeito das mínimas quantidades, vitaminas são indispensáveis ao funcionamento do organismo. Hábitos de vida e alimentação saudáveis suprem as necessidades diárias, inclusive de vitamina D (VitD), resultado da adaptação do ser humano ao longo de milhares de anos para obtê-la a partir de fontes naturais, seja pela síntese na pele a partir da exposição à luz solar, seja pelo consumo de alimentos ricos em sua provitamina, tais como ovo, peixes de água fria, cogumelos e óleo de fígado de bacalhau.⁽¹⁾

Concentrações adequadas de VitD modulam a resposta imunológica e atuam decisivamente na saúde respiratória. Na deficiência, isto é, em concentrações séricas inferiores a 10 ng/mL, ocorrem inflamação da musculatura lisa de vias aéreas, produção excessiva de muco e hiper-reatividade brônquica.

POR QUE ISSO ACONTECE?

A VitD é um dos mediadores lipofílicos que participam da imunidade inata e adaptativa. Em relação à primeira, a ação dessa vitamina apresenta maior magnitude para a saúde, pois estimula células dendríticas, células linfóides inatas e moléculas, como catelicidinas e β -defensinas, que exercem atividade antimicrobiana e promovem o treinamento imunológico e metabólico, adequação epigenética e apoptose. Favorece ainda a proliferação de células dendríticas tolerogênicas e de receptores inibitórios, protegendo o organismo da inflamação indesejada. Quanto à imunidade adaptativa, ela contribui para minimizar a hiperfunção das células Th1 e Th17 e modular a resposta Th2.^(1,2) A inibição da resposta Th2 é realizada pelo estímulo TGF- β e IL-10, duas citocinas imunomoduladoras. Ambas, em associação com o estímulo do fator de transcrição Foxp3 e linfócitos T regulatórios, bloqueiam a IL-13 e a exacerbação da inflamação Th2. Dessa forma, linfócitos B produzirão, predominantemente, IL-10 e anticorpos IgG4, decorrendo bloqueio de fenômenos alérgicos. Assim, a VitD previne eosinofilia e neutrofilia com produção excessiva de IL-8 e inibe a proliferação e a diferenciação de plasmócitos hipersecretores de IgE, bem como a maturação e migração de mastócitos para as vias aéreas.^(1,2)

COMO ESSE BEM ORQUESTRADO CONJUNTO DE REAÇÕES SE TRADUZ NA CLÍNICA?

Nas últimas décadas, a deficiência e a insuficiência da VitD têm sido analisadas como um biomarcador e fator de risco na profilaxia e no tratamento complementar da asma.⁽³⁾ Todavia, esses trabalhos, praticamente

todos conduzidos em países de clima temperado com limitada insolação ao longo do ano, não mostraram resultados convergentes. Esse fato ficou demonstrado nas conclusões de algumas meta-análises. Uma delas incluiu 36 estudos que analisaram os níveis séricos e o tratamento complementar da asma com VitD versus placebo.⁽³⁾ Em 5.711 crianças asmáticas, os níveis da vitamina foram significativamente mais baixos do que em 21.561 crianças sem asma. As crianças que receberam VitD tiveram menos exacerbações do que o grupo placebo.⁽³⁾ Esse fato também foi confirmado em outros estudos, nos quais não se encontraram diferenças na função pulmonar entre os grupos.^(4,5)

Uma das hipóteses levantadas para explicar o menor número de exacerbações foi que os baixos níveis de VitD predispõem a infecções virais, um dos principais desencadeadores das exacerbações.⁽⁴⁾ A comparação de diferentes estudos aponta para a heterogeneidade estatística entre desfechos clínicos e funcionais. A possível explicação reside em fatores diversos, tais como doses prescritas, níveis basais e duração dos períodos de suplementação com VitD; faixa etária dos pacientes; latitude; variabilidade amostral; riscos de vieses e seu controle; tempo de acompanhamento; e medicações utilizadas, entre elas os corticosteroides orais, responsáveis pela redução dos níveis séricos de VitD.⁽³⁻⁵⁾ Outra variável crítica é inerente ao metabolismo da VitD. Sabe-se que ela tem meia-vida prolongada com sua suplementação diária por no mínimo três meses para atingir um nível sérico estável, ou seja, estratégias diferentes na administração e definição de níveis séricos podem gerar resultados distintos.

A complexidade das relações entre VitD e asma é ampliada diante da importância de variantes em muitos genes que interferem na regulação da VitD, que incluem a via metabólica e receptores no músculo liso epitelial e brônquico, que aumentam a expressão de várias citocinas e interleucinas, além de contribuírem para a associação entre VitD e inflamação.⁽⁶⁾

Um estudo publicado neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia traz à tona toda essa gama de comentários, questionamentos e especulações.⁽⁷⁾ Apesar da adoção de uma amostragem populacional para obter dois grupos comparáveis, esse objetivo não foi alcançado para todas as variáveis do estudo. Por exemplo, a significância estatística verificada entre faixas etárias e categorias de escolas, bem como a diferença marginal na atividade física, podem ter potencialmente introduzido vieses de seleção tanto para a prevalência de asma quanto para

1. Área Acadêmica de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

os níveis de VitD. Conforme apontado pelos autores, é sabido que relações de causalidade não podem ser estabelecidas a partir de estudos transversais; apenas delineamentos de coorte ou de caso-controle podem prover a resposta. Além disso, seria desejável confirmar o diagnóstico clínico de asma ativa por meio de testes de função pulmonar. No entanto, a escassez de estudos realizados em regiões tropicais sobre o assunto torna esse um dos méritos do estudo.⁽⁷⁾

Na realidade da prática clínica em nosso país e talvez em seus congêneres localizados nos trópicos onde, parafraseando Ernest Hemingway, o “*Sol também — e sempre — se levanta*”,⁽⁸⁾ a deficiência/insuficiência de VitD não é a primeira suspeita quando o clínico se depara com uma criança ou adolescente com asma não controlada. Essa condição, sobretudo, deve estar associada à falta ou ao uso inadequado de corticoide inalatório e de outros medicamentos indicados para asma, medidas não farmacológicas e manejo das comorbidades. Na ausência de resposta clínica a essas

medidas, a reposição de VitD deve ser considerada em crianças com baixos níveis séricos dessa vitamina,⁽³⁾ assim como a exposição solar cuidadosa e sistemática deve ser realizada.⁽⁹⁾

Entre outras, uma das razões para o surgimento das polêmicas em torno da VitD deve ser debitada ao Dr. Michael Holick. Ao lado das divergências publicadas em periódicos científicos,⁽³⁻⁶⁾ o assunto ocupou espaços editoriais na imprensa leiga. Conforme matéria publicada no *The New York Times* em 18/08/2018, o entusiasmo do Dr. Holick pelo nutriente ultrapassou os limites das boas práticas da ciência e se adentrou pelo nebuloso terreno dos conflitos de interesse.⁽¹⁰⁾ A elevação artificial do que antes se consideravam valores de referência causou uma verdadeira pseudoepidemia de carência de VitD e promoveu o aquecimento das vendas desse suplemento e de testes diagnósticos que movimentam ganhos financeiros sombrios de cerca de US\$ 1 bilhão ao ano.

Nunca é demais relembrar: o Sol também se levanta.

REFERÊNCIAS

1. O'Sullivan BP, James L, Majure JM, Bickel S, Phan LT, Serrano Gonzalez M, et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(2):354-361. <https://doi.org/10.1002/ppul.25053>
2. Hawrylowicz CM, Santos AF. Vitamin D: can the sun stop the atopic epidemic?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):181-187. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000613>
3. Wang Q, Ying Q, Zhu W, Chen J. Vitamin D and asthma occurrence in children: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Aug 5]. *J Pediatr Nurs*. 2021;S0882-5963(21)00209-8. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.07.005>
4. Chen Z, Peng C, Mei J, Zhu L, Kong H. Vitamin D can safely reduce asthma exacerbations among corticosteroid-using children and adults with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res*. 2021;92:49-61. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.010>
5. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136841>
6. Ashok N, Kirubakaran R, Saraswathy R. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma - A systematic review. *Heliyon*. 2020;6(9):e04795. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04795>
7. maral CSF, Jordão EAOC, Oliveira CL, Felix MMR, Kuschinir MCC, Kuschinir FC. Asthma and vitamin D in Brazilian adolescents: Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210281.
8. Hemingway E. *The Sun Also Rises*. 9th ed. New York: Scribner Book Company; 1996. 290 p.
9. Alfredsson L, Armstrong BK, Butterfield DA, Chowdhury R, Gruijil FR, Feelisch M, et al. Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):5014. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145014>
10. Szabo L. Vitamin D, the sunshine supplement, has shadowy money behind it. *The New York Times*. 2018 Aug 18; [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://www.nytimes.com/2018/08/18/business/vitamin-d-michael-holick.html>



Hipodensidade na base pulmonar

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹

Paciente feminina, 22 anos, assintomática, fez uma tomografia computadorizada (TC) do tórax para esclarecimento de hipertransparência no pulmão esquerdo, visualizada em radiografia do tórax. A TC mostrou uma hipodensidade no terço inferior do pulmão esquerdo (Figura 1A) e a angiotomografia identificou a presença de um vaso anômalo (Figura 1B).

Hipodensidades pulmonares localizadas podem ser de natureza congênita ou adquirida. As principais causas da forma adquirida são o enfisema, as lesões císticas ou escavadas e o aprisionamento aéreo (bronquiolites, enfisema obstrutivo, síndrome de Swier-James-McLeod). É importante no estudo da lesão que se analise a presença de paredes, sua espessura e a existência de exames anteriores para comparação.⁽¹⁾

Dentre as condições congênitas, devem ser discutidas a atresia brônquica, o enfisema lobar congênito (hiperinsuflação pulmonar congênita), os cistos broncogênicos, a malformação adenomatoide cística e o sequestro pulmonar. Algumas características de imagem podem diferenciar tais condições. Na atresia brônquica, a presença de brônquio dilatado cheio de secreção (broncocele) no interior da área enfisematosa é a chave diagnóstica. Os cistos broncogênicos em geral possuem

paredes definidas, e podem estar cheios de líquido ou de ar. No enfisema lobar congênito, os vasos, mesmo que menos numerosos e de menor calibre, podem ser observados de permeio à área hipodensa. A malformação adenomatoide cística em geral é composta por uma massa multicística.⁽¹⁾

O sequestro pulmonar corresponde a uma porção do pulmão separada do restante do parênquima normal recebendo suprimento sanguíneo por uma artéria sistêmica anômala, em geral o ramo direto da aorta. A característica de imagem que sela o diagnóstico é a identificação da artéria anômala, que na grande maioria dos casos se situa em segmento basal posterior de um dos lobos inferiores. A lesão pode ser cística, uni- ou multiloculada, sólida ou mista, podendo ter a presença de níveis líquidos. O sequestro pode ser intra- ou extralobar. Na forma intralobar, mais comum, a porção sequestrada fica limitada pela pleura visceral do pulmão normal. Já na forma extralobar, o parênquima sequestrado possui envoltório pleural próprio. Em geral, pacientes com sequestro pulmonar são assintomáticos, mas podem também apresentar infecções respiratórias de repetição, especialmente na sua forma intralobar. A forma extralobar frequentemente está associada a outras malformações congênitas.^(1,2)

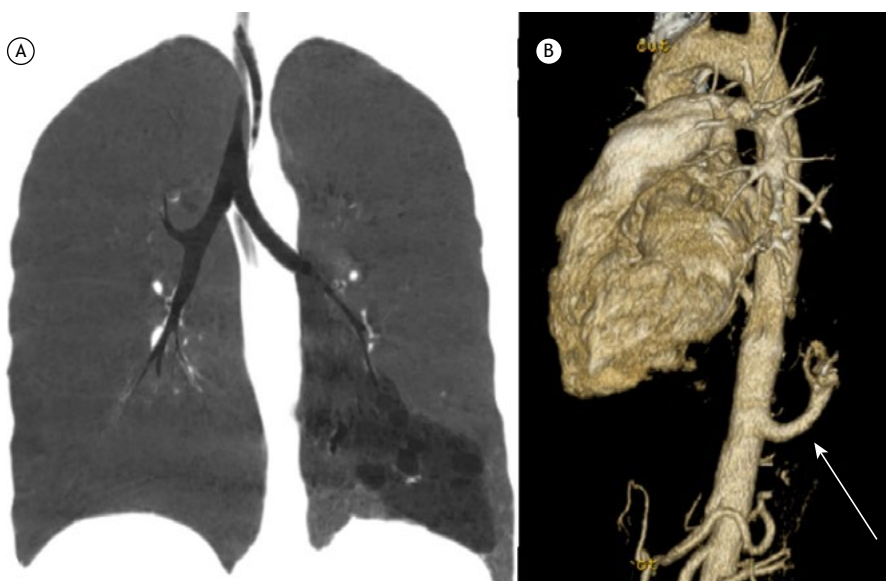


Figura 1. Em A, tomografia computadorizada com reconstrução coronal em MINIP, mostrando área hipodensa no terço inferior do pulmão esquerdo sem limites definidos. Em B, reconstrução tridimensional mostrando vaso anômalo nascendo diretamente da aorta descendente (seta).

REFERÊNCIAS

1. Müller NL, Silva CI, editors. Imaging of the Chest. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000381>.
2. Gabelloni M, Faggioni L, Accogli S, Aringhieri G, Neri E. Pulmonary sequestration: What the radiologist should know. Clin Imaging. 2021;73:61-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.040>.

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.



Desenvolvendo a capacidade de pesquisa na América Latina e no Brasil: o programa MECOR

Juliana Carvalho Ferreira^{1,2}, Irma de Godoy³, Marcia Pizichinni⁴,
Ana Menezes⁵, Cecilia María Patino^{1,6}

O QUE É MECOR?

Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research (MECOR, Métodos em Pesquisa Epidemiológica, Clínica e Operacional) é um programa de treinamento criado pela *American Thoracic Society* (ATS) para desenvolver a capacidade de pesquisa clínica em países de baixa e média renda em todo o mundo, com o objetivo de melhorar a saúde respiratória nessas regiões. O programa começou na América Latina em 1994 e agora é oferecido em sete países/regiões ao redor do globo. Na América Latina, o programa é uma parceria entre a ATS, a *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT) e quatro outras sociedades respiratórias: a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a *Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax*, a *Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax* e a *Asociación Argentina de Medicina Respiratoria*.

O objetivo do Programa MECOR é treinar pesquisadores, acadêmicos, médicos e profissionais de saúde pública para delinear e conduzir pesquisa científica rigorosa e reproduzível que seja relevante para as necessidades dos ambientes em que trabalham.⁽¹⁾ Em última análise, o programa tem como objetivo melhorar a saúde pulmonar global por meio do desenvolvimento da capacidade de pesquisa local, nacional e regional.⁽¹⁾

MECOR NO BRASIL

O programa é realizado em um país da América Latina durante uma semana todos os anos. O primeiro curso MECOR no Brasil foi em São Paulo em 1997. Desde então, o curso já foi realizado no Brasil sete vezes, incluindo o curso MECOR 2021, que foi on-line devido à pandemia COVID-19. Nestes 27 anos, 621 alunos brasileiros já cursaram o MECOR, correspondendo a aproximadamente 35% do total de alunos (Figura 1). Porém, quando o curso é realizado no Brasil, aproximadamente 60% dos alunos são de diferentes regiões do Brasil.

IMPACTO

Dado que o MECOR é um programa de capacitação em pesquisa, o impacto esperado é que os graduados latino-americanos prosperem como pesquisadores em

medicina respiratória, terapia intensiva e medicina do sono e produzam ciência que tenha relevância regional, melhorando a saúde pulmonar na América Latina. O desafio tem sido mensurar esse impacto, tarefa priorizada pelo comitê de planejamento estratégico do programa. Embora ainda não tenhamos indicadores objetivos de impacto de longo prazo, muitos graduados tornaram-se líderes em medicina respiratória, terapia intensiva e medicina do sono, bem como professores em universidades latino-americanas e pesquisadores reconhecidos internacionalmente. Destacamos que, desde 2012, tanto as diretoras do programa quanto os líderes de seus cursos são formados pelo MECOR, todos os docentes são latino-americanos, a maioria formada no programa, e todos os professores assistentes são ex-alunos do programa. Isso mostra que o MECOR forma cientistas/educadores que podem manter o nível de excelência do programa. Destacamos outro importante produto do programa MECOR na América Latina: a série de educação continuada publicada neste Jornal. As co-diretoras do programa MECOR vêm contribuindo com o JBP com trabalhos sobre metodologia científica desde 2015, produzindo mais de 30 manuscritos que receberam centenas de citações.

PARCERIA MECOR E SBPT

A missão do programa MECOR — desenvolver capacidade de pesquisa em medicina respiratória — está alinhada com a missão da SBPT, que é promover crescimento profissional contínuo e excelência e estimular parcerias e pesquisa científica.⁽²⁾ Ao longo desses 27 anos de MECOR na América Latina, a parceria resultou na participação de muitos membros da SBPT no programa MECOR, muitos dos quais se tornaram líderes da SBPT. Também fortaleceu a parceria da SBPT com a ALAT e a ATS, em um esforço coordenado para contribuir com o desenvolvimento de futuros líderes em medicina respiratória no Brasil e na América Latina.

POR QUE PARTICIPAR DO PROGRAMA MECOR?

Durante seu tempo no programa MECOR, os alunos aprendem como criar e implementar um projeto de pesquisa que seja relevante para o seu ambiente e como

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

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

3. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu (SP) Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

5. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

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

Programa MECOR



Figura 1. O programa MECOR na América Latina e no Brasil.

analisar, interpretar e comunicar suas descobertas na forma de um manuscrito científico.⁽³⁾ O processo é concluído ao longo de três anos, e os alunos aprendem muitas habilidades de pesquisa, além de bioestatística básica, avaliação crítica da literatura e habilidades de

apresentação. Além disso, eles se relacionam com colegas de outras regiões e países e se tornam parte de uma comunidade que parece uma família. Essa nova comunidade é muitas vezes uma experiência que muda suas carreiras e suas vidas.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society (ATS) [homepage on the Internet]. New York: ATS. MECOR program [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.thoracic.org/about/global-public-health/mecor-program/index.php>
2. Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia (SBPT) [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT [cited 2021 Dec 1]. Sobre a SBPT. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/quem-somos-sbpt/>
3. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) [homepage on the Internet]. Montevideo: ALAT [cited 2021 Dec 1]. Métodos em Pesquisa Epidemiológica, Clínica e Operacional (MECOR). Available from: <https://alatorax.org/pt/mecor>



Interpretação de alterações longitudinais nos testes de função pulmonar

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

CONTEXTO

Os testes de função pulmonar (TFP) são frequentemente repetidos para julgar se potenciais alterações, espontaneamente ou após o tratamento, excedem a variabilidade dos testes ou os efeitos do envelhecimento.⁽¹⁾ Embora haja pontos de corte para alterações "significativas" ao longo do tempo (Tabela 1), avaliar sua relevância clínica é substancialmente mais complexo. O examinador também deve considerar os efeitos intervenientes das complicações da doença, comorbidades, cirurgia torácica e alterações do peso corporal.

VISÃO GERAL

Um homem de 76 anos com fibrose pulmonar intersticial leve ("paciente A"), mas com piora da dispneia, realizou TFP 4 meses depois da última avaliação. A CVF e a CPT diminuíram em $\approx 12\%$, suscitando a hipótese de progressão da doença. O volume alveolar (V_A), entretanto, diminuiu com a CPT (a relação V_A/CPT permaneceu $\approx 0,9$). Como a DL_{CO} variou minimamente (-3%), o coeficiente de

transferência de monóxido de carbono (K_{CO}) — DL_{CO}/V_A — aumentou de 89% do previsto para 148% do previsto, indicando restrição extraparenquimatosa. Foi confirmada a presença de fraqueza muscular inspiratória grave, e investigações adicionais revelaram doença dos neurônios motores.⁽²⁾

Um menino de 10 anos com fibrose cística ("paciente B") apresentou quedas "significativas" recorrentes da CVF e, consequentemente, do VEF_1 (de até 24%), indicativas de piora do aprisionamento gasoso. Após a estabilização, ocorreu nova redução acentuada de ambos os parâmetros, o que levou o examinador a sugerir que se tratava de outra exacerbação. Sem que ele soubesse, porém, o paciente havia desenvolvido derrame pleural transudativo bilateral causado por hipoproteinemia e que resultou em diminuição da CPT.

Uma mulher de 55 anos com asma grave ("paciente C") apresentou redução da CVF e do VEF_1 ao longo de um ano de acompanhamento. Os resultados levaram a mudanças no tratamento, com consequências deletérias para a dispneia. A pletismografia revelou pequenas

Tabela 1. Pontos de corte sugeridos para caracterizar redução "significativa" (isto é, alterações acima da variabilidade das mensurações, alterações relacionadas com a progressão/agravamento da doença ou ambas) de alguns parâmetros de função pulmonar em adultos.

Cenário clínico	CVF	VEF_1	DL_{CO}
Função pulmonar "normal"			
Curto prazo	$\geq 12\%$ em relação à linha de base e 200 mL	$\geq 12\%$ em relação à linha de base e 200 mL	> 4 mL/min/mmHg
Ano a ano	$\geq 15\%$ em relação à linha de base	$\geq 10\text{-}15\%$ em relação à linha de base $> 30\text{-}40$ mL/ano	$> 10\%$ em relação à linha de base
DPOC			
Curto prazo	$\geq 20\%$ relação à linha de base	$\geq 20\%$ relação à linha de base	> 4 mL/min/mmHg ou $> 15\%$ em relação à linha de base, o que for maior
Ano a ano	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Asma			
	$\geq 12\%$ em relação à linha de base e 200 mL	$\geq 12\%$ em relação à linha de base e 200 mL	Desconhecido
FPI e outras DPI fibrosantes progressivas			
	$\geq 10\%$ em relação à linha de base ou redução relativa $\geq 5 < 10\%$ com piora dos sintomas respiratórios, aumento da fibrose em exame de imagem do tórax ou ambos	Desconhecido	$> 15\%$ em relação à linha de base
Hipertensão pulmonar			
	Desconhecido	Desconhecido	> 4 mL/min/mmHg ou $> 15\%$ em relação à linha de base, o que for maior

FPI: fibrose pulmonar idiopática; e DPI: doenças pulmonares intersticiais.

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respiriology, Kingston Health Science Center & Queen's University, Kingston (ON) Canada.

2. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

reduções da capacidade residual funcional (CRF) e VR, além de uma grande redução da CPT; vale notar que o IMC havia aumentado de 38,7 kg/m² para 47,9 kg/m². O teste de exercício cardiopulmonar revelou alterações consistentes com obesidade mórbida.⁽³⁾

Avaliar alterações em TFP é frequentemente mais valioso clinicamente do que fazer uma única comparação com os valores previstos. As fontes de confusão, entretanto, são múltiplas.⁽⁴⁾ Pode haver confusão, por exemplo, quando diversos parâmetros são acompanhados, pois alguns deles podem indicar piora apenas por acaso (falsos positivos). O VEF₁ é possivelmente o mais confiável dos parâmetros porque diminui em doenças obstrutivas e restritivas. No entanto, em um paciente com doença obstrutiva, o VEF₁ pode diminuir por causa dos efeitos de restrição incidente ("paciente B") e vice-versa. Além disso, grandes flutuações do VEF₁ ao longo do tempo são típicas da asma. É possível que o VEF₁ por si só não seja suficiente para revelar reduções clinicamente relevantes dos volumes pulmonares e da eficiência das trocas gasosas.⁽⁵⁾ Estabelecer se a taxa de declínio

do VEF₁ na DPOC está acelerada ou não é ainda mais desafiador por causa das taxas altamente variáveis. Dos volumes pulmonares, a CRF é o que menos varia ao longo do tempo ($\pm 10\%$), mas é extremamente sensível a aumentos do IMC ("paciente C").

MENSAGEM CLÍNICA

É fundamental estabelecer a diferença entre significância estatística e significância clínica para interpretar corretamente TFP longitudinais. Se um parâmetro reprodutível (como o VEF₁ ou a CVF) apresentar alteração acima do limite de variabilidade natural (Tabela 1), sua relevância prática deve ser avaliada à luz das informações clínicas. Reduções "não significativas" podem se somar em testes sequenciais e resultar em decrementos relevantes que são mais bem apreciados quando os valores individuais são analisados em função do tempo. Na maioria das circunstâncias, é mais provável que uma alteração de fato tenha ocorrido quando mais de duas mensurações sequenciais a demonstram.

REFERÊNCIAS

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
2. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Pitfalls in the interpretation of pulmonary function tests in neuromuscular disease. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200352. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200352>
3. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Obesity: how pulmonary function tests may let us down. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20200116. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200116>
4. Kohansal R, Soriano JB, Agustí A. Investigating the natural history of lung function: facts, pitfalls, and opportunities. *Chest*. 2009;135(5):1330-1341. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1750>
5. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Integrating measurements of pulmonary gas exchange to answer clinically relevant questions. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20200019. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20200019>



Asma e vitamina D em adolescentes brasileiros: o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA)

Cláudia Soïdo Falcão do Amaral¹, Érica Azevedo de Oliveira Costa Jordão¹,
Cecília Lacroix de Oliveira², Mara Morelo Rocha Felix³,
Maria Cristina Caetano Kuschnir^{1,4}, Fábio Chigres Kuschnir^{1,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Departamento de Nutrição Aplicada, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – NESA/UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Departamento de Pediatria, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 28 julho 2021.

Aprovado: 8 setembro 2021.

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre a prevalência de asma e níveis séricos de vitamina D em adolescentes brasileiros. **Métodos:** Estudo transversal de base escolar com adolescentes de 12 a 17 anos provenientes de quatro grandes cidades brasileiras em diferentes latitudes (Fortaleza, Rio de Janeiro, Brasília e Porto Alegre). Informações sobre o diagnóstico de asma, estilo de vida e características sociodemográficas foram coletadas por meio de questionários autoaplicáveis. As concentrações séricas de calcifediol foram dicotomizadas: suficientes (≥ 20 ng/mL) e insuficientes/deficientes (< 20 ng/mL). Foram realizadas análises bivariadas entre os níveis de vitamina D e a prevalência de asma ativa (AA), além de outras variáveis, por meio do teste do qui-quadrado. Modelos lineares generalizados foram configurados para analisar possíveis fatores de confusão ($p < 0,20$). **Resultados:** Entre 2013 e 2014, foram avaliados 1.053 adolescentes. A prevalência de AA e níveis insuficientes/deficientes de calcifediol foram de 15,4% e 21%, respectivamente. Não houve associações estatisticamente significativas entre AA e hipovitaminose D. As prevalências de AA e insuficiência de vitamina D foram, respectivamente, 2,34 (IC95%: 1,28-4,30) e 3,22 (IC95%: 1,75-5,95) vezes maiores em Porto Alegre que no Rio de Janeiro, independentemente de possíveis fatores de confusão. No entanto, não foram observadas associações significativas entre a prevalência de AA e variáveis relacionadas à vitamina D em nenhuma das cidades. **Conclusões:** Não se observou nenhuma associação entre AA e níveis baixos de vitamina D em adolescentes residentes em diferentes latitudes no Brasil.

Descritores: Adolescente; Asma/epidemiologia; Vitamina D.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea com vários fenótipos clínicos, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas inferiores. É um problema de saúde global com prevalência crescente nas últimas décadas.⁽¹⁾ De acordo com o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, a média de prevalência de asma no Brasil em 2006 foi de 24,3% em crianças com idade = 6-7 anos e de 19,0% em adolescentes, com carga significativa sobre o sistema de saúde e a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.⁽²⁾ Mais recentemente, o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) mostrou que a prevalência de asma em adolescentes é de 13,1%.⁽³⁾

A relação entre a deficiência de micronutrientes e a etiologia da asma tem sido objeto de estudo nos últimos anos.⁽⁴⁾ Vários estudos mostraram que a vitamina D também participa da patogênese de doenças crônicas, infecciosas e autoimunes.⁽⁵⁻⁷⁾ Um número crescente de estudos indica que a vitamina D tem um papel protetor e correlaciona seus níveis circulantes com a gravidade e o controle da asma.^(5,6) No entanto, a falta de consenso a respeito dessa correlação não permite a recomendação

geral do uso de vitamina D como suplemento em pacientes com asma.^(8,9)

A deficiência de vitamina D também é considerada um problema de saúde pública global, e o aumento de sua prevalência está intimamente relacionado com mudanças de estilo de vida, tais como falta de exposição à luz solar, redução da ingestão de fontes alimentares de vitamina D, sobrepeso/obesidade, mais atividades internas e uso diário de protetor solar. Sugeriu-se que baixos níveis séricos de vitamina D têm influência negativa na função pulmonar, no número de exacerbações e na resposta aos corticosteroides inalatórios.^(5,10,11) O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre asma e níveis séricos de vitamina D em adolescentes no Brasil. Nossa hipótese era a de que a asma seria mais prevalente em adolescentes com níveis insuficientes desse micronutriente.

MÉTODOS

Este estudo foi parte integrante do projeto ERICA, um estudo transversal multicêntrico de base escolar. O objetivo principal do ERICA foi estimar a prevalência de síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular em

Endereço para correspondência:

Cláudia Soïdo Falcão do Amaral. Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 2868-8294. E-mail: claudiasfamaral@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

adolescentes de 12 a 17 anos em escolas públicas e particulares em cidades brasileiras com mais de 100.000 habitantes.⁽¹²⁾ A população do estudo foi estratificada em 32 estratos geográficos (27 capitais, incluindo Brasília, e 5 conjuntos com outros municípios de cada macrorregião do país). Foram selecionadas 1.251 escolas em 124 municípios brasileiros, com probabilidade proporcional ao tamanho da população. Em cada uma das escolas selecionadas, foram selecionadas três combinações de turnos e séries; dentro de cada uma dessas combinações, foi selecionada uma sala de aula. Todos os alunos elegíveis nas salas de aula selecionadas foram incluídos no estudo. Os pesos amostrais foram calculados pelo produto dos recíprocos das probabilidades de inclusão em cada etapa da amostragem e posteriormente calibrados considerando as projeções do número de adolescentes matriculados nas escolas localizadas nos estratos geográficos por sexo e idade. Foram avaliados 74.589 adolescentes. A amostra do ERICA mostrou-se representativa nacional e regionalmente, bem como de cada uma das capitais envolvidas. Os detalhes do processo de amostragem já foram descritos anteriormente.⁽¹³⁾

A amostra do presente estudo foi composta por uma subamostra de alunos que frequentavam aulas matinais em 4 cidades localizadas em latitudes distintas: Fortaleza, Rio de Janeiro, Porto Alegre e Brasília. Foram avaliados os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D.^(12,13) As cidades foram selecionadas por causa de sua localização e porque seus biorrepositórios estavam ativos durante o período do estudo. Os participantes foram selecionados por meio de alocação aleatória proporcional para garantir uma distribuição completa de sexo, idade, cor da pele, estação de coleta de dados e exposição estimada à luz solar.⁽¹⁴⁾

Foram coletados dados referentes a características sociodemográficas como sexo, idade, cor da pele, tipo de escola (pública ou privada), atividade física, estação de coleta das amostras de sangue e latitude de acordo com a localização de cada cidade. Foram realizadas medições antropométricas.⁽¹²⁾ Os dados foram coletados por meio de um questionário eletrônico autoaplicável. Os participantes jejuaram durante 12 h, e amostras de sangue foram coletadas na escola, armazenadas a -80°C e posteriormente analisadas no mesmo laboratório.⁽¹²⁾ As variáveis referentes à asma foram extraídas do questionário-padrão escrito do módulo de asma do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* para a faixa etária de 13 a 14 anos. O questionário já havia sido traduzido para o português e validado para uso no Brasil.⁽¹⁵⁾

A definição de asma ativa (AA) foi a ocorrência de pelo menos uma crise de asma nos últimos 12 meses.⁽³⁾ As demais variáveis foram categorizadas da seguinte maneira: faixa etária (12-14 e 15-17 anos); cor da pele segundo o próprio participante (branca, preta, parda, amarela ou indígena)⁽¹⁶⁾ e então dicotomizada ("branca" e "não branca"); tipo de escola (pública ou privada) e tempo de tela ($<$ ou $\geq$ 2 h/dia). O período de coleta de dados foi categorizado de acordo com as estações

do ano (outono, inverno, primavera e verão). Foram também avaliados o estado nutricional e a atividade física.^(14,17,18) A atividade física foi avaliada por meio de uma versão adaptada da Lista de Atividades Físicas autoaplicável, previamente validada para adolescentes brasileiros.⁽¹⁷⁾ Os participantes com ≥ 300 min/semana de atividade física foram considerados fisicamente ativos.⁽¹⁷⁾ As medidas antropométricas foram realizadas com os participantes em pé, descalços e com roupas leves, por meio de uma balança eletrônica (modelo P200M; Líder, São Paulo, Brasil) com capacidade de até 200 kg (precisão: 50 g) e um estadiômetro portátil (Alturaexata; Minas Gerais, Brasil; precisão: 0,1 cm).⁽¹²⁾ Para a avaliação do estado nutricional dos participantes, foram adotadas as curvas de referência da OMS, com o IMC para a idade de acordo com o sexo. Aqueles com pontuação = $+1 > Z \geq -2$ foram considerados participantes com peso normal (eutróficos), ao passo que aqueles com índice = $+2 > Z \geq +1$ ou $Z \geq +2$ foram considerados participantes com sobrepeso ou obesos, respectivamente.⁽¹⁹⁻²¹⁾

O calcifediol ou 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D) é produzido no fígado pela hidroxilação da vitamina D₃ (colecalciferol) pela enzima 25-hidroxilase da vitamina D e é a forma mais estável de vitamina D, com altos níveis de vitamina D que refletem tanto a exposição à luz solar como a ingestão alimentar. Como tem meia-vida longa, de aproximadamente 24 h, a 25(OH)D é rotineiramente usada para avaliar a vitamina D⁽²²⁾; os níveis séricos de 25(OH)D no presente estudo foram medidos por meio de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência com um analisador da série LIAISON 5000 (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, EUA) e o kit DiaSorin (DiaSorin Inc.). O coeficiente de variação em porcentagem desse teste varia de 3% a 8%, e sua precisão é de 0,92 (IC95%: 0,90-0,94).⁽¹⁴⁾ Para fins de análise, os níveis séricos de 25(OH)D foram estratificados em insuficiente/deficiente (< 20 ng/mL) e suficiente (≥ 20 ng/mL) com base nos critérios de 2017 do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.⁽²³⁾

A ingestão alimentar de vitamina D foi avaliada por meio do recordatório alimentar de 24 h, incluindo o tamanho das porções e os métodos de preparo. Os dados foram coletados por meio de um programa criado especificamente para o ERICA.^(14,18,24) Após a conversão de cada alimento em peso (g), a composição nutricional correspondente de cada alimento foi obtida por meio de tabelas padronizadas, e foi calculada a dieta total de cada participante. Foi considerada adequada a ingestão de pelo menos 400 UI/dia de vitamina D.⁽²⁵⁾

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa Stata, versão 14 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), com o conjunto de comandos para a análise de dados de inquérito com amostra complexa (survey). Em virtude do tamanho da amostra e da alta prevalência de asma ($> 10\%$), as associações entre os níveis séricos de 25(OH)D, a prevalência de AA e outras variáveis foram avaliadas por modelos bivariados de regressão de Poisson, com razão de prevalência

(RP) e respectivo IC95%.⁽²⁶⁾ Em seguida, modelos lineares generalizados com distribuição de Poisson foram configurados para analisar as associações entre os níveis de 25(OH)D ajustados para levar em conta possíveis fatores de confusão na análise bivariada ($p < 0,20$). Para a comparação das médias das variáveis contínuas, foram usados a ANOVA e o teste t de Student. O presente estudo foi realizado em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Protocolo n. 45/2008).

RESULTADOS

Entre fevereiro de 2013 e novembro de 2014, 1.152 adolescentes foram submetidos a dosagem

sérica de 25(OH)D nas cidades selecionadas. Foram excluídos aqueles que não responderam à pergunta sobre asma; portanto, a amostra final foi composta por 1.053 participantes (91,4%). A prevalência de asma na amostra foi de 15,4%, e níveis insuficientes de vitamina D foram detectados em 21,4%. As características sociodemográficas da amostra estão descritas na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra a distribuição da prevalência de AA de acordo com as características sociodemográficas, os níveis séricos de 25(OH)D e o estado nutricional. A prevalência de AA foi significativamente maior entre aqueles com idade entre 15 e 17 anos e que estudavam em escolas privadas. O Rio de Janeiro apresentou a menor prevalência de asma. Não houve associação entre níveis insuficientes de 25(OH)D e asma.

Tabela 1. Características sociodemográficas da amostra.

Variável	n	%	IC95%
Asma ativa			
Sim	162	15,4	13,2-17,5
Não	891	84,6	82,4-86,8
Nível sérico de 25(OH)D			
Suficiente	828	78,6	76,1-81,1
Insuficiente	225	21,4	18,8-23,8
Sexo			
Feminino	643	61,0	58,1-64,0
Masculino	410	39,0	35,9-41,8
Faixa etária, anos			
12-14	431	40,9	35,9-41,8
15-17	622	59,0	58,1-64,0
Cor da pele			
Não branca	564	54,1	51,1-57,1
Branca	478	45,8	42,8-48,9
Tipo de escola			
Pública	754	71,6	68,8-74,3
Privada	299	28,4	25,1-34,4
Estado nutricional			
Normal/peso baixo	761	72,5	68,8-74,3
Sobrepeso/obeso	288	27,4	25,1-34,4
Atividade física			
Ativo	517	52,3	49,2-55,4
Inativo	471	47,6	44,5-50,7
Estação de coleta das amostras de sangue			
Primavera	337	32,0	25,1-34,4
Verão	134	12,7	10,7-14,7
Outono	219	20,8	18,8-23,8
Inverno	363	34,4	31,6-37,3
Cidade (latitude)			
Fortaleza (03° 43'02" S)	292	27,7	25,1-34,4
Brasília (15° 46'46" S)	241	22,8	20,3-25,4
Rio de Janeiro (22° 54'23" S)	250	23,7	21,1-26,3
Porto Alegre (30° 01'58" S)	270	25,6	22,9-28,2
Tempo de tela, h/dia			
≤ 2	375	37,7	34,7-40,7
> 2	619	62,2	59,2-65,2

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D₃.

Tabela 2. Prevalência de asma ativa em relação às características sociodemográficas, estado nutricional e níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃.

Variável	Asma ativa ^a	Sem asma ^a	RP	IC95%	p*
Nível sérico de 25(OH)D					
Suficiente	83,2 (75,7-88,7)	83,1 (80,3-85,6)	0,99	0,66-1,50	0,98
Insuficiente	16,8 (11,3-24,4)	16,9 (14,4-19,8)			
Sexo					
Feminino	51,9 (44,1-59,7)	51,3 (50,1-52,4)	1,02	0,75-1,40	0,88
Masculino	48,1 (40,3-56,0)	48,7 (47,6-49,9)			
Faixa etária, anos					
12-14	41,9 (35,7-48,4)	50,7 (49,8-51,7)	1,37	1,05-1,78	0,021
15-17	58,1 (51,6-64,3)	49,3 (51,6-64,4)			
Cor da pele					
Não branca	56,3 (47,1-65,0)	56,3 (54,8-57,8)	1,01	0,69-1,46	0,97
Branca	43,7 (35,0-52,9)	43,7 (42,2-45,2)			
Tipo de escola					
Pública	38,0 (27,9-49,3)	22,2 (15,9-30,1)	1,91	1,44-2,55	0,000
Privada	62,0 (50,7-72,1)	77,8 (69,9-84,1)			
Estado nutricional					
Normal/peso baixo	70,6 (61,0-78,7)	72,9 (68,5-76,8)	1,09	0,74-1,60	0,66
Sobrepeso/obeso	29,4 (21,3-39,1)	27,1 (23,2-31,5)			
Atividade física					
Ativo	63,3 (54,8-70,9)	53,7 (49,9-57,4)	1,38	0,98-1,94	0,063
Inativo	36,7 (29,1-45,2)	46,3 (42,5-50,1)			
Tempo de tela, h/dia					
≤ 2	32,6 (24,6-41,7)	39,3 (35,6-43,0)	1,43	0,93-1,97	0,112
> 2	67,4 (58,3-75,4)	60,8 (57,0-64,4)			
Ingestão de vitamina D					
≥ 400 UI/dia	3,2 (1,0-9,58)	5,4 (4,3-6,8)	1,35	0,99-1,06	0,19
< 400 UI/dia	96,84 (90,4-99,0)	94,6 (93,2-95,7)			
Cidade					
Porto Alegre	14,6 (11,2-19,0)	10,9 (10,4-11,5)	1,00		
Fortaleza	23,6 (18,6-29,4)	19,7 (18,9-20,5)	0,86	0,55-1,35	0,52
Brasília	35,6 (29,3-42,5)	20,8 (19,8-21,8)	1,24	0,80-1,93	0,33
Rio de Janeiro	26,2 (19,4-34,4)	48,6 (47,5-49,6)	0,41	0,24-0,72	0,002
Estação de coleta das amostras de sangue					
Outono	14,3 (8,6-22,8)	14,6 (9,2-22,4)	1,00		
Primavera	37,5 (27,1-49,3)	38,9 (30,7-47,9)	1,02	0,64-1,62	0,949
Verão	20,1 (11,7-32,5)	18,8 (12,4-27,4)	0,95	0,52-1,74	0,87
Inverno	28,1 (20,3-37,5)	27,7 (22,0-34,2)	0,97	0,61-1,55	0,90

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D₃; e RP: razão de prevalência. ^aValores expressos em forma de % (IC95%). *Análise bivariada de Poisson.

A Tabela 3 mostra a distribuição das variáveis relacionadas à vitamina D nos municípios estudados. Em comparação com as demais cidades, a cidade do Rio de Janeiro apresentou a menor prevalência de insuficiência de vitamina D (< 20 ng/mL), o menor nível de ingestão inadequada de vitamina D (< 400 UI/dia) e o maior nível sérico de 25(OH)D, e essas diferenças foram estatisticamente significativas. Embora a ingestão de vitamina D (μg/dia) também tenha sido maior no Rio de Janeiro, essa diferença não foi estatisticamente significativa em comparação com as demais cidades. No entanto, não foram observadas associações significativas entre a prevalência de AA e variáveis relacionadas à vitamina D em nenhuma das cidades (dados não apresentados).

Quando a amostra total foi analisada, aqueles com ingestão < 400 UI/dia apresentaram níveis séricos de 25(OH)D mais baixos do que aqueles com ingestão ≥ 400 UI/dia (ANOVA; $p < 0,001$) e aqueles com insuficiência de vitamina D (17,2% vs. 11,0%; RP = 1,18; IC95%: 0,34-4,62). No entanto, esta última associação não foi estatisticamente significativa.

A comparação entre os participantes de Porto Alegre e os do Rio de Janeiro quanto à prevalência de asma e variáveis relacionadas à vitamina D manteve-se significativa independentemente dos ajustes feitos para levar em conta o sexo, a faixa etária, o estado nutricional, a atividade física e o tempo de tela (Tabela 4). Além disso, a média dos níveis séricos de 25(OH)

Tabela 3. Distribuição das variáveis relacionadas à vitamina D nos municípios avaliados.

Variável	RJ	POA	FOR	BRA	RP	IC95%	p
Insuficiência de VD (< 20 ng), %	12,0	34,3	15,2	19,4	0,57	0,40-0,82	0,002*
Ingestão de VD (< 400 UI/dia), %	93,3	96,3	95,6	96,7	0,97	0,94-0,99	0,041*
Média de VD sérica (ng/mL)	29,3	25,2	29,1	26,3			< 0,0001**
Média de ingestão de VD (µg/dia)	3,7	2,9	3,4	3,3			0,1869**

RJ: Rio de Janeiro; POA: Porto Alegre; FOR: Fortaleza; BRA: Brasília; RP: razão de prevalência; e VD: vitamina D. *Regressão de Poisson comparando a prevalência de insuficiência de vitamina D no RJ vs. outras cidades. **ANOVA.

Tabela 4. Comparação entre Rio de Janeiro e Porto Alegre quanto à prevalência de asma ativa e variáveis relacionadas à vitamina D.

Variável	RP	IC95%	p*	RPadj	IC95%	p**
Asma ativa, %	2,24	1,42-3,52	0,001*	2,34	1,28-4,30	0,007
Insuficiência de VD (< 20 ng), %	2,90	1,87-4,48	0,000*	3,22	1,75-5,95	0,000
Ingestão de VD (< 400 UI/dia), %	1,03	0,99-1,08	0,126*	1,03	0,98-1,08	0,188

RP: razão de prevalência; RPadj: razão de prevalência ajustada pelo sexo, faixa etária, estado nutricional, atividade física e tempo de tela; e VD: vitamina D. *Análise bivariada de Poisson. **Modelos lineares generalizados de Poisson.

D foi significativamente menor em Porto Alegre ($p < 0,0001$). No entanto, não houve diferença entre as duas cidades quanto à ingestão de vitamina D (µg/dia; $p = 0,12$).

DISCUSSÃO

Apesar das diferenças entre as cidades estudadas no que tange às taxas de prevalência de asma, não foram observadas associações entre níveis insuficientes de vitamina D e asma em nossa amostra.

Um estudo realizado nos EUA com pacientes adultos demonstrou correlação positiva entre níveis séricos de vitamina D e parâmetros de função pulmonar (maior VEF₁ e CVF).⁽²⁷⁾ Na cidade de Viçosa (MG),⁽²⁸⁾ 124 pacientes na faixa etária de 0 a 18 anos foram estudados para correlacionar a sibilância recorrente com as concentrações séricas de vitamina D. Houve associação entre deficiência de vitamina D e sibilância, e os autores aventaram a hipótese de que há maior suscetibilidade a infecções agudas do trato respiratório com o surgimento de sibilância no primeiro ano de vida em virtude da redução dos níveis séricos de vitamina D e concluíram que a suplementação de vitamina D foi um fator de proteção na população estudada.⁽²⁸⁾

Vários estudos encontraram evidências de que a vitamina D desempenha um papel importante na patogênese da asma, reduzindo a inflamação das vias aéreas por meio da modulação do sistema imunológico ou melhorando a função anti-inflamatória dos corticosteroides.⁽²⁹⁻³¹⁾

Dentre as propriedades imunomoduladoras da vitamina D, destaca-se sua ação na imunidade inata: ela reduz citocinas pró-inflamatórias e aumenta a atividade autofagossômica e autofágica, bem como a resposta imune adaptativa, caracterizada pela inibição da proliferação de células T (Th1, Th2 e Th17). Além disso, a vitamina D reduz a expressão de IL-2 e INF-γ, estimula a supressão da resposta T citotóxica e aumenta o número de células T reguladoras, IL-10 e IgG4.^(6,32,33) Clinicamente, observa-se redução

da incidência de infecções, melhor resposta aos corticosteroides em pacientes com asma e melhora da função pulmonar, evitando assim a remodelação das vias aéreas.⁽³²⁾ No entanto, de acordo com alguns autores,⁽³⁴⁾ os resultados de estudos experimentais que vinculam componentes dietéticos específicos a alterações imunológicas e respostas ou inflamação das vias aéreas raramente se traduzem em ensaios clínicos controlados aleatórios consistentes, e até agora nenhum deles foi recomendado como agente preventivo ou terapêutico para pacientes com asma.

Um estudo realizado em 2017 com 289 crianças e adolescentes (na faixa etária de 9 a 19 anos) em Lima, no Peru, dos quais 137 tinham asma, aventou a hipótese de que a forma livre circulante da vitamina D é biologicamente ativa e mais associada à asma e atopia do que o são os níveis séricos totais de vitamina D.⁽³⁵⁾ Os autores sugeriram que os níveis séricos totais de vitamina D podem explicar as contradições observadas nos resultados encontrados na literatura.

Em nosso estudo, adotamos os novos pontos de corte para os níveis séricos totais de vitamina D recomendados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.⁽²³⁾ Esses valores atuais passaram a ser usados após considerações a respeito de quais níveis séricos realmente refletiam os maiores danos à saúde e, consequentemente, a real necessidade de suplementação de vitamina D. O consenso atual é que níveis de vitamina D < 10 ng/mL representam riscos à saúde e requerem suplementação. Os critérios anteriormente usados para classificar a insuficiência, deficiência e suficiência de vitamina D (< 20 ng/mL, $\geq 20 \leq 29$ ng/mL e > 30 ng/mL, respectivamente) foram discutidos por várias sociedades médicas em virtude da "epidemia" mundial de hipovitaminose D, independentemente das diferentes características sociodemográficas e culturais das populações estudadas.⁽²³⁾ No entanto, não houve associação entre níveis séricos de 25(OH)D e asma em nossa amostra, mesmo quando os antigos pontos de corte foram usados (dados não apresentados).

A exposição à luz solar é um fator importante para a absorção de vitamina D. O Brasil é um país tropical, de dimensões continentais e com grande heterogeneidade de clima. A maior parte do país está localizada entre o equador e o Trópico de Capricórnio, o que o torna um dos maiores países do mundo em termos de terreno com alta exposição à radiação solar durante todo o ano.⁽³⁶⁾ As concentrações séricas de 25(OH)D variam de acordo com a região geográfica e latitude e são maiores em países próximos do equador.⁽³⁷⁾

Das quatro cidades estudadas, Fortaleza (latitude: 03°43'02" S) e Rio de Janeiro (latitude: 22°54'23" S) apresentaram as menores prevalências de insuficiência de vitamina D e níveis séricos mais elevados de 25(OH)D. Por outro lado, as prevalências de hipovitaminose D foram maiores em Porto Alegre (latitude: 30°01'59" S) e Brasília (latitude: 15°46'46" S) do que nas outras duas cidades, o que pode ser explicado pelas grandes diferenças entre elas quanto à latitude.⁽¹⁴⁾

As estações também afetam as concentrações séricas de 25(OH)D. Quando a coleta de sangue é realizada no inverno, a chance de hipovitaminose D é maior.⁽¹⁴⁾ No presente estudo, foram coletadas menos amostras de sangue no verão em virtude das férias escolares. Há pouca variação sazonal de temperatura no Rio de Janeiro e Fortaleza, ao passo que em Brasília o clima é seco e a radiação solar varia pouco ao longo do ano.⁽³⁸⁾ Em Porto Alegre, porém, as estações climáticas são mais bem definidas. De qualquer forma, não houve associação estatisticamente significativa entre a estação na qual foram coletadas as amostras de sangue e a prevalência de AA em nossa amostra.

É interessante notar que, em comparação com as demais cidades, o Rio de Janeiro apresentou diferenças favoráveis significativas no tocante às variáveis relacionadas à vitamina D e à prevalência de AA. No entanto, esses achados foram independentes da associação entre asma e níveis de vitamina D.

A análise exploratória comparando a distribuição dessas variáveis mostrou que a prevalência de asma e insuficiência de vitamina D foi significativamente maior em Porto Alegre (no sul do Brasil) do que no Rio de Janeiro (no litoral sudeste do Brasil), independentemente de possíveis fatores de confusão. Além da distância geográfica, essas duas cidades apresentam diferenças importantes no que tange ao clima, hábitos alimentares e taxa de exposição à radiação solar.

Em nossa amostra, o menor nível sérico de 25(OH)D foi encontrado nos adolescentes com ingestão de vitamina D < 400 UI/dia, o que sugere uma relação positiva entre a ingestão e os níveis séricos de vitamina D. Alimentos como salmão, atum e óleo de fígado de bacalhau, ricos em vitamina D, não costumam ser consumidos por adolescentes brasileiros, que, em geral, têm diminuído os hábitos alimentares saudáveis,

consumindo mais alimentos processados.^(14,39) Entre as cidades participantes do estudo, Porto Alegre apresentou a menor média de ingestão de vitamina D em µg, a maior taxa de insuficiência de vitamina D e uma alta prevalência de asma. Embora seja essencial, a nutrição adequada não parece ser o único requisito para atingir níveis aceitáveis de vitamina D.^(37,40)

Os hábitos culturais, o uso de protetor solar, a cor da pele e as estações do ano estão entre os fatores que afetam a absorção da vitamina D.⁽⁴⁰⁾ O Rio de Janeiro apresentou maior suficiência de vitamina D, maior ingestão de vitamina D (≥ 400 UI/dia) e níveis séricos de 25(OH)D significativamente maiores em comparação com as demais cidades estudadas, além de apresentar menor prevalência de AA. No entanto, não foram observadas associações significativas entre a prevalência de AA e variáveis relacionadas à vitamina D em nenhuma das cidades.

Algumas limitações do desenho do estudo devem ser consideradas, tais como a impossibilidade de inferir a causalidade das associações encontradas. A ausência de medidas de função pulmonar em virtude do tamanho da amostra e de questões logísticas dificultou a comparação de nossos resultados com os de outros estudos que avaliaram a associação entre asma e deficiência de vitamina D. Por outro lado, o uso de procedimentos padronizados e pessoal treinado garantiu a boa qualidade dos dados. Além disso, a seleção aleatória dos participantes e o tamanho da amostra tiveram poder suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos. Finalmente, a inclusão de áreas geográficas em diferentes latitudes permitiu a análise de um grande número de importantes variáveis de confusão relacionadas à associação estudada (exposição à luz solar, diferentes estilos de vida e dieta).

Em suma, não houve associação entre AA e níveis baixos de vitamina D em adolescentes que vivem em diferentes latitudes no Brasil. Mais estudos são necessários para esclarecer se esse nutriente tem algum efeito sobre a asma em um país com uma das maiores incidências de radiação solar do mundo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CSFA: concepção e desenho do estudo; interpretação dos resultados; e redação do manuscrito. EAOCJ e MMRF: análise e interpretação dos resultados. CLO e MCCK: revisão do manuscrito e aprovação final da versão enviada para apreciação. FCK: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos resultados; revisão do manuscrito e aprovação final da versão enviada para apreciação.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2021 [cited 2021 Jul 1]. Global Strategy for

Asthma Management and Prevention (Updated 2021). [Adobe Acrobat document, 217p.]. Available from: <https://ginasthma.org/>

- wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf
2. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Nasipitz CK, ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-346. <https://doi.org/10.2223/JPED.1521>
 3. Kuschir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents [published correction appears in *Rev Saude Publica*. 2016;50:13serr]. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):13s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006682>
 4. Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, Hansel NN, Romero K, Pollard SL, et al. 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):273-282. <https://doi.org/10.1111/cea.12311>
 5. Lilani MZHA, Elahi RT, Ahmed A, Alam MM, Batool SS. Vitamin D supplementation: An innovative way to prevent asthma exacerbation in developing countries?. *J Taibah Univ Med Sci*. 2018;14(1):99-100. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2018.11.010>
 6. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685-698. <https://doi.org/10.1038/nri2378>
 7. Castro LC. The vitamin D endocrine system [Article in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):566-575. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>
 8. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):179-185. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283283507927>
 9. Shaheen SO. Vitamin D deficiency and the asthma epidemic. *Thorax*. 2008;63(3):293. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.091728>
 10. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res*. 2013;14(1):25. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-25>
 11. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):202-207. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283283b36cd>
 12. Bloch KV, Szklo M, Kuschir MC, Abreu Gde A, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents-ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents [published correction appears in *BMC Public Health*. 2015;15:850]. *BMC Public Health*. 2015;15:94.
 13. Vasconcellos MT, Silva PL, Szklo M, Kuschir MC, Klein CH, Abreu Gde A, et al. Sampling design for the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *Cad Saude Publica*. 2015;31(5):921-930. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00043214>
 14. de Oliveira CL, Cureau FV, Cople-Rodrigues CDS, Giannini DT, Bloch KV, Kuschir MCC, et al. Prevalence and factors associated with hypovitaminosis D in adolescents from a sunny country: Findings from the ERICA survey. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105609. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105609>
 15. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Nasipitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-382.
 16. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2021 Feb 26. Comissão Nacional de Classificação (CONCLA). Available from: <https://cnae.ibge.gov.br>
 17. Cureau FV, da Silva TL, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DR, de Carvalho KM, et al. ERICA: leisure-time physical inactivity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):4s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006683>
 18. Souza Ade M, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Giannini DT, de Oliveira CL, dos Santos MM, et al. ERICA: intake of macro and micronutrients of Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):5s. <https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006698>
 19. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschir MC, Abreu Gde A, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):9s.
 20. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-667. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>
 21. de Onis M. World Health Organization References Curves [monograph on the Internet]. 2006 [cited 2021 Apr 2]. Available from: <http://ebook.ecog-obesity.eu>
 22. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
 23. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) [homepage on the Internet]. São Paulo: SBEM; c2017 [cited 2021 Jan 5]. Vitamin D: New Reference Values. Available from: <https://endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>
 24. Barufaldi LA, Abreu Gde A, Veiga GV, Sichieri R, Kuschir MC, Cunha DB, et al. Software to record 24-hour food recall: application in the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(2):464-468. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020020>
 25. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*. 2010;9:65. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-65>
 26. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690-1691. <https://doi.org/10.1001/jama.280.19.1690>
 27. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005;128(6):3792-3798. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3792>
 28. Peçanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170431. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170431>
 29. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):508-513. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0351OC>
 30. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in asthma may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1294-1296. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.016>
 31. Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr*. 2014;81(7):650-654. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1268-4>
 32. Pfeffer PE, Mann EH, Hornsby E, Chambers ES, Chen YH, Rice L, et al. Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S314-S321. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201405-204AW>
 33. Amorim CLCG, Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;47(1):e20200279. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200279>
 34. Reyes-Angel J, Han YY, Litonjua AA, Celedón JC. Diet and asthma: Is the sum more important than the parts?. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):706-707. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.030>
 35. Pollard SL, Lima JJ, Mougey E, Romero K, Tarazona-Meza C, Tomaino K, et al. Free 25(OH)D concentrations are associated with atopy and lung function in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(1):37-41. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.021>
 36. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. Brazilian consensus on photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6 Suppl 1):1-74. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143971>
 37. Premaor MO, Furlanetto TW. Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease [Article in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(1):25-37. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100005>
 38. Tiba C, Fraidenraich N, Moskowicz M, Cavalcanti ESC, Lyra FJM, Nogueira AMB, Grossi Gallegos H. Atlas Solarimétrico do Brasil. Editora Universitária da UFPE; 2000. 111 p
 39. Alves MA, Souza AM, Barufaldi LA, Tavares BM, Bloch KV, Vasconcelos FAG. Dietary patterns of Brazilian adolescents according to geographic region: an analysis of the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). *Cad Saude Publica*. 2019;35(6):e00153818. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00153818>
 40. Andrade PCO, Castro LS, Lambertucci MS, Lacerda MIPB, Araújo VPRJ, Bremm TAL, et al. Diet, sun exposure, and dietary supplementation: effect on serum levels of vitamin D. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(3):432-437. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20150082>



Função pulmonar de pacientes hospitalizados com COVID-19, 45 dias após a alta hospitalar: primeiro relato de um estudo multicêntrico prospectivo no Brasil

Eliane Viana Mancuzo¹, Carolina Coimbra Marinho¹,
George Luiz Lins Machado-Coelho², Aline Priscila Batista²,
Jacqueline Ferreira Oliveira³, Bruno Horta Andrade¹,
Álvaro Lucca Torres Brandão¹, Ana Sophia Mitre Leite⁴,
Pedro Chaves Ferreira¹, José Reinaldo Corrêa Roveda¹,
Arnaldo Santos Leite¹, Valéria Maria Augusto¹

1. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP – Ouro Preto (MG) Brasil.
3. Hospital Eduardo de Menezes – Fundação Hospitalar de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 21 abril 2021.

Aprovado: 18 agosto 2021.

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

RESUMO

Objetivo: Como a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar gravemente os pulmões e podem ocorrer alterações funcionais persistentes após doença grave, nosso objetivo foi determinar os parâmetros de função pulmonar de pacientes com COVID-19, 45 dias após a alta hospitalar e comparar as alterações de acordo com a gravidade da doença. **Métodos:** Estudo multicêntrico, prospectivo, descritivo e analítico. Os participantes foram alocados em três grupos: grupo internação em enfermaria (IE); grupo internação em UTI sem ventilação mecânica (UTI/VM-); e grupo internação em UTI com VM (UTI/VM+). Volumes pulmonares, DL_{CO} , PI_{max} , PE_{max} e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) foram medidos 45 dias após a alta. **Resultados:** A amostra foi composta por 242 pacientes (média de idade = $59,4 \pm 14,8$ anos; 52,1% do sexo masculino), e 232 (96%) apresentavam alteração da função pulmonar. Na coorte total, observou-se distúrbio restritivo em 96%, assim como redução da DL_{CO} (em 21,2% dos pacientes), VEF_1/CVF (em 39,7%) e PE_{max} (em 95,8%), sem diferença entre os grupos para todos. Na comparação entre os grupos, o grupo UTI/VM+ apresentou DL_{CO} reduzida em 50% dos pacientes ($p < 0,001$) e teve menor média da DTC6 do valor previsto ($p = 0,013$). Dessaturação de oxigênio no teste de caminhada de seis minutos foi observada em 32,3% da coorte e foi menos frequente no grupo IE. **Conclusões:** Este é o primeiro estudo sul-americano envolvendo sobreviventes de COVID-19 grave cuja função pulmonar foi avaliada 45 dias após a alta hospitalar. Alterações foram frequentes, principalmente naqueles em VM, o que destaca a importância da avaliação da função pulmonar após COVID-19 grave.

Descritores: COVID-19; Testes de função respiratória; Capacidade de difusão pulmonar; Vírus; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a infecção por SARS-CoV-2, uma doença respiratória viral altamente contagiosa descrita pela primeira vez em dezembro de 2019 e posteriormente denominada COVID-19, foi declarada uma pandemia pela OMS. Cerca de 5% dos casos necessitam de internação em UTI, e 2,3% necessitam de ventilação mecânica (VM).⁽¹⁾ Assim como a SARS e a síndrome respiratória do Oriente Médio, outras infecções por coronavírus, a COVID-19 pode afetar gravemente os pulmões, e podem ocorrer insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e óbito.⁽²⁾ Além disso, estudos histopatológicos das formas graves da doença mostraram dano alveolar, causando insuficiência respiratória progressiva.⁽³⁾

Um estudo inicial avaliando a função pulmonar de pacientes hospitalizados por COVID-19 imediatamente após a alta constatou que o comprometimento da DL_{CO} foi

a alteração mais comum, seguido do distúrbio ventilatório restritivo, ambos associados à gravidade da doença.⁽⁴⁾ Um estudo de acompanhamento de três meses incluindo 39 pacientes com alterações tomográficas na fase aguda da doença encontrou redução de 16% na DL_{CO} e redução de 11% na CVF.⁽⁵⁾

Redução da capacidade de exercício no período de acompanhamento pós-COVID-19 já foi descrita. Em uma coorte de 225 pacientes que realizaram o teste de caminhada de seis minutos (TC6) dois meses após o início da doença, os pacientes com doença moderada ou grave apresentaram menor distância percorrida no TC6 (DTC6) em comparação àqueles com doença leve.⁽⁶⁾ Entre 186 pacientes submetidos ao TC6 30-90 dias após o início dos sintomas de COVID-19, aqueles com dispneia persistente apresentaram DTC6 em porcentagem dos valores previstos (%prev) menor do que aqueles sem dispneia.⁽⁷⁾

Endereço para correspondência:

Valéria Maria Augusto. Rua Guianas, 56/201, Sion, CEP 30320-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9746. E-mail: vmapneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

A força muscular respiratória após a COVID-19 ainda precisa ser mais bem descrita. Em um estudo de sobreviventes da SARS durante a epidemia de 2003, foi observada uma redução da P_{Imáx} e da P_{Emáx} em uma proporção significativa de pacientes aos 12 meses de acompanhamento.⁽⁸⁾

O acompanhamento clínico-funcional pode detectar disfunção pulmonar persistente e orientar estratégias para melhorar os desfechos de pacientes hospitalizados com COVID-19.⁽⁹⁾ Os objetivos do presente estudo foram descrever a função pulmonar de pacientes hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2 confirmada e SARS, 45 dias após a alta hospitalar e comparar os resultados entre os grupos de acordo com a gravidade da doença aguda. A hipótese era de que os pacientes que necessitaram de VM teriam pior desempenho no acompanhamento do que aqueles que não necessitaram de VM.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo multicêntrico, prospectivo, descritivo e analítico que avaliou para inclusão pacientes adultos internados em três hospitais públicos de referência para COVID-19 na cidade de Belo Horizonte (MG) com diagnóstico confirmado de COVID-19 por resultado positivo de RT-PCR de *swab* nasal ou de orofaringe e SARS, e SARS entre 16 de junho e 11 de novembro de 2020. Adotou-se a definição de SARS do Ministério da Saúde⁽¹⁰⁾: indivíduo hospitalizado com febre e tosse ou dor de garganta, associada a dispneia, sensação de aperto no peito ou SpO₂ < 95%. Pacientes com indicação de cuidados paliativos foram considerados inelegíveis. Pacientes que estavam muito fracos para realizar os testes e aqueles que retiraram o consentimento não foram incluídos na análise.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o protocolo número 4.044.191. Foi obtido consentimento dos comitês de ética locais dos três hospitais. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

De uma amostra de 551 pacientes considerados elegíveis, foram inicialmente incluídos 294 (53,4%). No entanto, 49 tiveram perda de seguimento (9 morreram, 7 retiraram o consentimento, e 33 não compareceram ao acompanhamento), e 3 estavam muito fracos para realizar os testes. Portanto, a amostra final foi composta por 242 pacientes (43,9%).

Os pacientes foram estratificados em três grupos: grupo internação em enfermaria (IE); grupo internação em UTI sem ventilação mecânica (UTI/VM-); e grupo internação em UTI com VM (UTI/VM+).

Foram registrados dados demográficos, manifestações clínicas, comorbidades, medicamentos contínuos, tabagismo, data do início dos sintomas respiratórios, data da admissão hospitalar, tempo de internação hospitalar, tempo de internação em UTI, tempo de VM e complicações durante a hospitalização. Exames laboratoriais e exames de imagem do tórax na admissão foram realizados a critério dos médicos assistentes. Resultados de gasometria arterial, hemograma

completo, proteína C reativa, LDH, albumina sérica, tempo de protrombina/razão normalizada internacional (RNI), dímero D, creatinina, ALT e AST foram registrados quando disponíveis. As trocas gasosas foram avaliadas pela relação PaO₂/FiO₂. A proporção de comprometimento pulmonar nas tomografias foi registrada conforme informado nos laudos fornecidos pelos serviços de radiologia dos hospitais.

Os principais desfechos estudados foram função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares e DL_{CO}), capacidade de exercício (DTC6) e força muscular respiratória (P_{Imáx} e P_{Emáx}).

De acordo com o desenho do estudo, a avaliação para elegibilidade e inclusão ocorreu em até 24 horas após a admissão, e a avaliação de acompanhamento foi agendada para 45 dias após a admissão, com tolerância de $\pm$ 15 dias. Esse planejamento considerou um tempo médio esperado de internação hospitalar de 15 dias e um período de transmissão de até 30 dias após o início dos sintomas. A avaliação dos pacientes com internação prolongada foi programada e realizada o mais rápido possível após a alta.

Na consulta de acompanhamento, foram registrados a presença de tosse e dispneia (de acordo com a escala modificada do *Medical Research Council*)⁽¹¹⁾ e também dados vitais, peso e altura. Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais. Um sistema Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA) foi utilizado para a determinação dos volumes pulmonares absolutos, parâmetros espirométricos e DL_{CO}, de acordo com critérios internacionais.^(12,13) O método de diluição de hélio em um sistema de volume constante foi utilizado para medir os volumes pulmonares. As seguintes variáveis foram estudadas: CPT, capacidade vital lenta (CVL), CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF. As medidas foram expressas em valores absolutos e em %prev para a população brasileira.^(14,15) O método da respiração única foi utilizado para a determinação da DL_{CO}, considerando os valores sugeridos por Guimarães et al.⁽¹⁶⁾

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 m utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA) de acordo com padrões internacionais.⁽¹⁷⁾ As seguintes variáveis foram registradas: SpO₂, FC, FR, pontuação de dispneia na escala de Borg no início e ao final do TC6, FC em %prev em relação à FC máxima em %prev para adultos, FC ao final do TC6, FC após 1 min de recuperação do TC6 e DTC6. Dessaturação de oxigênio $\geq$ 4% ou FC após 1 min de recuperação do TC6 < 12 bpm foram consideradas resultados alterados.⁽¹⁸⁾ A DTC6 foi expressa em valores absolutos e em %prev para a população brasileira.⁽¹⁹⁾

A P_{Imáx} e a P_{Emáx} foram medidas com um manômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil), conforme descrito por Laveneziana et al.⁽²⁰⁾ A manobra foi repetida de cinco a oito vezes, respeitando uma reprodutibilidade de 10%. Registrou-se o maior valor obtido. Os valores previstos foram calculados de acordo com Neder et

al.⁽²¹⁾ O limite inferior da normalidade (LIN) para cada variável foi calculado a partir de equações preditivas.⁽¹³⁾

O diagnóstico de COVID-19, medições da função pulmonar e viés de seleção foram considerados possíveis fontes de viés. O diagnóstico foi definido pelo teste padrão ouro RT-PCR; o equipamento utilizado foi calibrado de acordo com as recomendações dos fabricantes, e a avaliação clínica seguiu questionários padronizados aplicados por pessoal treinado. O viés de seleção foi minimizado pelo desenho multicêntrico.

Análise de dados

Os dados foram coletados utilizando a plataforma REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA) e analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis categóricas foram descritas como frequências e proporções. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como médias e desvios-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram descritas como medianas e intervalos interquartílicos.

Os valores previstos e o LIN foram utilizados como risco para categorizar as variáveis contínuas. As proporções foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. O teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA foi utilizado para medidas de tendência central. Para verificar diferenças entre os grupos, foram realizadas comparações múltiplas *post hoc*, utilizando o teste paramétrico t de Student ou o teste não paramétrico U de Mann-Whitney. O teste de hipótese foi bilateral, e o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A análise incluiu 242 pacientes que receberam alta hospitalar durante o período do estudo. Os grupos IE, UTI/VM– e UTI/VM+ foram compostos por 141 (58,3%), 70 (28,9%) e 31 (12,8%) dos participantes, respectivamente. Os grupos foram homogêneos em relação à idade ($59,4 \pm 14,8$ anos), sexo (52,1% eram do sexo masculino), escolaridade, renda familiar, cor da pele autodeclarada, estado civil e comorbidades (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas e condições preexistentes na amostra estudada.^a

Variáveis	Grupos				p
	Total (N = 242)	IE (n = 141)	UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (n = 31)	
Sexo masculino	126 (52,1)	71 (50,4)	36 (51,4)	19 (61,3)	0,540
Idade, anos	59,4 ± 14,8	61,0 ± 14,3	57,8 ± 14,9	56,2 ± 16,4	0,146
Escolaridade, anos de estudo ^b					
> 12	20 (8,9)	11 (8,3)	8 (12,1)	1 (3,7)	0,444
9-12	102 (45,3)	64 (48,5)	28 (42,4)	10 (37,0)	
< 9	103 (45,8)	57 (43,2)	30 (45,5)	16 (59,3)	
Renda familiar, SM ^b					
> 3	36 (16,5)	17 (13,4)	16 (24,6)	3 (11,5)	0,107
≤ 3	182 (83,5)	110 (86,6)	49 (75,4)	23 (88,5)	
Cor da pele autodeclarada ^b					
Branca	63 (26,1)	39 (27,9)	17 (24,3)	7 (22,6)	0,915
Parda	128 (53,1)	71 (50,7)	38 (54,3)	19 (61,3)	
Negra	50 (20,8)	30 (21,4)	15 (21,4)	5 (16,1)	
Estado civil ^b					
Não casado(a)	108 (46,8)	68 (49,6)	31 (46,3)	9 (33,3)	0,299
Casado(a)	123 (53,2)	69 (50,4)	36 (53,7)	18 (66,7)	
Condições preexistentes					
Comorbidades	209 (86,4)	122 (86,5)	61 (87,1)	26 (83,9)	0,904
Hipertensão ^c	143 (68,8)	79 (65,3)	46 (75,4)	18 (69,2)	0,380
Obesidade ^c	75 (38,7)	40 (34,8)	26 (46,4)	9 (39,1)	0,340
Diabetes mellitus ^c	71 (34,0)	38 (71,1)	23 (37,7)	10 (38,5)	0,593
Outras DCV ^c	37 (17,8)	19 (15,7)	12 (19,7)	6 (23,1)	0,605
Asma ^c	23 (11,1)	15 (12,4)	5 (8,2)	15 (12,4)	0,693
DPOC ^c	15 (7,2)	10 (8,3)	3 (5,0)	2 (7,7)	0,724
Tabagismo ^b	62 (26,1)	40 (29,0)	15 (21,4)	7 (23,3)	0,470
Uso de medicação imunossupressora ^{c,d}	11 (5,4)	6 (5,1)	3 (5,0)	2 (7,7)	0,860
Outras ^{b,e}	108 (51,7)	66 (54,1)	28 (45,8)	14 (53,8)	0,563

IE: internação em enfermaria; UTI/VM–: internação em UTI sem ventilação mecânica; UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica; SM: salários mínimos; e DCV: doenças cardiovasculares. ^aValores expressos como n (%) ou média $\pm$ dp. ^bDados incompletos $\leq$ 10%. ^cDados incompletos = 11-20%. ^dPrednisona > 20 mg/dia por mais de duas semanas; ciclosporina; ciclofosfamida; micofenolato; rituximabe; azatioprina; quimioterapia nos últimos 30 dias. ^eCâncer de órgão sólido ou hematológico ativo, doença renal crônica, transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea e outras comorbidades.

A maioria dos participantes (86,4%) apresentava pelo menos uma comorbidade. Asma e DPOC ocorreram em 11,1% e 7,2%, respectivamente, e 62 pacientes (26,1%) eram fumantes (Tabela 1). Os sintomas mais comuns na admissão foram dispneia (em 80,2%) e tosse (em 68,6%), que foram mais frequentes no grupo UTI/VM-. Anosmia, disgeusia e diarreia foram mais frequentes no grupo IE (Tabela 2).

Complicações durante a hospitalização foram mais frequentes no grupo UTI/VM+. Lesão renal aguda ocorreu em 14 pacientes (5,9%), dos quais 7 necessitaram de hemodiálise. Trombose vascular

ocorreu em 27 (11,4%), sendo mais frequente no grupo UTI/VM+ (Tabela 2). A duração da VM foi de $11,5 \pm 10,8$ dias. Traqueostomia foi realizada em 20 pacientes (66,7%) do grupo UTI/VM+.

Com relação à triagem laboratorial e escores de gravidade na admissão, os marcadores de inflamação e de fase aguda — proteína C reativa, LDH, albumina sérica, leucócitos totais, neutrófilos e dímero D — mostraram as maiores alterações nos dois grupos UTI. A média da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi significativamente maior no grupo IE do que nos dois grupos UTI. Por outro lado, a pontuação no SOFA foi maior nos pacientes de UTI.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais na admissão hospitalar e durante a fase aguda da COVID-19.^a

Variáveis	Total (N = 242)	IE (n = 141)	Grupos UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (n = 31)	p
Sintomas					
Tempo desde o início dos sintomas até a hospitalização, dias	7,8 ± 10,0	8,2 ± 12,4	7,3 ± 5,8	7,2 ± 3,9	0,785
Dispneia	194 (80,2)	103 (73,0)*	64 (91,4) ^{†‡}	27 (87,1)*,‡	0,004
Tosse (seca ou produtiva)	166 (68,6)	90 (63,8)*	58 (82,9) [†]	18 (58,1)*	0,008
Febre	141 (58,5)	84 (59,6)	41 (59,4)	16 (51,6)	0,706
Mialgia	119 (49,2)	72 (51,1)	31 (44,3)	16 (51,6)	0,624
Alterações do paladar	103 (42,6)	73 (51,8)*	26 (37,1) [†]	4 (12,9) [‡]	< 0,0001
Alterações do olfato	94 (38,8)	64 (45,4)*	23 (32,9)*,‡	7 (22,6) ^{†,‡}	0,029
Diarreia	63 (26,0)	45 (31,9)*	16 (22,9)*	2 (6,5) [†]	0,011
Rinorreia	46 (19,0)	32 (22,7)	11 (15,7)	3 (9,7)	0,175
Dor de garganta	43 (17,8)	25 (17,7)	14 (20,0)	4 (12,9)	0,690
Dor abdominal	26 (10,7)	15 (10,6)	8 (11,4)	3 (9,7)	0,964
Complicações durante a hospitalização					
Trombose vascular	27 (11,4)	11 (7,9)*	8 (11,8)*,‡	8 (26,7) ^{†‡}	0,014
Lesão renal aguda	14 (5,9)	1 (0,7)*	5 (7,4) [†]	8 (26,7) [‡]	< 0,0001
Uso de antibióticos	223 (94,1)	129 (92,8)	64 (94,1)	30 (100,0)	0,317
Exames laboratoriais					
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ^b	279,1 ± 122,3	322,7 ± 119,1*	227,81 ± 104,5 [†]	203,7 ± 90,1 [†]	< 0,0001
SOFA nas primeiras 24 h ^b	2,3 ± 2,1	1,6 ± 1,3*	2,3 ± 1,3 [†]	5,6 ± 3,5 [‡]	< 0,0001
Leucócitos totais/mm ^{3b}	8.367 ± 4.137	7.875 ± 3.893*	8.519 ± 4.138* [†]	10.277 ± 4.752 ^{†‡}	0,014
Linfócitos/mm ^{3b}	1.208 ± 815	1.275 ± 905	1.180 ± 720	970 ± 494	0,170
Proteína C reativa, mg/L ^b	97,9 ± 74,3	80,3 ± 59,4*	117,1 ± 82,8 [†]	134,1 ± 91,5 [†]	< 0,0001
LDH, U/L ^b	384,2 ± 159,9	336,5 ± 109,4*	422,5 ± 157,3 [†]	521,8 ± 245,5 [‡]	< 0,0001
Creatinina, mg/dL ^b	0,9 ± 0,6	0,8 ± 0,4*	0,9 ± 0,4*	1,4 ± 1,4 [†]	< 0,0001
AST, U/L ^c	45,0 [34,0-64,0]	43,0 [33,0-61,7]	46,0 [37,0-65,1]	37,0 [46,0-78,3]	0,131 [§]
ALT, U/L ^c	35,0 [25,0-62,7]	34,0 [23,0-62,0]	36,5 [27,0-61,7]	30,0 [36,0-65,0]	0,249 [§]
Dímero D, µg/mL ^d	1.000 [579-1.647]	945 [579-1.514]*	1.120 [551-1.667]*	1.566 [774-6.164] [†]	0,039 [§]
Comprometimento pulmonar na TC de tórax^e					
< 50%	111 (67,7)	79 (79,0)*	24 (51,1) [†]	8 (47,1) [†]	0,001
≥ 50%	53 (32,3)	21 (21,0)*	23 (48,9) [†]	9 (52,9) [†]	
Desfechos temporais					
Tempo de internação hospitalar, dias	13,7 ± 11,9	8,7 ± 4,4*	15,8 ± 9,6 [†]	31,4 ± 19,5 [‡]	< 0,0001
Tempo de internação em UTI, dias	9,6 ± 14,5	-	6,6 ± 12,6	16,4 ± 16,3	0,002
Intervalo entre alta e avaliação de acompanhamento, dias ^b	46,4 ± 22,5	48,8 ± 19,9	45,1 ± 26,7	38,7 ± 22,4	0,069

IE: internação em enfermaria; UTI/VM-: internação em UTI sem ventilação mecânica; e UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica. ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 11-16%. ^dDados incompletos = 21%. ^e†,‡,§ Símbolos iguais indicam semelhanças entre as médias (teste *post hoc* t de Student), medianas (teste U de Mann-Whitney) ou proporções (teste do qui-quadrado de Pearson). [§]Teste não paramétrico.

Na admissão, foi realizada TC em 164 (67,8%) dos pacientes, e identificou-se comprometimento pulmonar > 50% em 53 (32,3%), mais comumente entre os pacientes de UTI.

O tempo de internação hospitalar foi maior nos pacientes mais graves e naqueles em VM (Tabela 2). O tempo médio até a avaliação de acompanhamento foi de $60,1 \pm 21,7$ dias (variação: 31-152 dias) após a admissão e de $46,4 \pm 22,5$ dias (variação: 4-136 dias) após a alta. Os intervalos foram menores no grupo UTI/VM+.

CPT abaixo do LIN foi a alteração mais frequente da função pulmonar, detectada em 96,8% da coorte. No entanto, a média da CPT %prev estava acima de 80% em 87,9%. Apenas o grupo UTI/VM+ apresentou média de CPT %prev abaixo de 80% (79,5%), significativamente menor do que nos outros grupos.

A relação VEF_1/CVF estava abaixo do LIN em 39,7% da coorte do estudo, mas não foi detectada diferença entre os grupos. O grupo UTI/VM+ apresentou menor CVL %prev e CVF %prev, bem como maior frequência de CVL, CVF e VEF_1 abaixo do LIN.

A DL_{CO} estava abaixo do LIN em 21% da coorte, mas em 50% dos pacientes do grupo UTI/VM+. A DL_{CO} %prev foi significativamente menor nesse grupo.

PE $\dot{m}ax$ abaixo do LIN foi observada em 95,8% da coorte. A média da PE $\dot{m}ax$ %prev foi de 53,5%. PIm $\dot{a}x$ abaixo do LIN foi encontrada em 59,3% dos pacientes do grupo UTI/VM+. A média da PIm $\dot{a}x$ %prev nesse grupo foi de 72,1%.

A DTC6 foi semelhante entre os grupos. No entanto, a DTC6 %prev foi significativamente menor no grupo UTI/VM+. Dessaturação de oxigênio foi observada em 32,3% da coorte e foi menos frequente no grupo IE (Tabela 3). A Tabela 4 apresenta outras variáveis estudadas.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever parâmetros de função pulmonar em sobreviventes de COVID-19 grave na América do Sul. Os principais resultados deste estudo prospectivo com 242 pacientes acompanhados 45 dias após a alta mostraram que 96% deles apresentavam alguma alteração da função pulmonar, sendo que o comprometimento funcional foi maior e mais comum nos pacientes em VM. As alterações caracterizaram-se principalmente por distúrbio restritivo, redução da DL_{CO} , e redução da DTC6 em associação com dessaturação de oxigênio.

Informações sobre sintomas persistentes e alterações tardias da função pulmonar após a COVID-19 estão amplamente disponíveis.^(1,22-26) Em nossos resultados, o grupo UTI/VM+ apresentou maior frequência de tosse, mas não de dispneia, na avaliação de acompanhamento. Pontuação de dispneia ≥ 2 estava presente em 18% dos pacientes após a alta. Huang et al.⁽²⁶⁾ avaliaram 1.773 pacientes seis meses após a alta hospitalar e relataram que 26% deles apresentaram pontuação de dispneia > 1, com maior risco nos grupos que necessitaram de oxigênio de alto fluxo e VM.

Embora a maioria dos pacientes da presente coorte apresentasse alguma anormalidade da função pulmonar, as alterações eram leves. Distúrbio ventilatório restritivo foi a mais prevalente. Isso está de acordo com estudos que incluíram pacientes com COVID-19 moderada a grave.^(2,4,22,23) Todos os indivíduos do grupo UTI/VM+ apresentavam redução da CPT 45 dias após a alta, mas o distúrbio restritivo era leve (CPT% prev = $79,5 \pm 15,6\%$). Huang et al.⁽²⁾ relataram alteração da CPT em 12,6% de 30 pacientes avaliados 30 dias após a alta; no entanto, apenas 17 tiveram doença grave. No entanto, outro estudo relatou que 35% dos pacientes com histórico de internação em UTI ainda apresentavam CPT < 80% seis meses após a hospitalização.⁽²⁷⁾

Comprometimento pulmonar > 50% estava presente em 32% dos que foram submetidos a TC na admissão. Essa proporção foi maior no grupo UTI/VM+ (52,9%). Estudos de autópsia mostraram diferentes graus de destruição da estrutura alveolar e alterações fibróticas intersticiais em pacientes que morreram de COVID-19, sugerindo que esse poderia ser o mecanismo de restrição.⁽²⁶⁾ Além disso, lesão pulmonar induzida por VM é uma seqüela pós-SARS bem descrita, que pode afetar a recuperação da função pulmonar após doença grave.⁽²⁸⁾

Redução da DL_{CO} é a alteração mais frequentemente descrita após a COVID-19, seja nas formas leves ou graves.^(26,29-31) Redução da DL_{CO} foi observada em 21% dos pacientes de nossa coorte, com a maior proporção (50%) no grupo UTI/VM+. Outros estudos mostraram resultados semelhantes. Smet et al.⁽²³⁾ relataram redução da DL_{CO} em 21% de 220 pacientes às 10 semanas de acompanhamento. Foi descrita uma associação entre redução da DL_{CO} e COVID-19 grave.^(1,26,31) Guler et al.⁽²⁴⁾ relataram redução da DL_{CO} em pacientes com COVID-19 grave após ajuste da análise para idade, sexo e IMC. Foi sugerido que a redução da DL_{CO} após a COVID-19 não é secundária a anormalidades pulmonares intersticiais residuais ou vasculares, mas sim uma consequência da redução do volume alveolar.^(30,31) Outros argumentam que a redução da DL_{CO} poderia estar associada a anormalidades de pequenos vasos e formação de microtrombos.⁽²⁶⁾

Distúrbio ventilatório obstrutivo foi observado em 40% da presente coorte, o que não pôde ser explicado pelas frequências relatadas de asma e DPOC na população estudada; é importante considerar que os valores previstos foram calculados de acordo com as recomendações nacionais.⁽¹⁴⁾ Os fumantes representaram 26% da coorte, e a frequência de padrão obstrutivo foi maior nos fumantes do que nos não fumantes (42% vs. 23%; $p = 0,008$; dados não apresentados). Um estudo de seguimento de 9 anos sobre DPOC no Brasil mostrou que essa doença pode ser subdiagnosticada em até 70% dos casos.⁽³²⁾ Isso poderia explicar o achado de obstrução em pacientes com DPOC prévia não diagnosticada relacionada ao tabagismo. No entanto, não foram coletadas informações sobre sintomas respiratórios prévios ou piora da sibilância após a COVID-19. Por fim, a coorte do estudo

Tabela 3. Tosse, dispneia, IMC, resultados de função pulmonar e resultados do teste de caminhada de seis minutos 45 dias após a alta hospitalar.

Variáveis	Total (N = 242)	Grupos			p
		IE (n = 141)	UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (n = 31)	
Dispneia ^b	126 (52,3)	71 (50,7)	39 (55,7)	16 (51,6)	0,789
Dispneia, mMRC ≥ 2	74 (59,2)	40 (56,3)	23 (59)	11 (73,3)	0,477
Tosse ^b	60 (25,0)	25 (18,0)*	21 (30,0)*†	14 (45,2)†	0,004
IMC	30,8 ± 6,9	30,6 ± 6,9	31,4 ± 6,5	30,2 ± 7,9	0,639
Espirometria^b					
CVL, %prev	83,7 ± 15,7	86,4 ± 14,6*	82,1 ± 17,0*	74,9 ± 14,0†	0,001
CVL < LIN	80 (35,4)	33 (25,0)*	28 (42,4)*†	19 (67,9)†	< 0,0001
CVF, %prev	80,3 ± 15,1	82,7 ± 14,0*	79,0 ± 16,3*†	72,7 ± 14,8†	0,003
CVF < LIN	93 (40,6)	42 (31,1)*	30 (46,2)†	21 (72,4)†	< 0,0001
VEF ₁ , %prev	78,2 ± 15,9	79,4 ± 16,1	77,8 ± 15,6	73,7 ± 14,7	0,192
VEF ₁ < LIN	96 (41,9)	48 (35,6)*	29 (44,6)*†	19 (65,5)†	0,011
VEF ₁ /CVF, %prev	78,3 ± 8,9	77,0 ± 9,9*	79,3 ± 6,7*†	82,0 ± 6,6†	0,009
VEF ₁ /CVF < LIN	91 (39,7)	58 (43,0)	24 (36,9)	9 (31,0)	0,423
Volumes pulmonares^b					
CPT, %prev	87,9 ± 15,8	91,2 ± 14,9*	85,0 ± 16,2*†	79,5 ± 15,6†	< 0,0001
CPT < LIN	211 (96,8)	123 (96,9)	63 (95,5)	25 (100,0)	0,546
VR, %prev	89,6 ± 27,2	90,9 ± 26,2	89,6 ± 29,4	83,4 ± 26,6	0,430
VR/CPT, %prev	36,7 ± 9,9	37,1 ± 9,8	36,4 ± 10,0	35,6 ± 9,9	0,720
DL_{co}^c					
DL _{co} , %prev	100,8 ± 26,0	107,1 ± 23,3*	96,3 ± 27,0†	81,9 ± 25,7†	< 0,0001
DL _{co} < LIN	46 (21,2)	14 (11,1)*	19 (29,2)†	13 (50,0)†	< 0,0001
Força muscular respiratória^c					
PImáx, %prev	86,7 ± 30,5	86,6 ± 30,6*	93,0 ± 28,7*	72,1 ± 30,2†	0,011
PImáx < LIN	88 (40,9)	52 (41,9)* ^b	20 (31,3)*	16 (59,3)†	0,043
PEmáx, %prev	53,6 ± 18,1	53,8 ± 18,0	54,7 ± 18,2	50,4 ± 18,8	0,579
PEmáx < LIN	204 (95,8)	119 (96,7)	59 (93,7)	26 (96,3)	0,604
Teste de caminhada de seis minutos^b					
DTC6, m	437,1 ± 111,7	439,1 ± 114,5	449,4 ± 104,3	396,3 ± 110,4	0,107
DTC6, %prev	83,8 ± 20,1	84,7 ± 19,6*	86,2 ± 20,9*	73,2 ± 18,3†	0,013
Dessaturação de oxigênio durante o teste ≥ 4%	75 (32,3)	33 (24,1)*	30 (44,1)†	12 (44,4)†	0,006

IE: internação em enfermaria; UTI/VM–: internação em UTI sem ventilação mecânica; UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CVL: capacidade vital lenta; %prev: % dos valores previstos; LIN: limite inferior da normalidade; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 11-12%. *,†,‡ Símbolos iguais indicam semelhanças entre as médias (teste *post hoc* t de Student) ou proporções (teste do qui-quadrado de Pearson).

foi selecionada em dois hospitais de referência para doenças respiratórias e um hospital de referência para doenças infecciosas. Isso pode ter introduzido um viés de seleção para doenças respiratórias.

A obstrução também poderia ser explicada pelas anormalidades enfisematosas presentes em áreas que mostram o sinal do “vacúolo” em exames de imagem iniciais, bem como em áreas sem infiltração pulmonar. O primeiro achado pode ser explicado pela destruição direta do parênquima pela infecção, e o último, como uma manifestação de lesão pulmonar induzida por VM.⁽²²⁾

O comprometimento da força muscular expiratória foi semelhante em todos os grupos, mas redução da força muscular inspiratória foi observada principalmente

no grupo UTI/VM+. Isso poderia ser consequência de alterações transitórias nas propriedades mecânicas da parede torácica e dos músculos respiratórios após a doença crítica e ser atribuído à síndrome pós-terapia intensiva, que é caracterizada pela presença de comprometimento físico, cognitivo ou mental em pacientes submetidos a internação prolongada em UTI,⁽³³⁾ incluindo aqueles com COVID-19.^(31,34) Outra possível explicação para a fraqueza respiratória poderia ser a ocorrência de doença pulmonar intersticial após a COVID-19, o que não podemos confirmar em virtude da falta de exames de imagem pulmonar concomitantes com a avaliação funcional.⁽³⁵⁾ A PEmáx estava baixa em quase todos os pacientes (95,8%), enquanto apenas 40,9% apresentavam redução da PImáx. Essa discrepância não deve ser esperada ao se avaliar a força

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais na admissão hospitalar e durante a fase aguda da COVID-19, bem como resultados de função pulmonar e do teste de caminhada de seis minutos 45 dias após a alta hospitalar.

Variáveis	Total (N = 242)	IE (n = 141)	Grupos UTI/VM – (n = 70)	UTI/VM + (N = 242)	p
Exames laboratoriais					
Neutrófilos/mm ^{3b}	6.550 ± 3.695	6.056 ± 3.471*	6.717 ± 3.752*	8.441 ± 4.030†	0,005
Plaquetas, ×1.000/mm ^{3b}	248 ± 93	248 ± 99	258 ± 86	225 ± 87	0,279
Bilirrubina, mg/dL ^c	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,2	0,234
RNI ^b	1,05 [1,0-1,11]	1,03 [1,0-1,09]*	1,06 [1,0-1,13]†	1,07 [1,02-1,14]†	0,011
Espirometria^b					
CVL, L	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,8	3,0 ± 0,9	0,831
CVF, L	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,9	0,921
VEF ₁ , L	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,6	0,782
Volumes pulmonares^b					
CPT, L	4,8 ± 1,2	4,9 ± 1,2	4,7 ± 1,2	4,6 ± 1,2	0,435
VR, L	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,6	0,323
DL_{co}^b					
DL _{co} , mL.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹	22,1 ± 7,4	22,9 ± 7,0	21,6 ± 8,3	19,4 ± 6,9	0,077
Força muscular respiratória^d					
PImáx, cmH ₂ O	78,7 ± 29,9	77,4 ± 30,3	85,0 ± 28,0	69,6 ± 30,0	0,061
PEmáx, cmH ₂ O	93,1 ± 34,6	93,0 ± 36,7	94,4 ± 32,7	90,9 ± 29,8	0,910
Teste de caminhada de seis minutos^b					
RFC ₁ , bpm	95,6 ± 16,8	95,7 ± 16,1	94,5 ± 19,2	97,6 ± 13,9	0,715
ΔFC final - RFC ₁ , bpm	17,2 ± 14,7	16,6 ± 13,5	19,5 ± 16,9	15,07 ± 15,21	0,309
FCmáx, %	70,0 ± 12,1	70,2 ± 12,5	70,3 ± 10,8	68,5 ± 13,4	0,773
Borg final ± 4	92 (39,7)	61 (44,5)	24 (35,5)	27 (25,9)	0,134

IE: internação em enfermaria; UTI/VM–: internação em UTI sem ventilação mecânica; UTI/VM+: internação em UTI com ventilação mecânica; RNI: razão normalizada internacional; CVL: capacidade vital lenta; RFC₁: recuperação da FC no 1º min após o término do teste; FC final: FC ao final do teste; FCmáx: FC máxima atingida; e Borg final: pontuação de dispneia na escala de Borg ao final do teste. ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bDados incompletos ≤ 10%. ^cDados incompletos = 25%. ^dDados incompletos = 11-16%. *†Símbolos iguais indicam semelhanças entre as médias (teste *post hoc* t de Student) ou medianas (teste U de Mann-Whitney).

muscular respiratória. De fato, a avaliação volitiva da força muscular depende de colaboração do paciente e da coordenação entre o paciente e o examinador.⁽³⁶⁾ Assim, nosso achado pode estar sujeito a resultados falso-positivos em virtude da realização inadequada da técnica, como vedação incompleta do bocal.

A média de DTC6 %prev foi significativamente menor no grupo UTI/VM+. Resultados semelhantes foram relatados em coortes que incluíram pacientes que necessitaram de VM.^(6,33) Por outro lado, Daher et al.⁽²⁵⁾ encontraram valores ainda menores em uma amostra de pacientes que não estavam em VM. No entanto, esses pacientes preenchiam os critérios para COVID-19 grave e tinham média de idade de 64 anos, o que pode reduzir a capacidade de exercício.⁽²⁵⁾ Outro estudo com pacientes com COVID-19 (média de idade = 46,7 anos) relatou média de DTC6 de 562 ± 45,3 m, e apenas 30% da amostra teve COVID-19 grave.⁽²⁾ O pior desempenho dos pacientes que necessitaram de VM no TC6 pode ser consequência da polineuropatia da doença crítica.⁽³⁷⁾ Além disso, esse fato pode estar associado à fadiga, manifestação mais comum da síndrome pós-COVID.⁽³⁷⁾ Mais de 50 manifestações da doença foram descritas e foram provisoriamente denominadas "COVID-19 tardia", "COVID-19 pós-aguda" ou "síndrome

pós-COVID-19". Fadiga foi o sintoma mais comum em uma meta-análise de pacientes pós-COVID-19, e foram descritas suas semelhanças com a síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica (SFC/EM).⁽³⁸⁾ A SFC/EM pode estar associada a infecções virais, como por vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, enterovírus e herpesvírus. Assim, o SARS-CoV-2 também poderia causar SFC/EM.

Os pontos fortes do presente estudo são o número de participantes (N = 242), a inclusão de pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença, e a avaliação de diferentes aspectos da função pulmonar e o desenho multicêntrico. No entanto, há algumas limitações. Em primeiro lugar, há falta de informações sobre sintomas respiratórios e função pulmonar prévios, particularmente nos fumantes. Os distúrbios obstrutivos foram mais comuns nos fumantes, sugerindo que alguns deles poderiam ter doença prévia não diagnosticada. A falta de exames de imagem do tórax no acompanhamento também limitou a correlação dos distúrbios ventilatórios com as alterações morfológicas. Em segundo lugar, a investigação apropriada da fraqueza muscular respiratória como causa da redução da PImáx e da PEmáx deve incluir técnicas não volitivas, como a ultrassonografia diafragmática e a medição da pressão

transdiafragmática, que não estavam disponíveis. Em terceiro lugar, houve variações no intervalo entre a alta hospitalar e a avaliação de acompanhamento. Os pacientes internados em UTI permaneceram mais tempo hospitalizados (Tabela 3) e possivelmente foram avaliados posteriormente. Poderia-se especular que os resultados teriam sido distorcidos pelo maior intervalo de tempo entre a admissão e o acompanhamento. Para verificar essa possibilidade, comparamos os desfechos em dois grupos de acordo com o tempo até a avaliação de acompanhamento após a alta: ≤ 60 dias e > 60 dias. Como não foi encontrada nenhuma associação entre esse tempo e qualquer uma das variáveis demográficas, clínicas ou de desfecho, essa possibilidade pode ser desconsiderada.

Em conclusão, encontramos uma alta frequência de alterações da função pulmonar nos pacientes hospitalizados por COVID-19 na avaliação de acompanhamento 45 dias após a alta, especialmente nos que foram submetidos a VM. As principais alterações foram distúrbio restritivo, redução da DL_{CO} , redução da força muscular, redução da DTC6 e dessaturação de oxigênio. Esses achados destacam a importância da avaliação de acompanhamento dos parâmetros de

função pulmonar em longo prazo em sobreviventes de COVID-19 grave.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EVM: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. CCM e GLLMC: concepção e desenho do estudo; coleta e análise dos dados; redação e revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final. ABP: concepção e desenho do estudo; análise estatística e tabelas; e aprovação da versão final. JGFO, BHA, ALTB, ASML, PCF e JRCR: coleta, análise e interpretação dos dados; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. ASL: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; organização do banco de dados; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. VMA: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final; e autora responsável pelo artigo.

REFERÊNCIAS

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
- Ńamendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7)
- Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
- Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
- Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Vazquez-Lopez S, Milne KM, Ryerson CJ, et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*. 2021;S2531-0437(21)00080-5. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.004>
- Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;288:103644. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>
- Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2247>
- Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. *Cleve Clin J Med*. 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc055. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc055>
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2020 [cited 2021 Mar 1]. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). [Adobe Acrobat document, 32p.]. Available from: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>
- Lareau SC, Meek PM, Roos PJ. Development and testing of the modified version of the pulmonary functional status and dyspnea questionnaire (PFSDQ-M). *Heart Lung*. 1998;27(3):159-168. [https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(98\)90003-6](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(98)90003-6)
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Lessa T, Pereira CAC, Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200359. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200359>
- Guimarães VP, Miranda DM, Reis MAS, Andrade TL, Matos RL, Soares MR, et al. Reference values for the carbon monoxide diffusion (transfer factor) in a Brazilian sample of white race. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180262. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180262>
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-1478. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>
- Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-583. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000500003>
- 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>
21. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-727. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
 22. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):371-374. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3823LE>
 23. Smet J, Stylemans D, Hanon S, Ilse B, Verbanck S, Vanderhelst E. Clinical status and lung function 10 weeks after severe SARS-CoV-2 infection. *Respir Med*. 2021;176:106276. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106276>
 24. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003690. <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>
 25. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>
 26. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 27. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):312]. *Lancet*. 2020;396(10247):320-332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
 28. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-1304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011802>
 29. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402-404. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216308>
 30. Nusair S. Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001832. <https://doi.org/10.1183/13993003.01832-2020>
 31. Kenyon CC, Hill DA, Henrickson SE, Bryant-Stephens TC, Zorc JJ. Initial effects of the COVID-19 pandemic on pediatric asthma emergency department utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2774-2776.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.045>
 32. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):30-37. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>
 33. Anastasio F, Barbutto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J*. 2021;2004015. <https://doi.org/10.1183/13993003.04015-2020>
 34. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J; European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):jrm00044. <https://doi.org/10.2340/16501977-2677>
 35. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms?. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750-752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)
 36. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110-123. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004474>
 37. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID [published correction appears in *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):1116]. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
 38. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>



Impacto do distanciamento social em resposta à COVID-19 nas internações por laringite, traqueíte, otite média e mastoidite em crianças de 0 a 9 anos no Brasil

Clovisa Reck de Jesus¹, Aline Antônia Souto Rosa¹,
Amanda da Silva Meneses¹, Angélica Conzatti Agostini¹,
Fernanda Bercht Merten¹, Sofia Moreira Ferrão¹,
Luíza Costa Silveira Martins¹, Frederico Orlando Friedrich¹,
Leonardo Araújo Pinto¹

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

Recebido: 04 junho de 2021.

Aprovado: 20 setembro 2021.

Trabalho realizado no Centro Infantil, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar o impacto do distanciamento social decorrente da Covid-19 nas internações por infecções das vias aéreas superiores (IVAS), como laringite aguda, traqueíte e otite média em crianças de 0 a 9 anos no Brasil, considerando que compartilham as mesmas formas de transmissão. **Métodos:** Dados sobre internações por alterações agudas das vias aéreas e suas complicações em crianças <9 anos foram obtidos do Banco de Dados do Departamento Brasileiro de Informática em Saúde Pública para o período de 2015 a 2020. Esses dados também foram analisados por macrorregiões do Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste). O efeito da estratégia de distanciamento social no aumento de laringite aguda, traqueíte, otite média e mastite, como reduções absolutas e relativas, foi calculado analisando o cálculo anual de 2015-2019 vs. 2020. **Resultados:** Todas as internações comparadas no Sistema Único de Saúde (SUS) por laringite e traqueíte aguda e otite média diminuíram, considerando todos os estados do Brasil. A maior queda na redução de internações foi na região Norte, com -94% em 2015-2019 vs. 2020 nos casos de laringite e traqueíte aguda, e no Centro-Oeste, com -85% em 2015-2019 vs. 2020 nos casos de otite média. **Conclusão:** As internações por laringite, traqueíte aguda e otite média aguda em crianças <9 anos diminuíram entre março e julho de 2020 no Brasil, quando medidas de distanciamento social foram adotadas devido à pandemia de Covid-19.

Descritores: COVID-19; Laringite; Otite média; Confinamento; Crianças; Hospitalização.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou uma pandemia causada por uma nova espécie de coronavírus, Covid-19 (doença coronavírus 2019). Este surto da doença começou no final de dezembro de 2019, quando pacientes com pneumonia viral devido a um agente microbiano não identificado foram relatados em Wuhan, província de Hubei, China.

(1) Por isso, foi publicada a "Atualização da Estratégia Covid-19", documento produzido pela OMS, no qual são fornecidas orientações aos países de acordo com a mudança epidemiológica esperada com a evolução da pandemia atual. Portanto, as autoridades de saúde tiveram que modificar e implementar algumas medidas para restringir a distância e a circulação ao nível da população, a fim de reduzir a exposição e prevenir a transmissão do vírus.(2)

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são comumente encontradas em serviços de pronto atendimento pediátrico, principalmente por serem patologias comuns nas infecções respiratórias agudas em crianças. Apresentam transmissibilidade principalmente por meio de gotículas dispersas pela tosse e espirro (como um aerossol) ou mesmo pelo contato de regiões do corpo contaminadas com vias aéreas de indivíduos saudáveis, como as mãos. (3) Por esse motivo, é importante comparar a prevalência dessas doenças em um período de isolamento, uma vez que a disseminação das IVAS ocorre frequentemente em escolas, creches, transportes públicos e outros ambientes públicos, os quais foram fechados ou restritos em relação às recomendações de distância.

Dentre as IRAs mais comuns, destaca-se a laringite viral aguda, também conhecida como crupe viral, que consiste em uma inflamação da parte subglótica da laringe durante a infecção pelo vírus respiratório. O afeto é mais comum em bebês e pré-escolares, com maior

Endereço para correspondência:

Clovisa Reck de Jesus. Centro Infantil, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6690, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3320-3000. E-mail: clovisareckj@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

incidência aos dois anos de idade. Sua evolução é variável, começando com sintomas de coriza, febre e tosse e progredindo para obstrução leve a grave e dificuldade respiratória. A persistência das vias aéreas geralmente dura de 48 a 72 horas e a regressão ocorre após cinco dias.⁽³⁾ A maioria dos casos ocorre no outono e no inverno, mas podem se manifestar durante qualquer estação do ano.⁽⁴⁾

A traqueíte bacteriana, por outro lado, é menos comum, mas afeta os tecidos moles da traqueia⁽⁵⁾ e também pode se expandir em estruturas subglóticas da laringe e árvore brônquica superior.⁽⁶⁾ Os principais agentes infecciosos são bactérias.⁽⁷⁾ O afeto é mais comum em crianças durante os primeiros seis anos de vida, tendo os períodos de inverno e outono como os mais proeminentes nos casos, coincidindo com epidemias virais sazonais.^(5,8) Os sintomas incluem febre, estridor, tosse, dispneia, odinofagia ou disfagia e alteração da voz.⁽⁹⁾

Outra infecção muito comum na infância é a otite média aguda (OMA), principalmente no período pré-escolar, entre seis meses e três anos de idade,⁽¹⁰⁾ caracterizada por dor de ouvido, otite, febre, agitação noturna, diminuição da ingestão alimentar e sonolência.⁽¹¹⁾ É um processo inflamatório, que pode ser viral ou bacteriano e geralmente ocorre devido a uma complicação de infecção das vias aéreas superiores (IVAS). Os fatores de risco para tal infecção são exposição à fumaça, uso de mamadeiras e chupetas, posição supina e, principalmente, cuidados na creche.⁽¹⁰⁾

Portanto, é importante destacar que o período de início das medidas restritivas devido à pandemia de Covid-19 no Brasil ocorreu em fevereiro de 2020, pouco antes do outono do hemisfério sul, e permaneceu durante todo o inverno (de março a setembro), período em que há maior incidência das patologias descritas acima. Na China, no mesmo período, estudos mostraram uma diminuição concomitante de influenza, enterovírus e pneumonia. Portanto, a implementação de medidas de controle de infecção, incluindo o uso de máscaras, higienização das mãos e distanciamento social para prevenir a disseminação da Covid-19, pode ter tido um forte impacto na redução da disseminação de outros patógenos infecciosos em pediatria.⁽¹²⁻¹⁵⁾ Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto precoce do distanciamento social devido à Covid-19 e hospitalizações por laringite aguda, traqueíte e otite média em crianças de 0 a 9 anos no Brasil.

MÉTODOS

O delineamento utilizado foi um estudo ecológico, no qual foram obtidos dados de internações por laringite e otite do banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)⁽¹⁶⁾ que fornece o diagnóstico de internação para o período 2015-2020 (mês a mês). O DATASUS apresenta números absolutos de internações na rede pública, obtidos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, versão 10 (CID-10). Considera o principal diagnóstico

em hospitalização, podendo armazenar informações com cobertura universal da população brasileira.⁽¹⁷⁾ Para acessar os dados, os links "Informações em Saúde" (TABNET) - "Epidemiológica e Morbidade" (Epidemiologia e Morbidade) - "Morbidade Hospitalar" (Morbidade Hospitalar), "Lista de Morbidade" (Lista de Morbidade), respectivamente para o faixa etária de 0 a 9 anos. Esses dados também foram analisados pelas macrorregiões do Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), devido às variações na densidade populacional, variação climática e fatores socioeconômicos, considerando a extensão continental do país. Foram pesquisados os meses de janeiro a junho de cada ano, pois abrangem os períodos de alta típica em internações por laringite, traqueíte aguda, otite média e outros distúrbios do processo médio e mastóide. Para avaliar a confiabilidade do relato, neoplasia maligna do osso e da cartilagem articular foi usada como comparação, uma vez que não se espera que as medidas de distância social tenham um grande impacto nessas condições.

Por se tratar de uma busca de dados em plataforma disponível online, com dados alimentados pelo Sistema Único de Saúde, sem identificação pessoal do paciente, não foi necessária a análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. A ferramenta, portanto, conta com o número de internações que podem ser estratificadas de acordo com a idade e localidade.

Para avaliar o efeito das medidas de contenção da pandemia sobre a incidência das doenças acima mencionadas, a redução absoluta (sem e com medidas de contenção da pandemia) e a redução relativa (sem e com medidas de contenção da pandemia) foram calculadas através da análise dos subconjuntos 2015-2019 vs. 2020. Assim, foram feitas duas análises: a primeira visando uma análise geral do panorama, observando os meses de janeiro a julho, e outra para avaliar o efeito do distanciamento social, com abril a julho. Março foi o mês de corte por ser o período de implementação das medidas de contenção da pandemia no Brasil em 2020 e a partir de abril o período de maior impacto.⁽¹⁸⁾ Para garantir a qualidade da coleta, dois autores independentes revisaram os dados.

O cálculo da incidência mensal de internações no sistema público de saúde utilizou a fórmula: número total de internações / número populacional por idade (por ano e local [Brasil-IBGE]) x 100.000 habitantes.⁽¹⁹⁾ O seguro saúde a cada ano, fornecido pela Agência Nacional de Saúde, variou de 20,80% em 2015 a 19,60% em 2020 para a população com menos de 14 anos durante o período do estudo.⁽²⁰⁾ Esse percentual foi excluído do denominador, pois a população pode fazer uso de outros meios hospitalares e os dados de internação não estão incluídos no DATASUS. Para calcular a diferença de incidência entre os períodos pandêmicos com e sem medidas de contenção, foi utilizada a razão das taxas de incidência (RTI) para avaliar a significância estatística, com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Com base nas internações no Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de informações do banco de dados, a distribuição mensal da incidência de internações por laringite e traqueíte aguda no período de janeiro a fevereiro foi semelhante, com tendência de redução ao longo do período de estudo. (2015-2020). A menor incidência foi observada em janeiro de 2016, com 1,32 / 100.000 internações, e a maior em fevereiro de 2017, com 2,27 / 100.000 internações. No período entre março e abril, a tendência de queda foi mantida, mas com picos de internações, principalmente em março de 2017, com 3,28 / 100.000 internações, e abril de 2018, com 3,06 / 100.000 internações, sendo a menor incidência registrada neste período de abril de 2020, com 0,41 / 100.000 internações. O mês de maio, durante os anos analisados, manteve um padrão linear e queda acentuada em 2020. A maior incidência foi de 2,97 / 100.000 em 2018 e a menor foi de 0,21 / 100.000 em 2020. Junho manteve uma incidência muito próxima em 2015, 2016, 2017 e 2018, com queda na incidência em 2019; entretanto, em 2020, esse mês apresentou queda significativa nesse parâmetro, queda que vinha ocorrendo desde abril, com 0,41 / 100.000 internações para 0,21 / 100.000 em maio, junho e julho. No período entre janeiro e julho de 2015 a 2020, a incidência de laringite e traqueíte aguda foi de 2,42 / 100.000 (2015), 2,17 / 100.000 (2016), 2,42 / 2100.000 (2017), 2,38 / 100.000 (2018), 2,11 / 100.000 (2019), 0,87 / 100.000 (2020), respectivamente.

Em relação à distribuição mensal da incidência de internações por otite média, os meses de janeiro a março apresentaram valores semelhantes, com tendência de aumento ao longo do período estudado (2015-2020). A menor incidência foi observada em fevereiro de 2015, com 1,04 / 100.000 internações, e a maior em janeiro de 2019, com 1,88 / 100.000 internações. Os meses de abril e maio, nos anos analisados, mantiveram aumento linear, mas queda acentuada em 2020. A maior incidência foi de 2,01 / 100.000 em 2019 e a menor foi de 0,38 / 100.000 em 2020. O mesmo padrão é observado mantido em julho, com aumento das incidências de 2015 a 2019, com maior incidência registrada em 2019, com 1,98 / 100.000, mas com queda acentuada em 2020, chegando a 0,30 / 100.000. No período entre janeiro e julho de 2015 a 2020, a incidência de otite média foi de 1,30 / 100.000 (2015), 1,41 / 100.000 (2016), 1,55 / 10.000 (2017), 1,56 / 100.000 (2018), 1,86 / 100.000 (2019), 0,87 / 100.000 (2020), respectivamente, conforme mostrado na Tabela 1.

Na comparação dos subconjuntos por macrorregiões do Brasil sobre laringite e traqueíte aguda (abril a julho de 2015 a abril a julho de 2020), também houve redução significativa em todas as comparações. A região Norte apresentou a maior redução na incidência de internações, com -94% [RTI 0,05 (0,00 a 0,37)] no período 2015-2019 vs. 2020. No Nordeste, a redução variou -91% [RTI 0,09 (0,00 a 1,06)] no período

2015-2019 vs. 2020. Para a região Sudeste, houve redução de -83% [RTI 0,17 (0,02 para 1,14)] no período 2015-2019 vs. 2020. A região Sul mostrou uma redução na incidência, variando -92% [RTI 0,07 (0,00 a 0,64)] em 2015-2019 vs. 2020. Na região Centro-Oeste, a variação foi de -89% [RTI 0,10 (0,01 a 0,61)] no período 2015-2019 vs. 2020 na incidência de internações.

Nos subconjuntos por macrorregiões do Brasil, na comparação com otite média (abril a julho de 2015 a 2019 vs. abril a julho de 2020), houve queda significativa e relevante em todas as comparações. Na região Norte, a redução na incidência de internações foi de -73% [RTI 0,26 (0,03 para 1,94)] no período 2015-2019 vs. 2020. No Nordeste, a redução variou de -64% [RTI 0,36 (0,06 a 1,96)] no período 2015-2019 vs. 2020. Para a região Sudeste, houve redução de -80% [RTI 0,19 (0,03 para 1,18)] no período 2015-2019 vs. 2020. A região Sul apresentou redução na incidência de -83% [RTI 0,17 (0,03 a 0,90)] em 2015-2019 vs. 2020. A região Centro-Oeste apresentou a maior variação, com -85% [RTI 0,15 (0,01 a 1,25)] no período 2015-2019 vs. 2020 na incidência de internações. O número total absoluto de internações, a incidência de internações por 100.000 habitantes (0 a 9 anos) e as diferenças entre as internações no período entre 2015 e 2020 são apresentados na Tabela 2. A Figura 1 resume os resultados encontrados neste estudo.

DISCUSSÃO

Por meio dos dados obtidos pelo DATASUS e de sua análise ao longo dos anos no Brasil, este estudo tem como objetivo avaliar os impactos de medidas aplicadas ao distanciamento social, a fim de reduzir a incidência de internações pediátricas em crianças de 0 a 9 anos por infecções das vias aéreas superiores. Tais intervenções, implementadas pelo Ministério da Educação do Brasil, para controlar a disseminação viral em ambientes como escolas e creches entraram em vigor no dia 17 de março, próximo ao início do outono no hemisfério sul, quando costuma haver um significativo aumento das internações por laringite, traqueíte aguda e otite média na população pediátrica.⁽⁴⁾ Além disso, devido ao elevado índice populacional e ao fato de que o período de implementação das medidas a distância coincide com o período em que os agentes causadores das doenças acima mencionadas, os dados epidemiológicos apresentam inúmeras vantagens em termos de qualidade.⁽²¹⁾

Considerando dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, as hospitalizações por Covid-19 na população pediátrica são extremamente incomuns — cerca de 4,1%. Esses dados diminuem ainda mais quando se trata da necessidade de uma unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica para indivíduos da mesma faixa etária — menos de 1%. Tais taxas também foram observadas em outros países desenvolvidos, como China, Itália, França e

Tabela 1. Incidência de internações por laringite, traqueíte, otite média e neoplasia maligna de osso e cartilagem articular de 2015 a 2020 em crianças menores de 9 anos no Brasil.

	Laringite e Traqueíte*						Otite Média*						Neoplasia maligna do osso e da cartilagem articular (Controle)*					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Janeiro	1,60	1,32	1,50	1,58	1,47	1,37	1,23	1,30	1,45	1,41	1,88	1,72	0,31	0,28	0,32	0,38	0,37	0,40
Fevereiro	1,85	1,54	2,27	1,69	1,57	1,72	1,04	1,18	1,22	1,16	1,40	1,55	0,30	0,25	0,25	0,28	0,33	0,30
Março	2,96	2,84	3,28	2,84	2,62	1,93	1,27	1,38	1,64	1,66	1,71	1,35	0,36	0,36	0,32	0,24	0,36	0,36
Abril	2,94	2,90	2,92	3,06	2,80	0,41	1,26	1,52	1,60	1,67	1,87	0,47	0,32	0,33	0,26	0,28	0,35	0,27
Maio	2,93	2,58	2,60	2,97	2,60	0,21	1,39	1,50	1,61	1,79	2,01	0,38	0,26	0,35	0,35	0,27	0,36	0,31
Junho	2,69	2,17	2,37	2,54	2,05	0,21	1,41	1,42	1,72	1,51	2,17	0,35	0,30	0,33	0,31	0,29	0,25	0,26
Julho	2,00	1,85	1,98	1,98	1,68	0,21	1,47	1,57	1,59	1,72	1,98	0,30	0,29	0,40	0,26	0,30	0,33	0,15
Média Jan-Jul	2,42	2,17	2,42	2,38	2,11	0,87	1,30	1,41	1,55	1,56	1,86	0,87	0,31	0,33	0,30	0,29	0,34	0,29
Δ %	Janeiro a julho (2015-2019) vs, Janeiro a julho (2020)						Janeiro a julho (2015-2019) vs, Janeiro a julho (2020)						Janeiro a julho (2015-2019) vs, Janeiro a julho (2020)					
	-62%						-43%						-0,06%					

Δ%: variação percentual entre os períodos, *Incidência média mensal por 100,000 crianças.

Tabela 2. Incidência de internações por laringite, traqueíte e otite média de 2015 a 2020 em crianças menores de 9 anos no Brasil e nas macrorregiões brasileiras.

	Laringite e Traqueíte ¹		Diferença relativa na taxa ²		Otite Média ¹		Diferença relativa na taxa ²	
	Abril-julho 2015-2019	Abril-julho 2020	%	RTI (IC)*	Abril-julho 2015-2019	Abril-julho 2020	%	RTI (IC)*
Brasil	9,92	1,05	- 89%	0.10 [0.01 a 0.79]*	6,55	1,50	- 77%	0.22 [0.03 a 1.35]*
Norte	20,2	1,15	- 94%	0.05 [0.00 a 0.37]*	4,63	1,24	- 73%	0.26 [0.03 a 1.94]*
Nordeste	7,65	0,69	- 91%	0.09 [0.00 a 1.06]*	5,05	1,83	- 64%	0.36 [0.06 a 1.96]*
Sudeste	7,28	1,25	- 83%	0.17 [0.02 a 1.14]*	7,25	1,41	- 80%	0.19 [0.03 a 1.18]*
Sul	11,9	0,92	- 92%	0.07 [0.00 a 0.64]*	9,43	1,61	- 83%	0.17 [0.03 a 0.90]*
Centro-Oeste	13,1	1,41	- 89%	0.10 [0.01 a 0.61]*	6,55	0,99	- 85%	0.15 [0.01 a 1.25]*

¹Incidência por 100,000 crianças, ²Δ%:: variação percentual entre os períodos, RTI: Razão das taxas de incidência; IC: intervalo de confiança [95%].

Espanha, que mantém um padrão muito semelhante. Na França, por exemplo, François Angoulvant, médico pediatra de emergência, coletou informações sobre visitas a seis prontos-socorros de crianças em Paris a partir de março de 2020, quando o governo francês ordenou o fechamento parcial da região por conta da chegada da Covid-19. Foram analisados dados de 871.500 pacientes entre 2017 e 2020, nos quais as internações em prontos-socorros pediátricos diminuíram 45% durante os meses da pandemia.⁽²²⁾ O Brasil, por sua vez, apresentou, por meio de estudo recente, 56% das internações hospitalares na população pediátrica, dentre as quais 19% necessitaram de UTIP nos casos de Covid-19; entretanto, este estudo analisou hospitais de referência de alta complexidade clínica e, portanto, pacientes com múltiplas comorbidades, o que pode ser o motivo de tal desvio acentuado quando comparado a estudos em países desenvolvidos. Embora uma revisão sistemática de Hoang et al. em 2020 tenha identificado coinfeção em 6% dos casos de internação pediátrica com *Mycoplasma pneumoniae* e Vírus Sincicial Respiratório, muitos estudos apontam para uma diminuição significativa em várias regiões do mundo no tratamento das doenças mencionadas e suas respectivas internações em pediatria.⁽²³⁾ O estudo Yeoh et al.⁽²⁴⁾ analisou a população pediátrica da Austrália e mostrou reduções de 98,0% e 99,4% nas detecções de VSR e influenza, respectivamente, até o inverno de 2020, assim como um estudo realizado na Bélgica mostrou uma diminuição de >99% nos casos registrados de VSR em 2020 em comparação com os anos anteriores.⁽²⁵⁾ Este fato pode estar intimamente ligado, porque a transmissibilidade dos agentes respiratórios diminuiu devido às medidas de isolamento, com uma consciência geral da necessidade de lavagem adequada das mãos, uso de álcool gel, limpeza regular de brinquedos, uso individual de utensílios e máscaras pessoais, além do fechamento de escolas e clubes esportivos propostos

pelo governo brasileiro.^(26,27) Portanto, todas as medidas mencionadas podem ter contribuído para a redução da laringite, traqueíte e otite média aguda em crianças, reduzindo o contato interpessoal e maiores cuidados com a higiene pessoal.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, é necessário haver cuidadosa manutenção dos cuidados às crianças e adolescentes, mesmo em tempos de pandemias. Segundo dados da FIOCRUZ — principal instituição não universitária de formação e qualificação de recursos humanos para o SUS e à área de ciência e tecnologia no Brasil⁽²⁸⁾ —, algumas unidades de saúde registraram redução no número de atendimentos ambulatoriais de até 90% entre março e julho de 2020, quando comparado ao mesmo período de 2019, causando diversos prejuízos ao paciente e futura superlotação nos serviços de saúde do país.⁽²²⁾ Esse fato também foi analisado por meio de um estudo multicêntrico recente, que mostrou que as visitas de emergência e as internações hospitalares foram bastante reduzidas durante os bloqueios de Covid-19 na Holanda, como no resto do mundo, especialmente para crianças com infecções transmissíveis.⁽²⁹⁾ Embora seja amplamente conhecido que esse período de isolamento tem trazido problemas de saúde quando se trata de visitas de rotina ou acompanhamento de doenças crônicas, é possível observar que as medidas propostas pelas diretrizes para o controle da transmissão da SARS-CoV -2 impactou outros agentes etiológicos, que estão relacionados à laringite, traqueíte e otite média.^(27,30,31) Esse achado corrobora a hipótese de que as medidas de saúde não farmacológicas para conter a pandemia de Covid-19 têm um impacto significativo na disseminação de vários vírus respiratórios.

Houve queda acentuada nas taxas de internações entre março e julho de 2020 em todas as macrorregiões brasileiras, período em que foram implementadas medidas restritivas.⁽²⁾ Nossos achados mostram

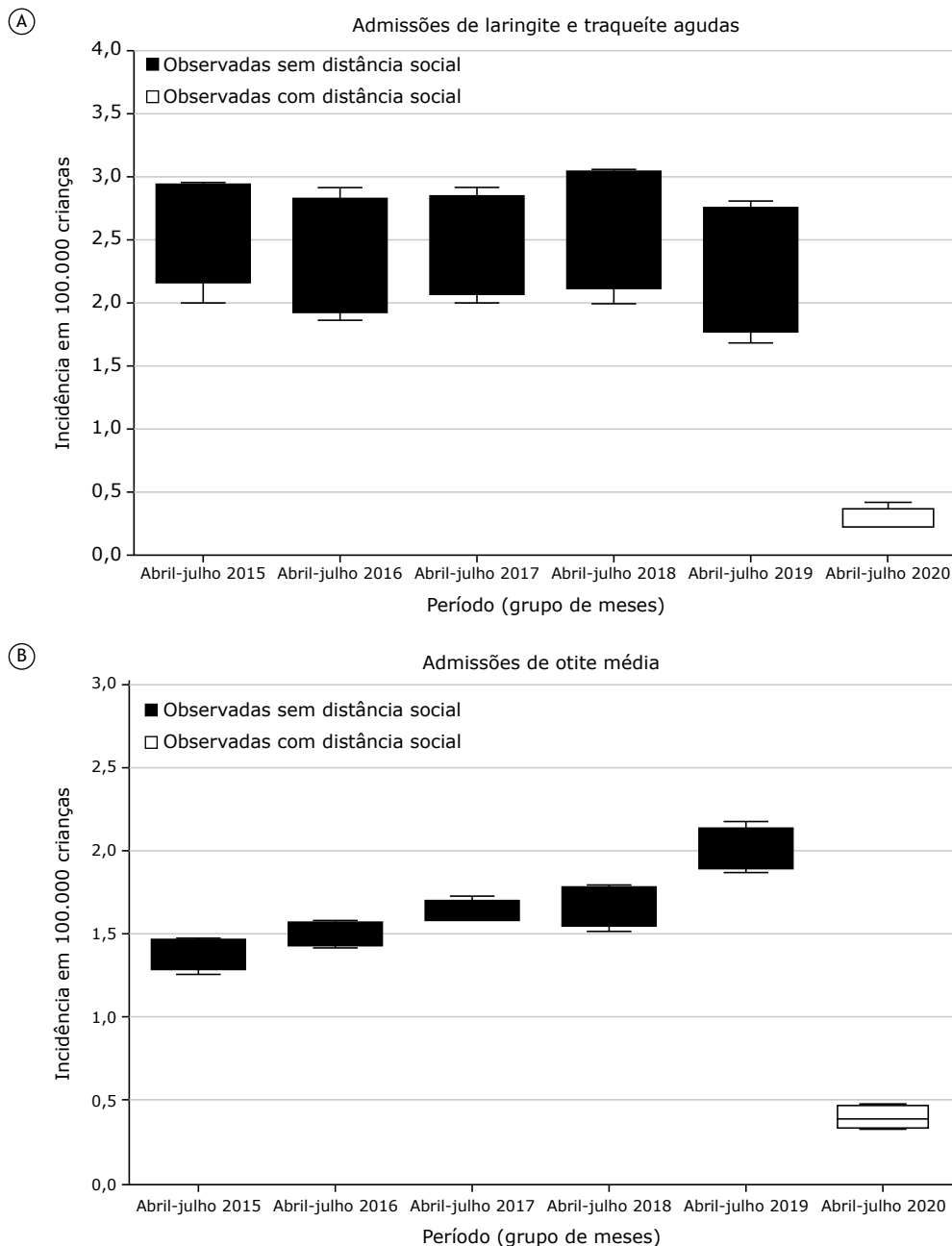


Figura 1. Distribuição da incidência de internações por laringite, traqueíte, otite média em crianças observadas com e sem distanciamento social (2015-2020).

que, anualmente, a incidência de hospitalizações por laringite, traqueíte aguda e otite média aumenta, como ocorre em países em desenvolvimento, como o Brasil. No entanto, nota-se que houve uma redução drástica na incidência de internações pediátricas por infecções das vias aéreas superiores no período de 2015-19 a 2020 a partir de março, quando no Brasil teve início o distanciamento social devido à Covid-19. Antes desse período, ou seja, em janeiro e fevereiro de 2020, havia incidência semelhante ao longo dos anos,

com aumento exponencial dos casos de internação, considerando a sazonalidade da doença no país.⁽³²⁾ Para hospitalizações por laringite e traqueíte aguda, os dados sugerem uma tendência de queda ao longo do período de estudo (2015-2020). A menor incidência ocorreu em abril de 2020 e essa redução significativa foi mantida em maio e junho. Nas internações por otite média aguda, houve tendência de alta no período de 2015 a 2020. Os meses de janeiro a março mantiveram valores semelhantes, mas de abril a julho, o aumento

observado até 2019 foi interrompido por uma queda acentuada no ano 2020. Na comparação entre as macrorregiões brasileiras, a região Norte apresentou maior redução nas internações por laringite e traqueíte aguda (-94%). Em segundo lugar, a região Sul recuou -92%, seguida pelo Nordeste (-91%), Centro-Oeste (-89%) e Sudeste (-83%). Quanto às internações por otite média aguda, houve queda acentuada em todas as comparações, a mais significativa na região Centro-Oeste (-85%). A região Sul caiu -83% e foi seguida por Sudeste (-80%), Norte (-73%) e Nordeste (-64%).

Por fim, o presente estudo retrospectivo, entretanto, apresenta algumas limitações, como a impossibilidade de avaliação de intervenções não farmacológicas isoladas, por serem realizadas simultaneamente. Em termos de coleta de dados, outra limitação diz respeito à plataforma, pois foram preenchidos por terceiros, funcionários do DATASUS, e não pelos pesquisadores que os redigiram, considerando o período pandêmico e a distância social. Os dados foram coletados a cada mês com um atraso de dois meses e, de acordo com nossas experiências anteriores, este período é suficiente para o DATASUS atualizar os números finais ou os valores muito aproximados, considerando que os dados estão incluídos de acordo com os formulários de Autorizações de Internação, no Brasil AIH (Autorização de Internação Hospitalar). Ainda a esse respeito, os dados apresentam caráter populacional, com informações epidemiológicas nacionais e regionais robustas, levando-se em consideração o porte populacional, o que reitera os achados e

se apresenta como uma vantagem em relação aos demais estudos.^(33,34) Além disso, ao analisarmos as internações por otites, estamos cobrindo apenas os casos graves, visto que os casos mais leves e mais comuns recebem tratamento ambulatorial, o que pode representar um viés em termos de estimativa da queda real da incidência dessa infecção. No entanto, e com tais limitações, consideramos que esses resultados refletem verdadeiramente o momento atual, visto que foram os mesmos durante todo o período de avaliação, o que reforça a validade dos principais achados do presente estudo. Tais mudanças no perfil das internações pediátricas, do ponto de vista epidemiológico, não haviam sido relatadas antes no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às instituições de saúde do Brasil que desenvolveram o banco de dados DATASUS e o disponibilizaram para pesquisa: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde e Ministério da Saúde.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CRJ participou do planejamento do estudo, coordenou a coleta de dados e redigiu o artigo. AASR, ASM, ACA, FBM, SMF, LCSM participaram do planejamento, coleta de dados e redação da primeira versão do paper. Frederico Friedrich participou da análise e redação final do artigo. LAP coordenou o planejamento do estudo, a coleta de dados e redação final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. WHO: World Health Organization [Internet]. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Switzerland: WHO; 2020 [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
2. WHO: World Health Organization [Internet]. COVID19 strategy update. Switzerland: WHO; 2020 [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/covid-19-strategy-update--14-april-2020>
3. Pitrez Paulo MC, Pitrez José LB. Acute upper airway infections: diagnosis and outpatient treatment. J Pediatr J River. [serial on the Internet]. 2003 June [cited 2020 Oct 21];79(Suppl 1):S77-86. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572003000700009&lng=en
4. SBP: Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. Crupe viral e bacteriano. Guia Prático de Conduta. Departamento de Emergências; 2017 [cited 2020 Oct 24], p. 1-9. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/01/Emergencia-Crupe-Viral-e-Bacteriano.pdf
5. Jones R, Santos JI, Overall JC Jr. Bacterial tracheitis. JAMA. 1979;242(8):721-6. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1979.03300080019018>. PMID:379379.
6. Conley SF, Beste DJ, Hoffmann RG. Measles-associated bacterial tracheitis. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(5):414-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199305000-00017>. PMID:8327305.
7. Hjulter IM, Hansen MB, Olsen B, Renneberg J. Bacterial colonization of the larynx and trachea in healthy children. Acta Paediatr. 1995;84(5):566-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13696.x>. PMID:7633155.
8. Wood CR. Bacterial tracheitis in children: clinical characteristics and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2019 [cited 2020 Oct 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/bacterial-tracheitis-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=traqueite%20aguda&source=search_result&selectedTitle=1~18&usage_type=default&display_rank=1#H23
9. Casazza G, Graham ME, Nelson D, Chaulk D, Sandweiss D, Meier J. Pediatric bacterial tracheitis-a variable entity: case series with literature review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(3):546-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599818808774>. PMID:30348058.
10. Di Francesco RC, Moricz RD, Marone S. Otite média aguda em pediatria: diagnóstico e tratamento. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo [serial on the Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 28];1(3):4-6. Available from: <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AT3.pdf>
11. Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schilder AG. Acute otitis media in children. BMJ Clin Evid. 2014. [cited 2014 Sep 16];09:301. PMID:25229555. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166866/pdf/2014-0301.pdf>.
12. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early impact of social distancing in response to Coronavirus Disease 2019 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. Clin Infect Dis. 2021;72(12):2071-5. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1458>. PMID:32966818.
13. Edwards KM. The impact of social distancing for SARS-CoV-2 on respiratory syncytial virus and Influenza Burden. Clin Infect Dis. 2020;72(12):2076-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1543>.
14. Fong MW, Gao H, Wong JY, Xiao J, Shiu EYC, Ryu S, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings-social distancing measures. Emerg Infect Dis. 2020;26(5):976-84. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2605.190995>. PMID:32027585.
15. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonato M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: likely role of lower transmission in the community. J Glob Health. 2021;11:05007. <http://dx.doi.org/10.7189/JOGH.11.05007>. PMID:33791096.
16. Brazil. DATASUS: Ministry of Health. Health Information (TABNET). [cited 2020 Jun 23]. Available at: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.

17. Sousa AF, Stadulni ARP, Costa LBA. Uso de dados do departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em pesquisas científicas. *Rev Multidiscip Núcleo do Conhecimento*. 2021;11:171-85. <http://dx.doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/saude-datasus>
18. Brasil. Lei nº 13.979, de 6 de Fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. *Diário Oficial da União*; Brasília; 2020.
19. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Projeções da população. Rio de Janeiro: IBGE; 2018 [cited 2020 June 8]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=21830&t=resultados>
20. Brazil. ANS: National Supplementary Health Agency. TABNET [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br>.
21. Brasil. Ministério da Educação. Portaria nº 343, de 17 de Março de 2020. Dispõe sobre a substituição das aulas presenciais por aulas em meios digitais enquanto durar a situação de pandemia do Novo Coronavírus - COVID-19 [Internet]. *Diário Oficial da União*; Brasília; 2020 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-343-de-17-de-marco-de-2020-248564376>
22. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. COVID-19 pandemic: Impact caused by school closure and national blockade on pediatric visits and hospitalizations for viral and non-viral infections, a time series analysis. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 3;ciaa710. PMID: 33501967.
23. Instituto Fernandes Figureira. COVID-19 e saúde da criança e do adolescente [Internet]. Rio de Janeiro: IFF; 2020 [cited 2021 Jan 20]. p. 1-70. Available from: http://www.iff.fiocruz.br/pdf/covid19_saude_crianca_adolescente.pdf
24. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2199-202. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>. PMID:32986804.
25. Van Brusselen B, De Troeyer K, ter Haar E, Auwera AV, Poschet K, Van Nuijs S, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*. 2021;180:1969-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-03968-6>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde anuncia orientações para evitar a disseminação do coronavírus [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-anuncia-orientacoes-para-evitar-a-disseminacao-do-coronavirus>
27. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2742>. PMID:25349312.
28. Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisa e ensino [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/pesquisa-e-ensino#:~:text=A%20Fiocruz%20%C3%20%C2%0Amain,e%20v%C3%A1rios%20programas%20lato%20sensu>
29. Kruizinga MD, Peeters D, van Veen M, van Houten M, Wieringa J, Noordzij JG, et al. The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2271-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04015-0>. PMID:33723971.
30. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections - a time series analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):319-22. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa710>. PMID:33501967.
31. Erlichman M, Zalut T, Schwartz S, Weiser G. The ongoing indirect effect of the COVID 19 pandemic on a pediatric emergency department. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251003. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251003>.
32. Pedreira BAM. Fatores de risco para hospitalização por infecção respiratória aguda em crianças [Internet]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2013 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/12830/1/DISS.%20BETANIA%202013.pdf>
33. Friedrich F, Valadão MC, Brum M, Comaru T, Pitrez PM, Jones MH, et al. Impact of maternal dTpa vaccination on the incidence of pertussis in young infants. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228022. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228022>.
34. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32(35):4495-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.042>. PMID:24958703.



A transição de APAP para CPAP pode ser uma intervenção de saúde econômica em pacientes com AOS

Adelaide Alves¹, Ana Rita Gigante¹, Daniela Machado¹, Inês Sanches¹, Raquel Marçoa¹, Inês Franco¹, Regina Monteiro¹, Carla Nogueira¹, Daniela Ferreira¹

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

Recebido: 17 julho 2021.

Aprovado: 14 setembro 2021.

Estudo realizado na Unidade do Sono, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal.

RESUMO

Objetivo: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio comum associado a um ônus econômico significativo. A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e a pressão positiva automática nas vias aéreas (APAP) são opções terapêuticas reconhecidas em pacientes com AOS, embora os custos do tratamento sejam maiores com APAP. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e o potencial de economia de custos resultante da implementação de um protocolo que orienta a transição para o CPAP em pacientes com AOS previamente tratados com APAP. **Métodos:** Este estudo prospectivo incluiu pacientes com AOS, em tratamento com APAP, acompanhados no ambulatório de Medicina do Sono de um hospital de referência terciário entre janeiro de 2019 e janeiro de 2021. O tratamento foi mudado para CPAP em pacientes que preencheram os seguintes critérios: adaptação satisfatória e adesão à APAP, índice de apneia-hipopneia (IAH) residual de < 5/hora e ausência de vazamentos significativos de ar. Os desfechos de APAP e CPAP foram comparados e uma estimativa da economia obtida pela transição de APAP para CPAP foi calculada. **Resultados:** Noventa e três pacientes foram incluídos no estudo. APAP e CPAP foram ambas eficazes na correção de eventos obstrutivos e na melhora da sonolência diurna. Não foram encontradas diferenças significantes em relação à adesão e tolerância ao tratamento entre as duas modalidades de PAP. A seleção da CPAP de pressão fixa por meio do percentil 90 ou 95 da pressão de APAP mostrou-se eficaz e uma estratégia alternativa à polissonografia para titulação. No final deste estudo de dois anos, a transição de APAP para CPAP permitiu uma economia de pelo menos 10.353,00€. **Conclusão:** A transição de APAP para CPAP pode ser uma estratégia eficaz, bem tolerada, segura e econômica em pacientes com AOS.

Palavras-chave: apneia obstrutiva do sono (AOS); pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP); pressão positiva automática nas vias aéreas (APAP); custos com saúde.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença comum que afeta de 9% a 38% da população geral.⁽¹⁾ A prevalência relatada de AOS tem aumentado de forma preocupante ao longo do tempo, em parte devido ao número crescente de pacientes obesos, nos quais a prevalência excede 30%.⁽²⁾ A AOS é um importante problema de saúde emergente, uma vez que é um fator de risco independente e reconhecido para distúrbios cardiovasculares, metabólicos e psiquiátricos.^(3,4) Um grande fardo relacionado a essa doença também está associado à sonolência diurna excessiva, qualidade de vida prejudicada, acidentes de trabalho e de veículos automotores, perdas de produtividade e custos com saúde.^(5,6)

A pressão positiva nas vias aéreas (PAP) é o tratamento de escolha para AOS e pode ser administrada por meio de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou pressão positiva automática nas vias aéreas (APAP).⁽⁷⁾ O dispositivo CPAP fornece pressão positiva constante para as vias aéreas superiores durante o sono, evitando seu colapso.^(8,9) Por outro lado, o APAP fornece pressão

variável dependendo de mudanças na resistência ao fluxo de ar, que pode variar de acordo com vários fatores, incluindo o estágio do sono, a posição do corpo e o grau de congestão nasal.^(10,11) Os efeitos do tratamento parecem semelhantes entre CPAP e APAP e, por esse motivo, a escolha terapêutica muitas vezes depende de outros fatores, como preferência do paciente, motivos específicos para a não adesão e custos diretos e indiretos.^(12,13)

A polissonografia (PSG) para titulação, realizada em laboratórios do sono, é a abordagem padrão ouro para determinar os níveis ideais de PAP, mas está associada a altos custos e longas listas de espera.⁽⁷⁾ Estudos anteriores mostraram que o nível de pressão do percentil 90 ou 95 obtido por meio do registro do sistema de monitoramento APAP tem boa correlação com os níveis de PAP obtidos por meio da PSG para titulação; essa abordagem é mais custo-efetiva do que a titulação laboratorial manual.^(14,15) Em pacientes tratados com APAP, após a identificação da pressão fixa mais adequada para corrigir os eventos respiratórios através do percentil 90 ou 95, é possível modificar o tratamento para CPAP usando aquele nível de pressão especificado.

Endereço para correspondência:

Adelaide Alves. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

No Serviço Nacional de Saúde Português, a prescrição inicial do CPAP ou APAP é realizada nos Centros de Medicina do Sono por pneumologistas que asseguram a investigação diagnóstica e a decisão terapêutica dos doentes com AOS. Seguindo a prescrição médica, as empresas de tratamento respiratório domiciliar fornecem o dispositivo CPAP ou APAP, e o tratamento é totalmente pago pelo Serviço Nacional de Saúde. Embora ambos sejam eficazes no tratamento da AOS, o CPAP e o APAP têm custos diferentes, que são maiores com o APAP. Em Portugal, os preços contratuais acordados entre o Serviço Nacional de Saúde e as empresas de cuidados respiratórios a domicílio são de 1,0399€/dia com CPAP e 1,2079€/dia com APAP.⁽¹⁶⁾ Para os doentes que optem por adquirir o seu próprio aparelho PAP, o custo do dispositivo APAP é normalmente mais alto do que o do CPAP. Por outro lado, para pacientes com AOS com plano de saúde, muitas empresas podem não aprovar a cobertura de APAP devido ao seu custo mais elevado em comparação com o CPAP.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e potenciais economias de custo resultantes da transição de APAP para CPAP em pacientes com AOS acompanhados em um ambulatório de Medicina do Sono de um hospital terciário de referência no norte de Portugal.

MÉTODOS

Delineamento do Estudo e Coleta de Dados

Este estudo prospectivo e unicêntrico incluiu pacientes adultos com diagnóstico prévio de AOS tratados com APAP, que foram acompanhados no ambulatório de Medicina do Sono do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, em Portugal, entre janeiro de 2019 e janeiro de 2021. A coleta e análise de dados foram realizadas em fevereiro de 2021.

Todos os pacientes foram avaliados por um pneumologista com experiência em medicina do sono. Após um período inicial variável de tratamento com APAP, os pacientes foram transferidos para o tratamento com CPAP. A transição do tratamento de APAP para CPAP foi realizada em pacientes que preencheram os seguintes critérios: adaptação satisfatória ao APAP, boa adesão ao tratamento (uso por > 4 horas/noite em pelo menos 70% das noites), índice de apneia-hipopnéia (IAH) residual de < 5/hora e ausência de vazamentos relevantes de ar (vazamento no percentil 95 < 25L/min). Consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes, e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

Os aparelhos PAP foram escolhidos pelas empresas de cuidados respiratórios a domicílio, desde que fossem adequados para prescrição médica (S9 AutoSet™ ou AirSense 10 AutoSet™ da ResMed, ou SystemOne™ ou DreamStation™ da Philips Respironics). O tratamento foi iniciado com uma interface nasal; se o paciente se queixasse de desconforto ou intolerância ou precisasse de um melhor controle do vazamento de ar,

o tratamento era mudado para uma interface oronasal. Umidificadores e circuitos aquecidos foram prescritos tanto com APAP quanto com CPAP quando necessário para o conforto do paciente.

A exclusão dos pacientes se deu caso algum dos seguintes critérios estivesse presente: má adaptação ou adesão ao tratamento com APAP, distúrbios de hipoventilação, predominância de eventos centrais, deficiência cognitiva e dados médicos incompletos.

O número de horas que o dispositivo PAP foi usado por noite, a porcentagem de noites em que o PAP foi usado por mais de 4 horas, o IAH residual e o vazamento de ar foram determinados por meio de dados de conformidade registrados por máquina. Com relação ao APAP, os dados foram coletados nos três meses anteriores à transição para o CPAP. Já os dados do CPAP foram coletados após três meses de tratamento.

Definições

O diagnóstico de AOS foi obtido por meio de PSG em ambiente hospitalar (nível 1) ou ambulatorial (nível 2) ou por poligrafia cardiorrespiratória domiciliar (nível 3). Os estudos do sono foram pontuados manualmente por um técnico do sono experiente seguindo os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM).⁽¹⁷⁾ O diagnóstico foi estabelecido com base nos critérios da terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono,⁽¹⁸⁾ e a gravidade da AOS foi estabelecida como leve para IAH de ≥ 5 /hora e < 15/hora, moderada para IAH de ≥ 15 /hora e ≤ 30 /hora e grave se IAH > 30/hora. A AOS posicional foi definida como IAH total de ≥ 5 /hora, com uma redução > 50% do IAH entre as posições supina e não supina. A AOS associada ao sono de movimento rápido dos olhos (REM – do inglês *Rapid eye movement*) foi definida como a ocorrência de apneias e hipopneias obstrutivas predominantemente ou exclusivamente durante o sono REM em pacientes submetidos à PSG.

Análise Estatística

Uma análise descritiva foi realizada. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Variáveis categóricas foram expressas como frequências (n) e porcentagens (%). Para análises de medidas repetidas em uma única amostra, o teste de postos sinalizados de Wilcoxon foi aplicado para variáveis contínuas, e o teste de McNemar foi realizado para variáveis categóricas. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)[®] (Chicago, Illinois, EUA), versão 22.0. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

População do Estudo

Em um total de 209 pacientes com AOS em tratamento com APAP, 93 foram incluídos com base nos critérios

de seleção. As razões subjacentes à exclusão dos participantes do estudo foram: baixa adesão ao APAP ($n = 81$), IAH residual de $> 5/h$ sob tratamento com APAP ($n = 19$), distúrbios de hipoventilação associados ($n = 11$) e registros médicos significativamente incompletos ($n = 5$). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (76,3%) e a mediana de idade era de 61 [51 - 67] anos. Observou-se uma prevalência significativa de doenças cardiovasculares, a saber: hipertensão arterial (66,7%), obesidade (52,7%), dislipidemia (41,9%) e insuficiência cardíaca (26,9%). A maioria dos pacientes (78,5%) apresentava AOS moderada ou grave, com uma mediana de IAH de 25,1/hora [16,9 - 41,0]. As características demográficas e clínicas dos pacientes estão resumidas na Tabela 1.

Desfechos de PAP

Após o início do tratamento com APAP, a mediana de tempo até a transição para o CPAP foi de 18 [8 - 36] meses. A mediana das pressões mínima e máxima de APAP foram 6 [5 - 6] cmH_2O e 12 [12 - 14] cmH_2O , respectivamente. O APAP foi eficaz na eliminação de eventos respiratórios do sono, resultando em um IAH

residual mediano de 1,7/hora [0,9 - 2,8]. Embora os pacientes apresentassem boa adesão ao APAP (uso mediano de 7 horas/noite e uso por > 4 horas/noite em 93% dos casos), 61,3% relataram efeitos colaterais relacionados ao tratamento, nomeadamente ressecamento da mucosa (49,5%), congestão nasal (11,8%), sensação de vazamento de ar (7,5%), sensação de frio (5,4%) e dor facial (5,4%). O ressecamento da mucosa e a sensação de frio foram resolvidos com umidificadores e circuitos aquecidos, respectivamente, em todos os pacientes que reportaram tais efeitos colaterais.

Em 97,8% dos pacientes, a determinação da pressão ideal para o tratamento com CPAP foi realizada com base no 90º ou 95º percentil do nível de pressão identificado no último relatório de terapia com APAP. Em 2,2% dos pacientes, a pressão do CPAP foi determinada com base na PSG para titulação, realizada no laboratório do sono. A mediana de pressão CPAP inicial foi de 10 [9 - 11] cmH_2O . O ajuste de pressão foi necessário em 16,1% dos pacientes devido a intolerância à alta pressão (33,3%), IAH residual controlado, o que permitiu a redução da pressão (26,7%), vazamento

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes.

Características basais	População do estudo ($n = 93$)
Idade, anos	61 [51-67]
Sexo masculino	71 (76,3)
IMC, kg/m^2	30,2 [26,6-33,9]
Circunferência do pescoço, cm	42,6 $\pm$ 3,66
Escore Mallampati	
I	10 (10,8)
II	7 (7,5)
III	20 (21,5)
IV	18 (19,4)
N/D	38 (40,9)
Comorbidades	
Obesidade	49 (52,7)
Hipertensão arterial	62 (66,7)
Diabetes mellitus	21 (22,6)
Dislipidemia	39 (41,9)
Fibrilação atrial	8 (8,6)
Insuficiência cardíaca	25 (26,9)
História de infarto	5 (5,4)
Escore ESE basal	11,5 [6-15]
Estudo do sono	
Level 1	35 (37,6)
Level 2	16 (17,2)
Level 3	42 (45,2)
Gravidade da AOS	
Leve	20 (21,5)
Moderada	36 (38,7)
Grave	37 (39,8)
IAH, n/hora	25,1 [16,9-41]
T90, min	18 [4-62]
AOS posicional	15 (16,1)
AOS associada ao sono REM ($n=51$) [*]	6 (11,8)

Os dados estão apresentados como n (%) ou média $\pm$ DP ou mediana [intervalo interquartil]; N/D – não disponível.

^{*}Apenas pacientes que realizaram um estudo do sono de nível 1 ou 2. IAH: índice de apneia-hipopneia; IMC: índice de massa corporal; AOS: apneia obstrutiva do sono; REM: Movimento rápido dos olhos (do inglês *Rapid eye movement*); T90: tempo total de sono gasto com saturação arterial de oxigênio $< 90\%$.

significativo de ar (20%) e IAH residual não controlado, exigindo aumento de pressão (20%). A mediana de pressão CPAP final foi de 9 [8 - 11] cmH₂O.

A comparação entre a terapia APAP e CPAP está mostrada na Tabela 2. Ambas foram igualmente eficazes na melhora da sonolência diurna, um sintoma característico da AOS, conforme indicado pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE). A porcentagem de pacientes com pelo menos um efeito colateral foi estatisticamente menor com CPAP do que com APAP (32,6% vs. 60,9%; $p < 0,001$); estes incluíram ressecamento da mucosa (20,4%), sensação de vazamento de ar (8,6%), congestão nasal ($n=6$; 6,5%), sensação de pressão elevada (3,2%) e aerofagia (1,1%). Vale ressaltar que o CPAP foi estatisticamente superior ao APAP no controle do IAH residual (1,4/h vs. 1,7/h; $p = 0,033$), embora ambas as terapias tenham sido eficazes. A subanálise incluindo pacientes com AOS posicional ou associada ao sono REM não revelou diferenças estatisticamente significantes entre os desfechos de APAP e CPAP, exceto no subgrupo de pacientes com AOS posicional, em que o número de horas de tratamento por noite foi maior com CPAP do que com APAP (7,5h vs. 6,7h; $p = 0,046$). Também vale salientar que em pacientes com AOS posicional, o IAH residual tendeu a ser maior naqueles tratados com CPAP do que com APAP (6,8/h vs. 2,3h; $p = 0,374$).

Após a mudança de tratamento para CPAP, a maioria (91,4%) dos pacientes manteve boa tolerância. Porém, em 8,6% dos pacientes, o CPAP foi pouco tolerado, principalmente por causa de ressecamento da mucosa (50%) e sensação de obstrução nasal (25%). O tratamento precisou ser trocado novamente para APAP em 5,4% dos pacientes devido à ocorrência de efeitos colaterais, e em um paciente com AOS e

a síndrome de sobreposição de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o tratamento foi alterado para pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas (BPAP) devido a hipercapnia diurna persistente, apesar do IAH residual controlado.

Do total de pacientes, 33,3% tiveram alta para a Atenção Primária à Saúde por apresentarem boa adesão e tolerância ao CPAP, com benefício clínico e correção de eventos respiratórios noturnos. Nenhum desses pacientes foi reencaminhado ao Centro de Medicina do Sono durante o período de acompanhamento do presente estudo. Perda de seguimento ambulatorial foi observada em cinco (5,4%) pacientes.

O tempo médio entre o início do tratamento com CPAP e o final do estudo foi de $22,8 \pm 7,7$ meses. Considerando-se os custos contratuais da terapia PAP em Portugal, a transição de APAP para CPAP permitiu uma economia de custo média de $119 \pm 39,11\text{€}$ por paciente e, ao final deste estudo de dois anos, incluindo 87 pacientes que permaneceram em tratamento com CPAP, um uma economia de 10.353,84€.

DISCUSSÃO

No presente estudo, ambas as modalidades de PAP foram eficazes, permitindo a correção de eventos obstrutivos noturnos e a melhora da sonolência subjetiva, medida pela ESE. De fato, o CPAP foi estatisticamente superior ao APAP na correção do IAH residual. Ainda assim, o significado clínico desse achado é provavelmente irrelevante, uma vez que ambas as terapias permitiram atingir um IAH residual de < 5 /hora. Nossos resultados corroboram com estudos anteriores que documentam que tanto o APAP quanto o CPAP são semelhantes em sua capacidade de eliminar

Tabela 2. Desfechos do tratamento com PAP.

Pacientes (n = 93)	APAP	CPAP	Valor p
IAH residual, n/hora	1,7 [0,9-2,8]	1,4 [0,6-2,2]	0,033*
Uso > 4 horas, % de noites	93,3 [86,7-98]	93 [83,6-98,9]	0,370
Uso médio, horas/noite	7 [6-8]	7 [6-8]	0,121
Efeitos colaterais	56 (60,9)	30 (32,6)	<0,001*
ESE pós-PAP	3 [3-5]	3 [3-4]	0,625
AOS posicional (n=15)	APAP	CPAP	Valor p
IAH residual, n/hora	2,3 [1,4-3,5]	6,8 [6-8]	0,374
Uso > 4 horas, % de noites	92,4 [85-98,9]	89 [84,4-98]	0,092
Uso médio, horas/noite	6,65 [5-7,5]	7,5 [6,5-8]	0,046*
Efeitos colaterais	8 (57,1)	4 (28,6)	0,219
ESE pós-PAP	3 [3-6]	4 [4-5]	0,630
AOS associada ao sono REM (n=51)	APAP	CPAP	Valor p
IAH residual, n/hora	2,25 [1,6-2,8]	1,9 [0,8-2,8]	0,344
Uso > 4 horas, % de noites	93,05 [84,5-98,9]	91,5 [73,3-96,1]	0,225
Uso médio, horas/noite	7,25 [6,5-7,75]	7,5 [6,25-8,25]	0,854
Efeitos colaterais	3 (50)	1 (16,7)	0,625
ESE pós-PAP	4 [3-6]	4 [4-6]	0,633

Os dados estão apresentados como n (%) ou mediana [intervalo interquartil]; * Valor de $p < 0,05$. IAH: índice de apneia-hipopneia; APAP: pressão positiva automática nas vias aéreas; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas; ESE: Escala de Sonolência Epworth; AOS: apneia obstrutiva do sono; PAP: pressão positiva nas vias aéreas; REM: Movimento rápido dos olhos.

eventos respiratórios e melhorar os sintomas diurnos associados à AOS.^(12,13)

Os pacientes mostraram boa tolerância ao APAP e ao CPAP, embora os efeitos colaterais tendessem a ser menos frequentes com o último. Ressalta-se, entretanto, que a ocorrência de menos efeitos colaterais com o CPAP pode ser explicada pelo fato de que tais efeitos poderiam ter sido previamente identificados e corrigidos durante o tratamento inicial com o APAP. Com ambas as modalidades de PAP, os efeitos colaterais foram principalmente mínimos e reversíveis. Ao contrário de estudos anteriores que revelaram que o APAP foi melhor tolerado e mais eficaz do que o CPAP no aumento da adesão do paciente, não foram encontradas diferenças entre as duas terapias em relação à tolerância e adesão ao tratamento.^(19,20)

Na prática clínica diária, a pressão escolhida para o CPAP é frequentemente selecionada por meio do algoritmo automático dos aparelhos APAP.^(12,13,21) Aqui, a escolha da pressão do CPAP foi baseada no percentil 90 ou 95 da pressão APAP na maioria dos casos; essa estratégia se mostrou eficaz, pois o reajuste da pressão do CPAP se fez necessário em apenas 16,1% dos pacientes e em nenhum deles foi necessária a PSG durante a noite, achado relevante devido aos custos e à dificuldade de acesso ao laboratório do sono. A possibilidade de definir as pressões ideais de CPAP por meio de dados registrados no dispositivo APAP é uma janela de oportunidade para o uso da telemedicina em pacientes com AOS. De fato, existem dispositivos no mercado projetados para medir automaticamente o nível de PAP ideal, mudando remotamente do modo APAP para o modo CPAP após um período de tempo.⁽²²⁾ Este recurso pode não apenas melhorar o acompanhamento dos pacientes com OSA, mas também viabiliza a telessaúde em vez de visitas clínicas convencionais presenciais, o que pode ser uma alternativa valiosa na era da pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). Ao mesmo tempo, independentemente do contexto pandêmico, a telessaúde e o telemonitoramento continuam a ser ferramentas úteis, uma vez que os pacientes com AOS são tipicamente uma população trabalhadora e, por esse motivo, esta alternativa às visitas convencionais permite que eles economizem tempo e recursos e evitem faltar ao trabalho.

Ao final do estudo, a pressão mediana final do CPAP era menor do que a pressão inicial. Isso pode ser explicado pelo fato de que os motivos mais frequentes para o reajuste da pressão foram intolerância à alta pressão e IAH residual controlado, permitindo assim a redução da pressão. Além disso, um efeito retardado do CPAP também foi descrito anteriormente.⁽²³⁾ O nível efetivo de CPAP pode diminuir progressivamente com o tempo, o que pode ser atribuído a uma melhora na morfologia das vias aéreas superiores e/ou à correção da fragmentação do sono, o que podemos especular que também pode ter contribuído para uma pressão mediana final de CPAP mais baixa no presente estudo.^(24,25,26)

Foi demonstrado anteriormente que apenas uma semana de terapia com APAP parece ser suficiente para

determinar um nível eficaz e estável de PAP dentro da faixa de pressão de ± 2 cmH₂O.⁽²¹⁾ No entanto, no presente estudo, verificamos um tempo maior desde o início de APAP até a transição para CPAP (18 [8 - 36] meses). Esse achado pode ser explicado pelo fato de alguns pacientes já estarem em tratamento com APAP há muito tempo, e a transição para o CPAP só foi realizada devido à inclusão do paciente no estudo. Isso, de alguma forma, pode sugerir que os médicos não estão totalmente cientes da eficácia, segurança e economia de custos da transição de APAP para CPAP em sua prática clínica diária.

Sabe-se que o nível de pressão necessário para eliminar eventos respiratórios obstrutivos varia durante a noite dependendo de vários fatores, como posição corporal, estado do sono, obstrução nasal e o uso de álcool e agentes hipnóticos.^(10,11,14) A APAP poderia ser uma modalidade de PAP mais atraente se essa variabilidade de necessidade de pressão fosse resolvida. No entanto, no presente estudo, descobrimos que os benefícios da transição de APAP para CPAP permaneceram, mesmo no subgrupo de pacientes com AOS posicional e AOS associada ao sono REM. Entretanto, os pacientes com AOS posicional em tratamento com CPAP apresentaram uma mediana de IAH residual de 6,8/hora, um valor ligeiramente acima do desejado (< 5/hora). Vale ressaltar que um pequeno número de pacientes foi incluído no subgrupo de AOS posicional e que não houve diferença estatisticamente significante entre APAP e CPAP em relação ao IAH residual. No entanto, tais dados podem sugerir que pacientes com AOS posicional talvez não sejam bons candidatos para a mudança de APAP para CPAP. Além disso, no presente estudo, é provável que a AOS associada ao sono REM tenha sido subdiagnosticada, visto que em 45,2% dos pacientes a PSG não foi realizada.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a analisar a eficácia e a economia potencial de custos com a transição de APAP para CPAP em uma população de pacientes com AOS. Avaliar a relação custo-eficácia das intervenções de saúde é um guia essencial para a tomada de decisões em saúde pública, a fim de decidir melhor a alocação de recursos econômicos. Surpreendentemente, no presente estudo, a implementação de um protocolo que orienta a transição de APAP para CPAP em uma população relativamente pequena de pacientes com AOS permitiu uma economia de quase 10.350,00€ em apenas dois anos. Acreditamos que nossos resultados levantam questões importantes na prática clínica diária, visto que a AOS é uma doença crônica prevalente e a PAP, um tratamento para a vida, imputando enormes custos aos sistemas de saúde. Além disso, também deve ser notado que, em alguns países, após a alta da consulta hospitalar, os médicos da Atenção Primária à Saúde renovam as prescrições de PAP crônica, mas não podem alterá-las; portanto, a conscientização sobre a transição de APAP para CPAP deveria existir ao nível dos Centros de Medicina do Sono. Ademais, se levarmos em consideração a cronicidade da terapia

com PAP, a idade relativamente jovem dos pacientes com AOS e o aumento da expectativa de vida média mundial, o potencial de economia seria ainda mais significativo.⁽²⁷⁾

Nossos resultados encorajam o desenvolvimento e implementação de protocolos que orientam a transição de APAP para CPAP em pacientes com AOS ao nível de Centros de Medicina do Sono. Para tal, devem ser atribuídos recursos humanos e técnicos adequados, incluindo a utilização de telessaúde.

Este estudo apresentou algumas limitações. Dentre os 209 pacientes recrutados inicialmente, apenas 93 foram incluídos, indicando que poderíamos estar enfrentando um viés de seleção. Tal fato pode limitar a generalização das conclusões tiradas aqui, uma vez que a transição para o CPAP foi realizada em uma população muito específica de pacientes com AOS com boa adesão, tolerância aceitável e correção de eventos obstrutivos sob terapia APAP. Portanto, podemos especular que, em pacientes com AOS, o APAP - por meio de sua capacidade de ajustar automaticamente a pressão do ar ao longo da noite - é uma estratégia terapêutica inicial adequada com a intenção de posteriormente mudar o tratamento para CPAP, uma opção igualmente eficaz, porém menos dispendiosa. Por outro lado, embora nossos resultados demonstrem o potencial de economia obtido com a transição do APAP para o CPAP, uma análise real de custo-efetividade não foi realizada. Além disso, a economia potencial resultante da seleção da pressão CPAP por meio do 90º ou 95º percentil da pressão APAP em vez da PSG para titulação não foi levada em consideração. Outra limitação deste estudo foi o seguimento relativamente curto dos pacientes incluídos. De fato, por causa dessa limitação, pode ser difícil determinar se a pressão fixa definida no CPAP antes da alta hospitalar permanecerá adequada ao longo da vida do paciente, uma vez que podem ocorrer variações de peso e alterações anatômicas nas vias aéreas superiores devido ao envelhecimento. Por esta razão, após a alta para a Atenção Primária à Saúde, os sintomas de AOS e o relatório de conformidade,

nomeadamente o IAH residual, devem ser avaliados regularmente de forma a identificar a necessidade de novo encaminhamento para consulta hospitalar. Finalmente, este estudo limitou a generalização para a população geral com AOS, uma vez que foi realizado em um único centro português e tanto os custos do tratamento quanto o manejo dos pacientes com AOS podem ser significativamente diferentes em outros ambientes, especialmente em outros países. Um estudo randomizado, simples-cego e transversal avaliando a eficácia, conformidade, efeitos colaterais e satisfação do paciente nos permitiria tirar conclusões mais definitivas.

O presente estudo mostra que a transição de APAP para CPAP pode ser uma estratégia eficaz, bem tolerada, segura e econômica em pacientes com AOS. A implementação rotineira de um protocolo de orientação sistemático e uniforme, com critérios estabelecidos para a transição de APAP para CPAP, em Centros de Medicina do Sono, possibilitaria economias relevantes para os sistemas de saúde, mantendo a qualidade do tratamento PAP.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AA: concepção e delineamento do estudo; materiais ou encaminhamento de pacientes; coleta/compilação de dados; análise e interpretação dos dados. ARG: coleta/compilação de dados; análise e interpretação dos dados. DM, IS e DF: concepção e delineamento do estudo; materiais ou encaminhamento de pacientes. RM, IF, RM e CN: materiais ou encaminhamento de pacientes. Todos os autores: redação e revisão do manuscrito.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este estudo não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. <http://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>.
2. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Myers AK, Jean-louis G, et al. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord.* 2017;1(4):1-15. PMID: 29517065. PMID: PMC5836788.
3. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61-72. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70051-6](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70051-6).
4. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive Sleep Apnea and Psychiatric Disorders : A Systematic Review. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(2):165-75. <http://doi.org/10.5664/jcsm.4466>.
5. Léger D, Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2020;51:1-11. <http://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101275>.
6. Wickwire EM, Albrecht JS, Towe MM, Abariga SA, Shipper AG, Cooper LM, et al. The Impact of Treatments for OSA on Monetized Health Economic Outcomes: A Systematic Review. *Chest [Internet].* 2019;155(5):947-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.009>
7. Epstein L, Kristo D, Strollo P, Friedman N, Malhotra A, Patil S, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76. PMID: 19960649. PMID: PMC2699173.
8. Malhotra A, Ayas NT, Epstein LJ. The art and science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(6):490-5. <http://doi.org/10.1097/00063198-200011000-00005>.
9. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: A meta-analysis. *Thorax.* 2006;61(5):430-4. <http://doi.org/10.1136/thx.2005.050583>.
10. Berthon-Lones M. Feasibility of a Self-Setting CPAP Machine. *Sleep.* 1993 Dec;16(8 Suppl):S120-1;discussion S121-3. <http://doi.org/10.1093/sleep/16.8.S120>

- org/10.1093/sleep/16.suppl_8.s120.
11. Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2002;25(2):148–73. PMID: 11902425.
12. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* [Internet]. 2012;1(1):20. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/2046-4053-1-20>.
13. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: Results of a meta-analysis. *Sleep*. 2004;27(2):249–53. <http://doi.org/10.1093/sleep/27.2.249>.
14. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: An update for 2007 - An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep*. 2008;31(1):141–7. <http://doi.org/10.1093/sleep/31.1.141>.
15. Kushida CA, Berry RB, Blau A, Crabtree T, Fietze I, Kryger MH, et al. Positive airway pressure initiation: A randomized controlled trial to assess the impact of therapy mode and titration process on efficacy, adherence, and outcomes. *Sleep*. 2011;34(8):1083–92. <http://doi.org/10.5665/SLEEP.1166>.
16. Diário da República, 2ª série - N.º 50, Despacho n.º 2482/2019, March 12, 2019.
17. Berry R, Budhiraja R, Gottlieb D, Gozal D, Iber C, Kapur V, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597–619. <http://doi.org/10.5664/jcsm.2172>.
18. Sateia M. International classification of sleep disorders - Third Edition. Highlights and Modifications. The American College of Chest Physicians; 2014 p. 1387–94. <http://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
19. Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD003531. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003531.pub3>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 2;12:CD003531. PMID: 19821310.
20. Hudgel DW, Fung C. A long-term randomized, cross-over comparison of auto-titrating and standard nasal continuous airway pressure. *Sleep*. 2000;23(5):645–8. <http://doi.org/10.1093/sleep/23.5.1g>.
21. Dias C, Sousa L, Batata L, Reis R, Teixeira F, Moita J, et al. Titration with automatic continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Rev Port Pneumol (English Ed [Internet])*. 2017;23(4):203–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.002>.
22. Schoch OD, Baty F, Boesch M, Benz G, Niedermann J, Brutsche MH. Telemedicine for continuous positive airway pressure in sleep apnea a randomized, controlled study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(12):1550–7. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201901-013OC>.
23. Leech JA, Onal E, Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of occlusive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992;102(6):1651–5. <http://doi.org/10.1378/chest.102.6.1651>.
24. Series F, Cormier IMY, La Forge J. Required levels of nasal continuous positive airway pressure during treatment of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1994;7(10):1776–81. <http://doi.org/10.1183/09031936.94.07101776>.
25. Ryan CF, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):939–44. <http://doi.org/10.1164/ajrccm/144.4.939>.
26. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47–112. <http://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>.
27. Omachi TA, Claman DM, Blanc PD, Eisner MD. Obstructive sleep apnea: A risk factor for work disability. *Sleep*. 2009;32(6):791–8. <http://doi.org/10.1093/sleep/32.6.791>.



Espirometria para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas em pacientes com fatores de risco para DPOC: os critérios GOLD e limite inferior da normalidade

Monica Grafino¹, Filipa Todo-Bom¹, Ana Cristina Lutas¹, Jorge Cabral², Marco Pereira¹, João Valença¹, Sofia Tello Furtado¹

1. Departamento de Pneumologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal.
2. Departamento de Matemática, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.

Recebido: 1 abril 2021.

Aprovado: 19 setembro 2021.

Trabalho realizado no Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal.

RESUMO

Objetivo: A identificação de obstrução persistente das vias aéreas é fundamental para o diagnóstico de DPOC. As diretrizes da GOLD sugerem um critério fixo — relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 70\%$ — para definir obstrução, embora outras diretrizes sugiram que a relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $<$ o limite inferior da normalidade (LIN) é o critério mais preciso. **Métodos:** Estudo observacional com indivíduos ≥ 40 anos de idade com fatores de risco para DPOC encaminhados ao nosso laboratório de função pulmonar para espirometria. Também foram registrados sintomas respiratórios. Calculamos a prevalência de obstrução e de ausência de obstrução das vias aéreas segundo o critério GOLD (GOLD+ e GOLD-, respectivamente) e segundo o critério LIN (LIN+ e LIN-, respectivamente). Avaliamos também o grau de concordância entre os dois critérios. **Resultados:** Foram incluídos 241 indivíduos. Obstrução das vias aéreas foi identificada segundo o critério GOLD em 42 indivíduos (17,4%) e segundo o critério LIN em 23 (9,5%). A concordância global entre os dois critérios foi boa ($\kappa = 0,67$; IC95%: 0,52-0,81), embora tenha sido menor entre os indivíduos ≥ 70 anos de idade ($\kappa = 0,42$; IC95%: 0,12-0,72). A proporção de obesos foi menor na categoria GOLD+/LIN+ do que na categoria GOLD+/LIN- ($p = 0,03$), assim como a mediana de DL_{CO} ($p = 0,04$). **Conclusões:** A utilização do critério GOLD parece estar associada a uma maior prevalência de DPOC. A concordância entre os critérios GOLD e LIN também parece ser boa, embora seja mais fraca em indivíduos mais velhos. A utilização de diferentes critérios para definir obstrução das vias aéreas parece identificar indivíduos com diferentes características. É essencial compreender o significado clínico da discordância entre esses critérios. Até que mais dados estejam disponíveis, recomendamos uma abordagem holística e individualizada e também um acompanhamento cuidadoso dos pacientes com resultados discordantes para obstrução das vias aéreas.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Obstrução das vias respiratórias; Espirometria.

INTRODUÇÃO

Como se sabe, a DPOC é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Segundo a GOLD, a DPOC é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e obstrução das vias aéreas, definida como relação $VEF_1/CVF < 70\%$.⁽¹⁾ No entanto, a relação VEF_1/CVF é influenciada pelo sexo e idade.^(2,3) O critério fixo não reflete essa influência e pode classificar incorretamente a obstrução das vias aéreas. Neste sentido, alguns autores propuseram a utilização do limite inferior da normalidade (LIN), estimado a partir de uma população de referência representativa (em termos de idade, sexo, altura e raça), como critério mais preciso para definir obstrução das vias aéreas.⁽⁴⁻⁶⁾

A real prevalência da DPOC é desconhecida, e sua prevalência relatada varia consideravelmente no mundo

em virtude de diferenças nos métodos de pesquisa, nas características das amostras e nos critérios diagnósticos.⁽⁷⁻¹⁰⁾ A maioria dos estudos sobre DPOC é de base populacional com uma grande proporção de indivíduos sem fatores de risco para DPOC (assintomáticos e não fumantes), não inclui avaliações pós-broncodilatador ou apresenta ambos os problemas.^(7,9)

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de DPOC segundo os dois diferentes critérios utilizados para definir obstrução das vias aéreas (relação $VEF_1/CVF < 70\%$ e relação $VEF_1/CVF < LIN$), e também determinar a concordância entre esses dois critérios, em uma amostra de pacientes com fatores de risco para DPOC. Avaliamos também as diferenças clínicas e funcionais entre os pacientes nos quais os critérios eram concordantes e aqueles nos quais eles eram discordantes.

Endereço para correspondência:

Monica Grafino. Hospital da Luz Lisboa, Avenida Lusíada, 100, 1500-650, Lisboa, Portugal.
Tel.: 35 19 6122-8426. E-mail: mgrafino@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Amostra

Trata-se de um estudo observacional incluindo indivíduos ≥ 40 anos de idade que apresentavam indicadores-chave de DPOC e foram submetidos a espirometria entre setembro e dezembro de 2019 no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital da Luz Lisboa, na cidade de Lisboa, Portugal. Os indicadores-chave foram definidos da seguinte forma: carga tabágica ≥ 10 anos-maço ou histórico de exposição relevante a poeira, vapor, fumaça, gases ou produtos químicos; ou sintomas respiratórios crônicos, incluindo tosse crônica, produção crônica de escarro, dispneia — definida como pontuação na escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* (mMRC) ≥ 2 ⁽¹¹⁾ — infecções recorrentes do trato respiratório inferior e sibilância, em fumantes. Os indivíduos que estavam em tratamento com broncodilatador — de longa (< 24 h) ou curta (< 8 h) duração — foram excluídos, assim como aqueles com histórico de asma, bronquiectasia, doença pulmonar intersticial ou ressecção pulmonar e também aqueles cujos sintomas não puderam ser avaliados.

O tamanho da amostra foi calculado com base em um nível de confiança de 95% (limites de confiança de 5%) e uma frequência prevista na população geral de 14,2%.⁽¹²⁾ Assim, o tamanho mínimo da amostra foi determinado em 187 indivíduos.

As características demográficas (sexo e idade), os dados antropométricos (peso e altura) e o histórico médico (tabagismo, histórico de doença pulmonar e sintomas respiratórios como tosse crônica, produção crônica de escarro, dispneia e sibilância) foram obtidos dos prontuários médicos ou dos próprios pacientes, em entrevistas. Os indivíduos que haviam parado de fumar seis meses antes da entrevista foram classificados como ex-fumantes.

Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar incluíram a determinação de VEF_1 , CVF e relação VEF_1/CVF . Se fosse realizada pletismografia de corpo inteiro, com ou sem teste de capacidade de difusão de respiração única, também eram registrados VR, CPT e DL_{CO} (% do previsto), conforme recomendado nas diretrizes internacionais.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Todos os testes de função pulmonar foram realizados por tecnólogos respiratórios habilitados e treinados na utilização do sistema Masterscreen Body/Diffusion com o software SentrySuite, versão 2.21 (Vyaire Medical Inc., Chicago, IL, EUA). Medidas de higiene e controle de infecção foram aplicadas em todos os pacientes. Foram realizadas verificações da calibração, e foram seguidos procedimentos de controle de qualidade. Todos os pacientes foram informados sobre quais atividades e medicamentos deveriam ser evitados ou suspensos antes dos testes de função pulmonar.

As equações de referência da *Global Lung Initiative* (GLI) de 2012 foram aplicadas para a espirometria,⁽¹⁶⁾ e as equações da *European Community for Coal and Steel* foram aplicadas para os volumes estáticos.⁽²⁾ Todos os

indivíduos com relação VEF_1/CVF pré-broncodilatador $< 70\%$ ou $< LIN$ foram submetidos ao teste de reversibilidade ao broncodilatador, em conformidade com as diretrizes internacionais.^(15,17)

O broncodilatador padrão foi o salbutamol, administrado por inalador dosimetrado (100 μg por acionamento). Uma dose de 400 μg foi administrada com uma câmara de retenção valvulada. O VEF_1 e a CVF pós-broncodilatador foram medidos 15 min depois, sendo que as manobras foram repetidas até a obtenção de três medidas aceitáveis. Caso o salbutamol fosse contraindicado, o anticolinérgico brometo de ipratrópio (dose total de 160 μg com uma câmara de retenção valvulada) era utilizado. Para os indivíduos que receberam brometo de ipratrópio, as manobras pós-broncodilatador foram realizadas 30 min após a administração.

A obstrução das vias aéreas foi definida segundo a relação fixa (critério GOLD) como uma relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< 70\%$ e segundo o critério LIN como uma relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $< LIN$ (designada GOLD+ e LIN+, respectivamente). Por outro lado, uma relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $\geq 70\%$ foi designada GOLD-, e uma relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador $\geq LIN$ foi designada LIN-. O LIN foi calculado utilizando as equações da GLI de 2012,⁽¹⁶⁾ em que ele é o valor médio global previsto (com base no sexo, idade, raça e altura) menos 1,64 vezes o erro padrão da estimativa determinada no estudo de base populacional no qual a equação de referência é baseada (LIN 5% [5º percentil inferior]; escore Z: -1,64).

O estudo foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital da Luz Lisboa. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio do RStudio, versão 1.3.1056, executando o R, versão 4.0.2 (RStudio Inc., Boston, MA, EUA). As variáveis quantitativas foram expressas como medianas e intervalos interquartis, enquanto as variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis. O grau de concordância entre os dois critérios aplicados para definir obstrução das vias aéreas foi avaliado pelo cálculo da estatística kappa de Cohen (κ). Definimos quatro categorias de concordância entre os dois critérios: GOLD-/LIN-, GOLD+/LIN-, GOLD+/LIN+ e GOLD-/LIN+. Para avaliar diferenças entre categorias para as variáveis quantitativas, utilizamos o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Dunn com correção de Benjamini-Hochberg, enquanto utilizamos testes do qui-quadrado com correção de Benjamini-Hochberg para determinar se havia diferenças estatisticamente significativas entre categorias para as variáveis qualitativas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Nossa amostra incluiu 241 indivíduos, dos quais 134 (55,6%) eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 60 anos, e a mediana do IMC foi de 27 kg/m². Todos os indivíduos tinham histórico de tabagismo, e 136 (56,4%) ainda eram fumantes ativos. Sintomas estavam presentes em 105 (43,6%) dos indivíduos, sendo o mais comum a tosse crônica (observada em 30,3%). Quando se aplicou o critério GOLD para obstrução das vias aéreas, 42 (17,4%) dos indivíduos foram classificados como portadores de DPOC, contra 23 (9,5%) quando se aplicou o critério LIN (Tabela 1). As características dos indivíduos, por categoria, estão detalhadas na Tabela 1, e a Figura 1 mostra a prevalência de DPOC por idade e sexo.

A concordância global entre os critérios GOLD e LIN para definir obstrução foi boa ($\kappa = 0,67$), embora tenha havido concordância apenas moderada entre os indivíduos com mais de 70 anos de idade ($\kappa = 0,42$). Como pode ser observado na Tabela 2, nenhum dos indivíduos avaliados se enquadrava na categoria GOLD-/LIN+ (relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador < LIN e $\geq 70\%$). Ao compararmos as três categorias restantes, constatamos que os indivíduos na categoria GOLD+/LIN- eram significativamente mais velhos do que aqueles na categoria GOLD-/LIN- ($p < 0,001$), embora não tenhamos encontrado diferença significativa na idade entre as duas categorias concordantes (GOLD-/LIN- e GOLD+/LIN+; $p = 0,102$). A proporção de pacientes obesos foi menor na categoria GOLD+/LIN+.

Os indivíduos na categoria GOLD-/LIN- apresentavam menos sintomas do que aqueles nas outras categorias. Não encontramos diferenças entre as categorias GOLD+/LIN- e GOLD+/LIN+ em termos de presença de sintomas. A proporção de pacientes com dispneia (pontuação na mMRC ≥ 2) foi maior na categoria GOLD+/LIN- do que na categoria GOLD+/LIN+, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, e as duas categorias foram comparáveis em termos de outros sintomas de DPOC (Tabela 1).

A mediana da DL_{co} foi menor na categoria GOLD+/LIN+ do que nas categorias GOLD-/LIN- e GOLD+/LIN- ($p < 0,001$ e $p = 0,038$, respectivamente). Não encontramos diferença estatisticamente significativa na DL_{co} entre a categoria GOLD-/LIN- e a categoria GOLD+/LIN-.

DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos dois diferentes critérios para definir obstrução das vias aéreas em uma amostra de indivíduos com fatores de risco para DPOC. A prevalência global de DPOC foi maior quando se aplicou o critério GOLD do que quando se aplicou o critério LIN (17,4% vs. 9,5%), e a concordância entre os dois critérios foi boa, embora mais fraca em indivíduos mais velhos. A proporção de obesos foi maior na categoria discordante para obstrução (GOLD+/LIN-) do que na categoria concordante para obstrução (GOLD+/LIN+). A DL_{co} estava preservada na

categoria GOLD+/LIN- (discordante para obstrução) e na categoria GOLD-/LIN- (concordante para ausência de obstrução). Embora os indivíduos na categoria GOLD+/LIN- fossem mais velhos do que aqueles na categoria GOLD-/LIN-, não houve diferença significativa na idade entre a categoria GOLD+/LIN+ e a categoria GOLD-/LIN-.

A prevalência relatada de DPOC varia amplamente em virtude de diferenças no desenho das pesquisas, nos critérios diagnósticos e nas abordagens analíticas, que complicam as comparações dos dados. Em comparação com os achados de outro estudo realizado na mesma região de Portugal, que utilizou o protocolo *Burden of Obstructive Lung Disease*/Critérios GOLD,⁽¹²⁾ a prevalência de DPOC foi maior no presente estudo (14,2% vs. 17,4%). Essa discrepância pode ser explicada pelas diferenças entre as duas amostras. No presente estudo, incluímos apenas fumantes ou ex-fumantes com fatores de risco para DPOC que foram encaminhados para teste de função pulmonar. A maioria dos outros estudos desse tipo, incluindo o estudo *Burden of Obstructive Lung Disease*,⁽¹²⁾ são de base populacional.^(8,10,18)

Os valores do LIN dependem da equação de referência escolhida. Portanto, a prevalência relatada de DPOC também é ampla, variando de 8,2% a 14,0%, dependendo do LIN utilizado para definir obstrução das vias aéreas⁽¹⁹⁾: 8,2% quando se utiliza a equação *European Community for Steel and Coal*⁽²⁾; 8,6% quando se utiliza a equação da GLI; 10,0% quando se utiliza a equação da *National Health and Nutrition Examination Survey*; e 14,0% quando se utiliza a equação do *Copenhagen City Heart Study/Copenhagen General Population Study*. Entre os idosos, a taxa de obstrução das vias aéreas obtida é menor quando se utiliza a equação de referência da GLI de 2012⁽¹⁶⁾ do que quando se utilizam as do *National Health and Nutrition Examination Survey III*⁽³⁾ e da *European Community for Steel and Coal*.⁽²⁾

No presente estudo, o número de indivíduos com diagnóstico de obstrução das vias aéreas foi maior quando utilizamos um critério fixo para avaliação da relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador do que quando utilizamos o critério baseado no LIN, achado consistente com os de outros estudos.^(7,8,18,20) O critério GOLD pode superestimar a obstrução das vias aéreas em indivíduos mais velhos e subestimá-la em indivíduos mais jovens.⁽⁵⁾ Como em outros estudos,^(7,12,18) a prevalência de obstrução das vias aéreas avaliada com o critério fixo aumentou com a idade em nosso estudo. No entanto, como também foi constatado em nosso estudo, essa diferença é menos pronunciada quando se utiliza o critério LIN.⁽⁷⁾ Documentamos uma boa concordância entre os dois critérios, embora o grau dessa concordância tenha diminuído com a idade, como relatado anteriormente.⁽²¹⁾

Não se sabe qual é o critério mais adequado para definir obstrução no diagnóstico de DPOC, nem o significado clínico de uma classificação discordante. Como não existe um critério padrão ouro, não é possível

Tabela 1. Estatística descritiva e comparação das categorias de concordância entre os critérios GOLD e limite inferior da normalidade para definir obstrução das vias aéreas.^a

Variáveis	Total (n = 241)	Categorias		GOLD + /LIN – (n = 19)	GOLD + /LIN + (n = 23)	GOLD – /LIN – vs. GOLD + / LIN +		GOLD – /LIN – vs. GOLD + / LIN +	
		GOLD – /LIN – (n = 199)				p*		p*	
Sexo masculino	134 (55,6)	106 (53,3)		14 (73,7)	14 (60,9)	0,426		0,637	
Idade (anos)	60 (52-68)	58 (51-66)		71 (65-76,5)	61 (57,5-69)	< 0,001		0,102	
Faixa etária (anos)	40-49	39 (19,6)		0 (0,0)	0 (0,0)	0,069		0,069	
	50-59	66 (33,2)		4 (21,1)	9 (39,1)	0,616		0,734	
	60-69	61 (30,6)		4 (21,1)	8 (34,8)	0,811		0,867	
	≥ 70	33 (16,6)		11 (57,8)	6 (26,1)	< 0,001		0,398	
IMC (kg/m ²)	27 (24-31)	27 (24-32)		28 (21-31)	25 (23,5-26,5)	0,914		0,015	
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²)	82 (34,0)	74 (37,2)		7 (36,8)	1 (4,35)	1		0,011	
Fumantes	136 (56,4)	109 (54,8)		9 (47,4)	18 (78,3)	0,705		0,119	
Carga tabágica (anos-maço)	30 (20-45)	27 (20-43)		42 (29,5-47,5)	40 (32,5-47,5)	0,042		0,011	
Sintomas	105 (43,6)	75 (37,7)		13 (68,4)	17 (73,9)	0,027		0,006	
Tosse crônica	73 (30,3)	55 (27,6)		5 (26,3)	13 (56,5)	1		0,028	
Produção crônica de escarro	45 (18,7)	31 (15,6)		4 (21,1)	10 (43,5)	0,769		0,009	
Dispneia (pontuação na mMRC ≥ 2)	25 (10,4)	15 (7,5)		7 (36,8)	3 (13,0)	< 0,001		0,608	
Infecção respiratória de repetição	23 (9,5)	15 (7,5)		2 (10,5)	6 (26,1)	0,987		0,037	
Sibilância	32 (13,3)	21 (10,6)		5 (26,3)	6 (26,1)	0,147		0,147	
VEF ₁ pré-BD (% do previsto)	96 (85-106)	99 (89-108)		84,0 (75,5-90,5)	80,0 (70,5-88,5)	< 0,001		< 0,001	
Categorias	≥ 80%	180 (90,5)		13 (68,4)	13 (56,5)	0,018		< 0,001	
	≥ 50% a 80%	19 (9,5)		6 (31,6)	9 (39,1)	0,018		< 0,001	
	≥ 30% a 50%	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (4,4)	-		-	
	< 30%	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	-		-	
CVF pré-BD (% do previsto)	100 (92-108)	100 (92-107)		97 (85,5-105)	106 (98,5-111)	0,393		0,144	
VR pré-BD (% do previsto) [†]	119 (105-129)	117 (105-126)		136 (122,5-155)	130 (106-166)	0,004		0,055	
CPT pré-BD (% do previsto) [†]	109 (102-116)	109 (100-115)		113 (107,5-118,5)	115 (112-126)	0,114		0,002	
DL _{co} (% do previsto) [‡]	87 (74-100)	88 (76-100,5)		81,5 (71,3-90,8)	61 (51-78,3)	0,152		< 0,001	
Relação VEF ₁ /CVF pós-BD < 70%	42 (17,4)	-		-	-	-		-	
Relação VEF ₁ /CVF pós-BD < LIN	23 (9,5)	-		-	-	-		-	

LIN: limite inferior da normalidade; GOLD+: relação VEF₁/CVF < 70%; GOLD-: relação VEF₁/CVF ≥ 70%; LIN+: relação VEF₁/CVF < LIN; LIN-: relação VEF₁/CVF ≥ LIN; mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; e BD: broncodilatador. ^aValores expressos em n (%), ou como mediana (IIQ). ^{*}Com correção de Benjamini-Hochberg. [†]n = 222 (n = 182 in GOLD+/LLN-; n = 19 in GOLD+/LLN-; and n = 21 in GOLD+/LLN+). [‡]n = 195 (n = 160 in GOLD+/LLN-; n = 18 in GOLD+/LLN-; and n = 17 in GOLD+/LLN+).

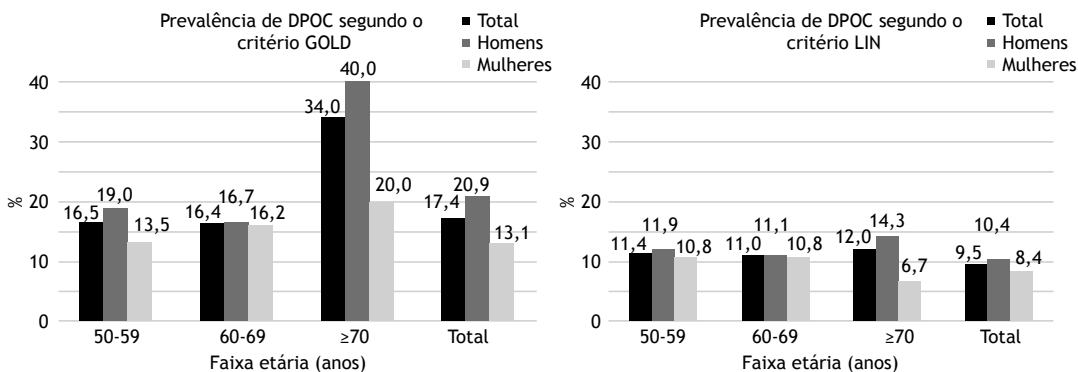


Figura 1. Prevalência de DPOC por sexo e faixa etária, segundo os critérios GOLD e limite inferior da normalidade (LIN) — para a relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador — para definir obstrução das vias aéreas.

Tabela 2. Concordância global e por faixa etária entre os critérios GOLD e limite inferior da normalidade para definir obstrução das vias aéreas.

Categorias de concordância	Global	Faixa etária (anos)	
		< 70	≥ 70
	(n = 241)	(n = 191)	(n = 50)
GOLD-/LIN-, n (%)	199 (82,6)	166 (86,9)	33 (66,0)
GOLD+/LIN-, n (%)	19 (7,9)	8 (4,2)	11 (22,0)
GOLD+/LIN+, n (%)	23 (9,5)	17 (8,9)	6 (12,0)
GOLD-/LIN+, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grau de concordância, κ (IC95%)	0,67 (0,52-0,81)	0,79 (0,64-0,93)	0,42 (0,12-0,72)

GOLD-: relação $VEF_1/CVF \geq 70\%$; LIN-: relação $VEF_1/CVF \geq LIN$; GOLD+: relação $VEF_1/CVF < 70\%$; LIN+: relação $VEF_1/CVF < LIN$; e κ: estatística kappa de Cohen.

determinar qual critério é melhor. O sobrediagnóstico em indivíduos mais velhos quando se utiliza o critério fixo pode estar associado a tratamentos desnecessários, aumento dos custos em saúde, efeitos adversos à saúde e falha na investigação de outras possíveis razões para as queixas.⁽⁴⁾ Em uma revisão sistemática,⁽²²⁾ ambos os critérios pareceram estar associados a vários desfechos clinicamente relevantes e não havia dados que justificassem a preferência por um critério em detrimento do outro.

Em relação à função pulmonar, constatamos que a DL_{CO} foi menor na categoria concordante para obstrução do que na categoria discordante para obstrução, embora tenha sido comparável entre a categoria discordante para obstrução e a categoria concordante para ausência de obstrução. Em consonância com nossos dados, outros estudos sugeriram que a função pulmonar (CVF , VEF_1 e a relação VEF_1/CVF) é mais bem preservada em indivíduos nos quais o padrão obstrutivo é identificado segundo o critério GOLD e não segundo o critério LIN⁽²³⁾ e que esses indivíduos não apresentam declínio acelerado do VEF_1 .⁽²⁴⁾ No entanto, os indivíduos em nossa categoria discordante para obstrução (GOLD+/LIN-) também apresentavam algumas características funcionais da DPOC (por exemplo, VR mais alto).

A dispneia é um sintoma fundamental da DPOC, embora seja inespecífico e possa resultar de outras condições, incluindo doenças cardíacas, outras doenças pulmonares e descondicionamento físico. Alguns autores

relataram que sintomas respiratórios são menos comuns e que comorbidades potencialmente significativas (tal como doença cardíaca) são mais frequentes em casos "discordantes de obstrução".⁽²⁵⁾ Há evidências que sugerem que outras etiologias de dispneia devem ser consideradas nesses casos.⁽²²⁾

Embora não tenhamos analisado minuciosamente as comorbidades em nossa amostra, constatamos que a proporção de obesos foi maior na categoria discordante para obstrução (GOLD+/LIN-), o que está em consonância com os achados de outros estudos que relataram maior frequência de comorbidades em indivíduos com resultados discordantes para obstrução.⁽²⁵⁾ No entanto, nem todos os estudos detectaram essa diferença.⁽²⁶⁾

Não conseguimos analisar a segunda categoria discordante para obstrução (GOLD-/LIN+), pois nenhum dos indivíduos de nossa amostra se enquadrava nessa categoria. Isso provavelmente se deve ao fato de que incluímos apenas indivíduos ≥ 40 anos de idade, visto que já foi demonstrado que o critério GOLD subestima a obstrução das vias aéreas em indivíduos entre 20 e 44 anos de idade.⁽⁵⁾ No entanto, como o diagnóstico de DPOC é baseado em indicadores-chave em indivíduos com mais de 40 anos de idade e em obstrução das vias aéreas confirmada por espirometria,⁽¹⁾ o subdiagnóstico de obstrução das vias aéreas em indivíduos mais jovens segundo o critério GOLD pode não ser um problema significativo.

O presente estudo destaca o debate sobre como interpretar a relação VEF_1/CVF e o significado da discordância entre diferentes critérios para definir obstrução no diagnóstico de DPOC. Sugerimos uma abordagem holística e individualizada para pacientes com resultados discordantes para obstrução,⁽²⁷⁾ os quais devem ser acompanhados de perto. Aspectos funcionais, clínicos e radiológicos além da espirometria devem ser considerados. Os indivíduos na categoria GOLD+/LIN– de nossa amostra apresentavam algumas características da DPOC, como dispneia (pontuação na mMRC ≥ 2) e maior VR. No entanto, essa categoria também pode incluir alguns idosos saudáveis e indivíduos com sintomas causados por outras doenças (como obesidade e doenças cardiovasculares). Se apenas o critério GOLD for aplicado, é mais provável que os pacientes sejam submetidos a tratamentos desnecessários e que outros possíveis motivos para as queixas não sejam diagnosticados. Recomendamos o acompanhamento rigoroso dos pacientes com resultados discordantes para obstrução, pois é possível que o critério LIN leve ao subdiagnóstico de DPOC ou identifique apenas os pacientes com DPOC mais avançada. Há a necessidade de estudos que enfoquem o subgrupo de pacientes com discordância da relação VEF_1/CVF .

O presente estudo tem vários pontos fortes. Incluímos indivíduos com fatores de risco para DPOC (fumantes ou ex-fumantes ≥ 40 anos de idade), construindo assim uma amostra de indivíduos com maior risco de desenvolver obstrução das vias aéreas relacionada ao tabagismo. Por outro lado, excluímos indivíduos com outras doenças respiratórias (como asma e bronquiectasia) ou histórico de ressecção pulmonar, condições essas que podem mimetizar os sintomas e alterações da função pulmonar da DPOC, resultando em uma superestimativa de sua prevalência. Além disso, avaliamos os sintomas característicos da DPOC. Ainda, utilizamos as equações de referência da GLI de 2012, que proporcionam um padrão de referência robusto.⁽¹⁶⁾ Além do mais, o teste de reversibilidade ao broncodilatador foi realizado em todos os indivíduos com obstrução das vias aéreas na espirometria, enquanto a maioria dos estudos sobre esse tópico não inclui avaliações pós-broncodilatador ou é de base populacional com uma grande proporção de indivíduos sem fatores de risco para DPOC (assintomáticos e não fumantes) e também não inclui avaliações pós-broncodilatador.

Nosso estudo tem algumas limitações. Não tivemos acesso a dados sobre exposição a outros agentes nocivos além da fumaça do tabaco, como poluentes aéreos (oriundos da queima de combustível doméstico, de fontes ocupacionais e de fontes ambientais), sobre

nível socioeconômico ou sobre comorbidades. Além disso, o teste de reversibilidade ao broncodilatador foi realizado apenas nos indivíduos com obstrução pré-broncodilatador (relação $VEF_1/CVF < 70\%$ ou $< LIN$). No entanto, isso pode não ter feito diferença significativa, visto que apenas uma pequena proporção (3%) dos indivíduos apresenta obstrução na avaliação pós-broncodilatador após não apresentar obstrução das vias aéreas na avaliação pré-broncodilatador⁽²⁸⁾ e que foi constatado que a obstrução das vias aéreas pré e pós-broncodilatador prediz mortalidade com um grau de precisão semelhante.⁽²⁹⁾ Ainda, como o tamanho de nossa amostra foi calculado para avaliar a prevalência de DPOC, o número de indivíduos na categoria discordante para obstrução foi pequeno. Além do mais, não avaliamos a relação entre obstrução das vias aéreas na espirometria e outros desfechos da DPOC, pois não tivemos acesso aos dados do acompanhamento. Por fim, os valores de referência das equações da GLI de 2012 não foram aplicados para pletismografia corporal (o que não foi avaliável no início da coleta de dados).

Neste estudo, avaliamos dois diferentes critérios para definir obstrução das vias aéreas para o diagnóstico de DPOC em uma amostra de indivíduos com fatores de risco para a doença. Foi documentada maior prevalência de obstrução das vias aéreas quando se aplicou o critério GOLD do que quando se aplicou o critério LIN (17,4% vs. 9,5%). A concordância global entre os dois critérios foi boa, embora tenha sido menor nos indivíduos mais velhos. A utilização de diferentes critérios para definir obstrução das vias aéreas parece identificar indivíduos com diferentes características. É essencial compreender o significado clínico da discordância entre esses critérios. Até que mais dados estejam disponíveis, recomendamos uma abordagem holística e individualizada e também um acompanhamento cuidadoso dos pacientes com resultados discordantes para obstrução das vias aéreas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MG: concepção e desenho do estudo; coleta de dados; e gerenciamento do banco de dados. JC: análise estatística dos dados. Todos os autores revisaram a literatura; interpretaram e discutiram os resultados; redigiram o manuscrito; e leram e aprovaram a versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Bethesda: GOLD; c2020 [cited 2021 Mar 9]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 report. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5-40. <https://doi.org/>

- org/10.1183/09041950.005s1693
3. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-187. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
4. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046-1051. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.098483>
5. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008;63(12):1040-1045. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.095554>
6. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion?. *Eur Respir J*. 2008;31(3):681-682. <https://doi.org/10.1183/09031936.00154307>
7. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003;22(2):268-273. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00075102>
8. Mohamed Hoessein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med*. 2011;105(6):907-915. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.008>
9. Meteran H, Miller MR, Thomsen SF, Christensen K, Sigsgaard T, Backer V. The impact of different spirometric definitions on the prevalence of airway obstruction and their association with respiratory symptoms. *ERJ Open Res*. 2017;3(4):00110-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00110-2017>
10. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [published correction appears in *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):806]. *Lancet*. 2007;370(9589):741-750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
11. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960;2:1662.
12. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(3):96-105. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.11.004>
13. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
14. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Nov 22;52(5):]. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
15. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
16. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
18. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2009;34(3):588-597. <https://doi.org/10.1183/09031936.00164608>
19. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Comparison of five major airflow limitation criteria to identify high-risk individuals with COPD: a contemporary population-based cohort. *Thorax*. 2020;75(11):944-954. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214559>
20. Danielsson P, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gislason T, Janson C. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden—the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: cross-sectional population-based study. *Clin Respir J*. 2012;6(2):120-127. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2011.00257.x>
21. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, Washko GR, Newell JD Jr, Stinson DS, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax*. 2014;69(5):409-414. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202810>
22. van Dijk WD, Gupta N, Tan WC, Bourbeau J. Clinical relevance of diagnosing COPD by fixed ratio or lower limit of normal: a systematic review. *COPD*. 2014;11(1):113-120. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.781996>
23. Izquierdo Alonso JL, De Lucas Ramos P, Rodríguez Glez-Moro JM; grupo de estudio CONSISTE. The use of the lower limit of normal as a criterion for COPD excludes patients with increased morbidity and high consumption of health-care resources. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):223-228. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2012.05.002>
24. Akkermans RP, Berrevoets MA, Smelee IJ, Lucas AE, Thoonen BP, Grootens-Stekelenburg JG, et al. Lung function decline in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in respiratory symptomatic subjects. *BMC Pulm Med*. 2012;12:12. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-12>
25. Lamprecht B, Schirrhofer L, Kaiser B, Buist SA, Mannino DM, Studnicka M. Subjects with Discordant Airways Obstruction: Lost between Spirometric Definitions of COPD. *Pulm Med*. 2011;2011:780215. <https://doi.org/10.1155/2011/780215>
26. Xiong H, Huang Q, Shuai T, Zhu L, Zhang C, Zhang M, et al. Assessment of comorbidities and prognosis in patients with COPD diagnosed with the fixed ratio and the lower limit of normal: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01450-9>
27. Neder JA, Milne KM, Berton DC, de-Torres JP, Jensen D, Tan WC, et al. Exercise Tolerance according to the Definition of Airflow Obstruction in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):760-762. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0298LE>
28. Fortis S, Eberlein M, Georgopoulos D, Comellas AP. Predictive value of prebronchodilator and postbronchodilator spirometry for COPD features and outcomes. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000213. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000213>
29. Mannino DM, Diaz-Guzman E, Buist S. Pre- and post-bronchodilator lung function as predictors of mortality in the Lung Health Study. *Respir Res*. 2011;12(1):136. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-136>



Validação da versão em português do Brasil do *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* em pacientes com doença pulmonar intersticial

Humberto Silva¹, Leandro Cruz Mantoani¹, Camile Ludovico Zamboti¹,
Wagner Florentin Aguiar¹, Andrew L. Ries², Aline Ferreira Lima Gonçalves¹,
Thatielle Garcia da Silva¹, Marcos Ribeiro³, Fabio Pitta¹,
Carlos Augusto Camillo^{1,4}

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
2. School of Medicine, University of California San Diego, San Diego (CA) USA.
3. Departamento de Pneumologia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
4. Departamento de Ciências da Reabilitação, Universidade Pitágoras-Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.

Recebido: 6 maio 2021.

Aprovado: 24 agosto 2021.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a confiabilidade, consistência interna e validade da versão em português do Brasil do *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD SOBQ, Questionário sobre Falta de Ar da Universidade da Califórnia em San Diego) em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI).

Métodos: Pacientes com DPI preencheram o questionário em três momentos distintos, com uma semana de intervalo entre as aplicações, com o auxílio de dois avaliadores independentes. A confiabilidade intra-avaliador e a interavaliadores foram analisadas por meio do coeficiente de correlação intraclass (CCI). A consistência interna foi avaliada por meio do coeficiente alfa de Cronbach. Para a análise de validade, as associações entre as variáveis foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman ou de Pearson. **Resultados:** Trinta pacientes com DPI (fibrose pulmonar idiopática, fibrose pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo, sarcoidose, asbestose ou pneumonia intersticial não específica) foram incluídos [15 homens; média de idade: 59 ± 10 anos; DL_{CO} : 46 (33-64) % do previsto]. A pontuação no UCSD SOBQ apresentou excelente concordância e consistência interna na análise intra-avaliador [CCI: 0,93 (0,85-0,97); coeficiente alfa de Cronbach: 0,95] e na análise interavaliadores [CCI: 0,95 (0,89-0,97); coeficiente alfa de Cronbach: 0,95], bem como correlação significativa com a dispneia (avaliada pela escala do *Medical Research Council*, $r = 0,56$); com os domínios dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade e capacidade funcional do *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* ($-0,40 \leq r \leq -0,74$); com a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos ($r = -0,38$) e com a força muscular do quadríceps ($r = -0,41$). **Conclusões:** A versão em português do Brasil do UCSD SOBQ é válida, é confiável e apresenta consistência interna em pacientes com DPI no Brasil.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Dispneia; Inquéritos e questionários.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são caracterizadas por inflamação alveolar crônica, fibrose difusa do parênquima pulmonar e, consequentemente, déficit das trocas gasosas.⁽¹⁻³⁾ Esses prejuízos têm impacto direto na dispneia, capacidade de exercício, função muscular, atividade física, qualidade de vida relacionada à saúde, ansiedade, depressão e prognóstico da doença.⁽⁴⁻⁸⁾

Os tratamentos médicos disponíveis atualmente podem retardar a progressão da doença, mas aparentemente não têm nenhum impacto na sobrevida.⁽⁹⁾ Consequentemente, medidas do estado de saúde e da percepção de sintomas desempenham um papel importante na avaliação tanto dos efeitos da DPI como da eficácia do tratamento. Dentre os sintomas típicos, a dispneia relacionada às atividades cotidianas é o mais comumente relatado por

pacientes com DPI e contribui significativamente para a percepção de pior estado de saúde.^(10,11) Apesar de sua prevalência e relevância, a dispneia em pacientes com DPI tem recebido pouca atenção em ensaios clínicos e estudos que exploram a progressão da doença. Essa lacuna na literatura provavelmente reflete a disponibilidade limitada de informações sobre a percepção de dispneia nesse grupo de pacientes e a ausência de dados robustos que apontem os critérios mais válidos e confiáveis para avaliar sua dispneia.

Para avaliar a progressão de certas doenças respiratórias e a resposta a intervenções como programas de reabilitação, existem diversos instrumentos, que podem ser aplicados de diversas maneiras, tais como entrevistas, questionários autoaplicáveis, escalas visuais analógicas e escalas numéricas.⁽¹²⁻¹⁴⁾ O *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD SOBQ,

Endereço para correspondência:

Carlos Augusto Camillo. Centro de Pesquisa e Pós-Graduação, Unidade Piza, Rua Marselha, 519, Parque Residencial Joaquim Toledo Piza, CEP 86041-140, Londrina, PR, Brasil.
Tel.: 55 43 3371-2490. E-mail: carlos.a.camillo@outlook.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Questionário sobre Falta de Ar da Universidade da Califórnia em San Diego) avalia de forma abrangente a falta de ar experimentada durante as atividades cotidianas e pode ser usado em uma ampla gama de doenças respiratórias crônicas. O UCSD SOBQ já foi validado para uso em pacientes com DPOC, pacientes com fibrose cística, indivíduos submetidos a transplante de pulmão⁽¹⁵⁾ e pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI).⁽¹⁶⁾ Além disso, o UCSD SOBQ foi considerado um instrumento válido para avaliar mudanças na percepção de dispneia ao longo do tempo em pacientes com FPI.⁽¹⁶⁾

Como a dispneia é um sintoma importante da DPI e geralmente limita as atividades cotidianas e a qualidade de vida desses pacientes, é essencial o uso de ferramentas válidas para avaliá-la adequadamente. O objetivo deste estudo foi investigar a confiabilidade, consistência interna e validade da versão em português do Brasil do UCSD SOBQ em pacientes com diferentes DPI.

MÉTODOS

Desenho e procedimentos do estudo

Este estudo transversal foi realizado na Universidade Estadual de Londrina, em Londrina (PR), e foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (Protocolo n. 2.484.871). Pacientes cujo diagnóstico de DPI foi feito em conformidade com diretrizes internacionais^(1,2) foram recrutados no ambulatório do hospital universitário. O manejo médico e farmacológico dos pacientes permaneceu inalterado durante o estudo. Os pacientes deveriam estar clinicamente estáveis durante pelo menos quatro semanas antes da primeira entrevista e no intervalo entre o preenchimento do questionário pela primeira e segunda vez e pela segunda e terceira vez. Foram excluídos os pacientes sem função cognitiva suficiente para preencher o questionário, avaliada pelo Minixame do Estado Mental,⁽¹⁷⁾ ou com alterações do estado de saúde que pudessem interferir nas avaliações.

Na visita inicial, todos os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica abrangente. A avaliação da função pulmonar foi realizada em conformidade com diretrizes internacionalmente aceitas⁽¹⁸⁻²¹⁾ e incluiu pletismografia de corpo inteiro e medição da DL_{CO} com um pletismógrafo Vmax (CareFusion, Hochberg, Germany). A capacidade de exercício foi avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos. O teste foi realizado duas vezes, e a maior distância percorrida foi registrada.^(22,23) A força muscular do quadríceps foi avaliada pela contração isométrica voluntária máxima do membro dominante, por meio de um dinamômetro do tipo extensômetro (EMG System do Brasil, São José dos Campos, Brasil). Os participantes foram instruídos a realizar uma contração isométrica voluntária máxima durante seis segundos, com 90° de flexão do quadril e joelho.⁽²⁴⁾ As limitações das atividades cotidianas relacionadas à dispneia foram avaliadas por meio da escala do *Medical Research Council* (MRC),⁽¹³⁾ e a qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*

(SF-36).^(25,26) Além disso, os participantes preencheram o UCSD SOBQ em três momentos diferentes (durante a visita inicial e duas visitas adicionais), com um intervalo máximo de 7 dias entre as visitas. Este período de tempo é considerado longo o suficiente para que os participantes não se lembrem completamente de suas respostas anteriores e evitar mudanças significativas no estado de saúde.⁽²⁷⁾

Dois investigadores aplicaram o questionário para avaliar a confiabilidade intra-avaliador e interavaliadores. O investigador 1 aplicou o questionário na primeira e terceira visitas, ao passo que o investigador 2 o aplicou na segunda visita. Foi realizada uma comparação da pontuação obtida no UCSD SOBQ nos três momentos (isto é, a confiabilidade interavaliadores e intra-avaliador). Além disso, a validade de critério convergente do UCSD SOBQ foi avaliada por meio de suas correlações com as âncoras (isto é, a escala do MRC e o SF-36).

Questionários

A autorização para usar o UCSD SOBQ foi-nos dada pelo autor original e pelo *Mapi Research Trust* (Solicitação n. 89588), que havia traduzido o questionário original para o português e realizado a adaptação cultural para uso no Brasil. Portanto, a tradução e adaptação transcultural do UCSD SOBQ não foram objetivos do presente estudo.

O UCSD SOBQ⁽¹⁵⁾ é um questionário com 21 itens que avaliam a dispneia durante atividades cotidianas de intensidade variável (escovar os dentes e subir uma ladeira, por exemplo). Os participantes foram instruídos a indicar sua percepção da gravidade da falta de ar por meio de uma escala de seis pontos, na qual 0 = nenhuma (falta de ar) e 5 = máxima (falta de ar) ou incapaz de fazer por causa da falta de ar. Caso houvesse uma ou mais atividades que não costumasse realizar, os participantes deveriam fazer uma estimativa do grau de falta de ar para realizar essa(s) atividade(s). Foram incluídas três perguntas adicionais, sobre limitações causadas pela falta de ar, medo de se machucar por causa de um esforço excessivo e medo de sentir falta de ar, num total de 24 itens. A pontuação total variou de 0 a 120 e foi calculada pela soma de todos os itens; quanto maior a pontuação, maior a limitação causada pela dispneia.⁽¹⁵⁾ A versão em português do Brasil do UCSD SOBQ está disponível mediante solicitação ao *Mapi Research Trust* (<https://eprovide.mapi-trust.org>).

A escala do MRC foi usada para avaliar as limitações das atividades cotidianas relacionadas à dispneia. A pontuação varia de 1 a 5; quanto maior a pontuação, maior o prejuízo.⁽¹³⁾ O SF-36 compreende 36 questões a respeito de oito domínios do estado de saúde: capacidade funcional, função física, dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, função emocional e saúde mental. As medidas dos oito domínios foram transformadas linearmente em pontuações que variam de 0 (o pior estado possível) a 100 (o melhor estado possível).⁽²⁵⁾

Um ambiente silencioso foi usado para a aplicação dos questionários. Como o analfabetismo não é incomum entre os brasileiros (principalmente os idosos) e como a pontuação varia consideravelmente quando os questionários são autoaplicáveis ou aplicados por meio de entrevista, o preenchimento dos questionários em todos os momentos no presente estudo foi facilitado pela aplicação por meio de entrevista realizada por um dos pesquisadores.⁽²⁸⁾

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas em forma de média $\pm$ desvio-padrão ou mediana [IIQ], dependendo da distribuição dos dados. O coeficiente de correlação intraclass (CCI) foi usado para investigar a confiabilidade do questionário. O CCI foi selecionado em conformidade com McGraw & Wong.⁽²⁹⁾ A “two-way mixed effects, single measurement, absolute agreement” (concordância absoluta para medidas únicas e efeitos mistos com dois fatores) foi usada para investigar a concordância intra-avaliador e interavaliadores. A confiabilidade foi classificada em ruim (CCI < 0,5), moderada (0,5 $\leq$ CCI < 0,75), boa (0,75 $\leq$ CCI < 0,9) ou excelente (CCI $\geq$ 0,9).⁽³⁰⁾ A confiabilidade absoluta dos dados foi determinada pelo erro-padrão de medida (EPM). O EPM foi calculado com base na confiabilidade intra-avaliador, por meio da seguinte equação: $EPM = dpX\sqrt{1 - CCI}$. Quanto menor o valor do EPM, mais confiável a medição.⁽³¹⁾ A consistência interna foi testada por meio do coeficiente alfa de Cronbach. Valores de 0,70 a 0,95 representam consistência interna aceitável para o instrumento.⁽³²⁾ A concordância entre os testes (concordância intra-avaliador e interavaliadores) foi avaliada pela análise de Bland-Altman.⁽³³⁾ Os efeitos de teto e piso foram calculados por meio do cálculo da proporção de pacientes cuja pontuação no UCSD SOBQ ficou entre as 10% melhores (efeito de teto) ou 10% piores (efeito de piso).⁽³⁴⁾

O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para verificar as correlações entre a pontuação obtida no UCSD SOBQ em todos os momentos de avaliação e outros questionários e desfechos clínicos. A escala do MRC e o SF-36 foram usados como âncoras na validação do UCSD SOBQ. Foi aventada a hipótese de que o UCSD SOBQ apresentaria correlação pelo menos moderada com a escala do MRC e o componente de Saúde Física do SF-36. A expectativa era a de que a magnitude dessa correlação fosse pelo menos moderada ($r > 0,39$).⁽³⁵⁾ O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

RESULTADOS

Trinta pacientes foram avaliados e incluídos na análise. Não houve perdas após a inclusão. Dos 30 pacientes incluídos na análise, 18 apresentavam FPI, 5 apresentavam fibrose pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo, 4 apresentavam fibrose pulmonar por inalação de partículas e 3 apresentavam pneumonia

intersticial não específica. As características clínicas dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Não houve diferenças entre as três visitas quanto à pontuação total no UCSD SOBQ (visita 1: 39 ± 23 , visita 2: 42 ± 24 e visita 3: 37 ± 21 ; $p = 0,07$). Como se pode observar na Figura 1, o UCSD SOBQ apresentou excelente confiabilidade, concordância e consistência interna no teste-reteste intra-avaliador [visita 1 vs. visita 3; CCI: 0,93 (0,85-0,97); $\Delta 1,34$ (IC95%: -20 a 23); coeficiente alfa de Cronbach: 0,95] e no teste-reteste interavaliadores [visita 1 vs. visita 2; CCI: 0,95 (0,89-0,97); $\Delta -1,03$ (IC95%: -22 a 20); coeficiente alfa de Cronbach: 0,95]. Além da análise de consistência interna geral, testamos o coeficiente alfa de Cronbach por meio da exclusão de um item por vez e obtivemos resultados semelhantes ($0,955 < \alpha < 0,961$). A proporção de pacientes cuja pontuação no UCSD SOBQ ficou entre as 10% mais altas (efeito de teto), isto é, falta de ar mais grave, foi = 0% (isto é, nenhum paciente). A proporção de pacientes cuja pontuação no UCSD SOBQ ficou entre as 10% mais baixas (efeito de piso), isto é, falta de ar menos grave, foi = 3%. O EPM para a pontuação total foi = 4,9 (9%) para a confiabilidade teste-reteste (intra-avaliador).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes.

Variável	n = 30
Sexo, homens (%)	15 (50)
Idade, anos	59 ± 10
IMC, kg/m ²	$27,4 \pm 5,3$
Função pulmonar	
FVC, % do previsto	73 [59-80]
VEF ₁ , % do previsto	73 [58-84]
VEF ₁ /CVF	84 [79-87]
CPT, % do previsto	72 [65-89]
DL _{CO} , % do previsto	46 [33-64]
Capacidade de exercício	
DTC6, m	469 ± 100
DTC6, % do previsto	86 ± 17
Força muscular periférica	
Força muscular do quadríceps, N	350 [234-530]
Força muscular do quadríceps, N/kg	5.4 [3,6-7,1]
Qualidade de vida relacionada à saúde (domínios do SF-36)	
Capacidade funcional, pontuação	40 [25-60]
Função física, pontuação	25 [0-75]
Dor corporal, pontuação	51 [41-62]
Estado geral de saúde, pontuação	47 [35-52]
Vitalidade, pontuação	60 [45-70]
Função emocional, pontuação	67 [0-100]
Aspectos sociais, pontuação	74 [50-100]
Saúde mental, pontuação	72 [56-76]
Dispneia	
Escala do MRC, pontuação	3 [2-4]
UCSD SOBQ, pontuação	37 [22-52]

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; MRC: *Medical Research Council*; e UCSD SOBQ: *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*.

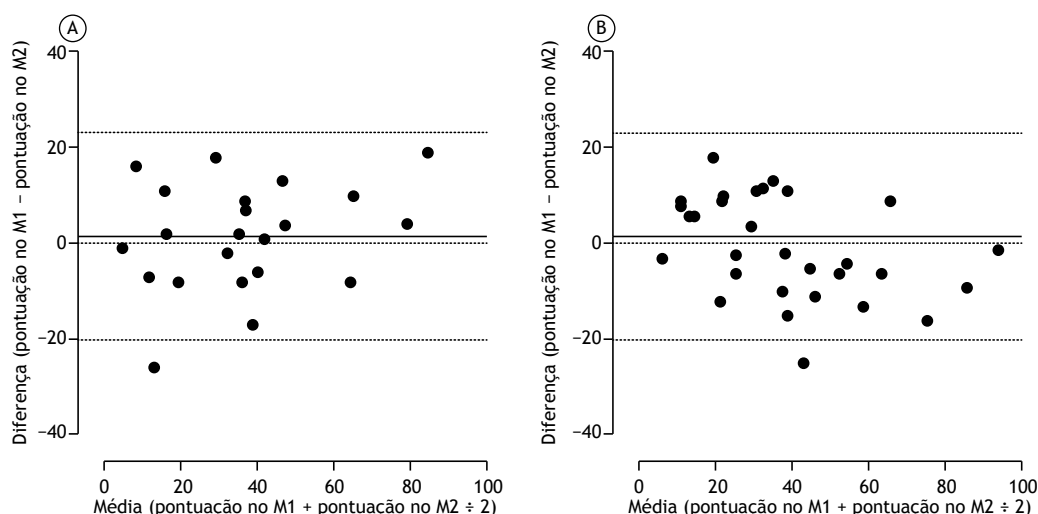


Figura 1. Disposições gráficas de Bland-Altman mostrando o grau de concordância entre duas aplicações diferentes do *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* [momento 1 (M1) e momento 2 (M2)]. Em A, concordância intra-avaliador. Em B, concordância interavaliadores.

A pontuação obtida no UCSD SOBQ apresentou correlação positiva moderada com a obtida na escala do MRC ($r = 0,56$, $p = 0,0019$) e correlação negativa significativa com diferentes domínios do SF-36 (capacidade funcional, dor corporal, estado geral de saúde e vitalidade), variando de $-0,40$ a $-0,74$ (Tabela 2). Além disso, o UCSD SOBQ correlacionou-se significativamente com a força muscular do quadríceps ajustada pelo peso corporal e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em metros ($r = -0,41$, $p = 0,03$; $r = -0,38$, $p = 0,03$, respectivamente). As correlações com as variáveis de função pulmonar foram todas não significativas ($-0,12 < r < 0,25$, $p > 0,05$ para todas).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que a versão em português do Brasil do UCSD SOBQ tem excelente consistência interna e é um instrumento confiável para avaliar a dispneia em pacientes com DPI. Além disso, a pontuação obtida no UCSD SOBQ correlacionou-se significativamente com os questionários usados como âncoras (a escala do MRC e o SF-36). O UCSD SOBQ também apresentou boa confiabilidade e concordância quando aplicado pelo mesmo avaliador e por avaliadores diferentes. Todas essas características fornecem uma boa base científica para o uso do UCSD SOBQ para avaliar a dispneia em pacientes com DPI.

Eakin et al.⁽¹⁵⁾ observaram excelente consistência interna quando inicialmente validaram o UCSD SOBQ. Da mesma forma, os valores do coeficiente alfa de Cronbach no presente estudo também apresentaram excelente consistência interna. É importante ressaltar que nem a confiabilidade intra-avaliador nem a confiabilidade interavaliadores foram investigadas em estudos anteriores de validação do UCSD SOBQ.^(15,16) Nossos resultados expandem o conhecimento atual sobre as propriedades métricas do UCSD SOBQ, confirmando a

Tabela 2. Correlação entre a pontuação obtida no *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* e a obtida na escala do *Medical Research Council* e no *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*.

Variável	r	p
Escala do MRC	0,56	0,0019
Domínios do SF-36		
Capacidade funcional	-0,74	< 0,0001
Função física	-0,29	0,11
Dor corporal	-0,48	0,007
Estado geral de saúde	-0,40	0,02
Vitalidade	-0,40	0,02
Função emocional	-0,26	0,16
Aspectos sociais	0,08	0,67
Saúde mental	-0,06	0,72

MRC: *Medical Research Council*; e SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*.

excelente confiabilidade do UCSD SOBQ em pacientes com DPI. Além disso, tanto a confiabilidade intra-avaliador como a interavaliadores no presente estudo foram excelentes. A diferença entre os três momentos de avaliação quanto à pontuação no UCSD SOBQ foi inferior a cinco pontos, que é a diferença mínima clinicamente importante para esse questionário.^(36,37) Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três momentos de avaliação ($p > 0,05$). Portanto, apenas uma avaliação é suficiente para identificar o impacto da dispneia nas atividades cotidianas. Esses achados demonstram que o UCSD SOBQ pode ser aplicado por avaliadores diferentes. Isso facilita sua aplicação em contextos clínicos como programas de reabilitação pulmonar.

O estudo de desenvolvimento do UCSD SOBQ⁽¹⁵⁾ mostrou uma correlação com a dispneia avaliada pela pontuação referente à percepção de falta de ar na escala modificada de Borg ($r = 0,45$) que é um pouco mais fraca do que a correlação com a pontuação

na escala do MRC observada no presente estudo ($r = 0,56$). Uma provável explicação para as diferenças entre os resultados supracitados é a ferramenta usada como âncora para medir a dispneia. A correlação com a pontuação na escala do MRC é possivelmente melhor porque a escala do MRC foi projetada para avaliar o grau de dispneia durante atividades cotidianas, ao passo que a escala de Borg foi elaborada para avaliar a dispneia aos esforços. Como a dispneia está fortemente relacionada à qualidade de vida em pacientes com doenças respiratórias, não é surpreendente que estudos anteriores tenham investigado associações entre esses dois desfechos.^(16,38) Curiosamente, há relatos de correlações semelhantes entre o UCSD SOBQ e a qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo SF-36 (isto é, $-0,70 < r < -0,78$).^(16,38) O SF-36 foi escolhido para o presente estudo por ter sido previamente traduzido para o português. O SF-36 tem sido amplamente usado em pacientes com DPI em virtude da falta de um questionário específico para essa população.⁽³⁹⁾

A dispneia é o principal sintoma da DPI e afeta significativamente o estado geral de saúde dos pacientes. Em outras doenças respiratórias, a dispneia tem um impacto negativo no desempenho das atividades físicas cotidianas.⁽⁴⁰⁾ Como o UCSD SOBQ é um instrumento que avalia o impacto da dispneia nas atividades físicas, também investigamos a correlação do UCSD SOBQ com outros desfechos clínicos. Os valores de correlação entre o UCSD SOBQ e a capacidade de exercício no presente estudo foram semelhantes aos observados no estudo de validação.^(15,16) Além disso, também observamos uma correlação significativa entre o UCSD SOBQ e a força muscular (força muscular do quadríceps) que não foi demonstrada em estudos anteriores.

Não foram observadas correlações significativas entre a pontuação obtida no UCSD SOBQ e a função pulmonar ($-0,12 < r < 0,25$, $p > 0,05$ para todas) no presente estudo. Swigris et al. investigaram associações entre a pontuação obtida no UCSD SOBQ e a função pulmonar e obtiveram resultados semelhantes em pacientes com FPI.⁽¹⁶⁾ Por outro lado, Eakin et al. avaliaram pacientes com diferentes doenças respiratórias (pacientes com DPOC, pacientes com fibrose cística e indivíduos submetidos a transplante de pulmão), que diferem das DPI no que tange ao comprometimento da função pulmonar.^(15,16) Embora o comprometimento da função pulmonar esteja associado à dispneia, essa correlação parece ser mais forte nas doenças obstrutivas.^(15,16) Contudo, a gravidade do comprometimento da função pulmonar não parece ser um fator decisivo para minimizar a dispneia nas DPI.⁽¹⁵⁾

O presente estudo tem algumas limitações. A baixa prevalência de pacientes com DPI e a natureza unicêntrica do estudo limitaram o recrutamento de participantes, resultando em uma amostra relativamente pequena. É importante notar que os resultados da análise de confiabilidade e validade estão de acordo com um estudo de validação anterior em pacientes com FPI.⁽¹⁶⁾ Portanto, é improvável que o tamanho e a composição da amostra no presente estudo tenham comprometido a confiabilidade dos resultados. Além disso, embora tenha sido elaborado para ser autoaplicável, o UCSD SOBQ foi aplicado por meio de entrevista no presente estudo. Trata-se de um critério a priori usado com cautela em nosso estudo porque prevíamos que haveria pacientes analfabetos, o que não é incomum no Brasil.⁽²⁸⁾ Finalmente, como a pontuação varia consideravelmente quando os questionários são autoaplicáveis ou aplicados por meio de entrevista, tentamos reduzir o viés por meio da padronização do método de aplicação.⁽²⁸⁾ Ainda é preciso conformar se o UCSD SOBQ autoaplicável também é válido e confiável em pacientes com DPI no Brasil.

Em suma, embora o presente estudo tenha sido realizado em uma amostra relativamente pequena, a versão em português do Brasil do UCSD SOBQ mostrou-se um instrumento válido e confiável para avaliar a dispneia relacionada às atividades cotidianas em pacientes com DPI. Além disso, nossos resultados demonstram que avaliadores diferentes podem aplicar o questionário, facilitando assim seu uso em contextos clínicos como programas de reabilitação pulmonar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

HS: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. LCM e CLZ: redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. WFA, AFLG e TG: coleta de dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. ALR: contribuição substancial para o desenho do estudo; coleta e interpretação dos dados. MR: revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. FP: análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. CAC: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação; autor responsável pelo artigo.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):40-54. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009113>
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary

- classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
3. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med*. 2014 Feb 13;2:4. <https://doi.org/10.1186/2213-0802-2-4>
 4. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):299-309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0841OC>
 5. Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E, Weycker D, du Bois RM, Collard HR. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):711-718. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1546OC>
 6. Mendes P, Wickerson L, Helm D, Janaudis-Ferreira T, Brooks D, Singer LG, et al. Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology*. 2015;20(6):953-959. <https://doi.org/10.1111/resp.12571>
 7. Atkins C, Baxter M, Jones A, Wilson A. Measuring sedentary behaviors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using wrist-worn accelerometers. *Clin Respir J*. 2018;12(2):746-753. <https://doi.org/10.1111/crj.12589>
 8. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest*. 2011;139(3):609-616. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0608>
 9. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(3):756-766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
 10. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Evaluation of activity limitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis grouped according to Medical Research Council dyspnea grade. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(5):950-955. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.01.016>
 11. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(8):1215-1221. <https://doi.org/10.1111/resp.12360>
 12. Lansing RW, Moosavi SH, Banzett RB. Measurement of dyspnea: word labeled visual analog scale vs. verbal ordinal scale. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;134(2):77-83. [https://doi.org/10.1016/S1569-9048\(02\)00211-2](https://doi.org/10.1016/S1569-9048(02)00211-2)
 13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
 14. Yorke J, Moosavi SH, Shuldharm C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax*. 2010;65(1):21-26. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.118521>
 15. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest*. 1998;113(3):619-624. <https://doi.org/10.1378/chest.113.3.619>
 16. Swigris JJ, Han M, Vij R, Noth I, Eisenstein EL, Anstrom KJ, et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2012;106(10):1447-1455. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.018>
 17. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(4):712-719. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000500023>
 18. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-735. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
 19. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
 20. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.0035005>
 21. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 22. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-563. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
 23. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
 24. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007;8(1):25. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-25>
 25. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
 26. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão IM, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36 questionnaire: A reliable and valid quality of life outcome measure [Article in Portuguese]. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-150.
 27. Mokkink LB, Prinsen CA, Bouter LM, Vet HC, Terwee CB. The Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(2):105-113. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0143>
 28. Moreira GL, Pitta F, Ramos D, Nascimento CS, Barzon D, Kovelis D, et al. Portuguese-language version of the Chronic Respiratory Questionnaire: a validity and reproducibility study. *J Bras Pneumol*. 2009;35(8):737-744. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000800004>
 29. McGraw KO, Wong SP. Forming Inferences about Some Intraclass Correlation Coefficients. *Psychol Methods*. 1996;1(1):30-46. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.1.30>
 30. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research [published correction appears in *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346]. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
 31. Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med*. 1998;26(4):217-238. <https://doi.org/10.2165/00007256-199826040-00002>
 32. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ*. 2011;2:53-55. <https://doi.org/10.5116/ijme.4dfb.8dfd>
 33. Giarvina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-151. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>
 34. Bennet SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, Embree JL, Browning S, Hou N, et al. Discriminant properties of commonly used quality of life measures in heart failure. *Qual Life Res*. 2002;11(4):349-359. <https://doi.org/10.1023/A:1015547713061>
 35. Calixtre LB, Fonseca CL, Gruninger BLDS, Kamonseki DH. Psychometric properties of the Brazilian version of the Bournemouth questionnaire for low back pain: validity and reliability. *Braz J Phys Ther*. 2021;25(1):70-77. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.02.003>
 36. Kupferberg DH, Kaplan RM, Slymen DJ, Ries AL. Minimal clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25(6):370-377. <https://doi.org/10.1097/00008483-200511000-00011>
 37. Ries AL, Make BJ, Lee SM, Krasna MJ, Bartels M, Crouch R, et al. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. *Chest*. 2005;128(6):3799-3809. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3799>
 38. Chung L, Chen H, Khanna D, Steen VD. Dyspnea assessment and pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis: utility of the University of California, San Diego, Shortness of Breath Questionnaire. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):454-463. <https://doi.org/10.1002/acr.21827>
 39. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimarães SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1627-1632. <https://doi.org/10.1378/chest.117.6.1627>
 40. Jolley CJ, Moxham J. A physiological model of patient-reported breathlessness during daily activities in COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):66-79. <https://doi.org/10.1183/09059180.00000809>



Tratamento baseado em atenção plena (*mindfulness*) para cessação do tabagismo: ensaio clínico controlado randomizado

Mariana Sponholz Araujo^{1,2}, Lucas Gabriel da Silva³,
Gabriel Monteiro Alves Pereira³, Nanci Ferreira Pinto⁴,
Fábio Marcelo Costa², Lucas Moreira², Daniella Porfírio Nunes²,
Mariane Gonçalves Martynychen Canan², Maria Helena Santos de Oliveira⁵

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
2. Departamento de Cardiopneumologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
4. Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
5. Departamento de Bioestatística, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR) Brasil.

Recebido: 25 junho 2021.

Aprovado: 9 setembro 2021.

Trabalho realizado no Departamento de Cardiopneumologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia de um *mindfulness treatment* (MT, tratamento baseado em atenção plena) para a cessação ou redução do tabagismo e compará-la à da terapia cognitivo-comportamental (TCC). **Métodos:** Ensaio clínico controlado randomizado realizado em um único centro, com 113 pacientes divididos em dois grupos: MT (n = 54) e TCC (n = 59). As intervenções consistiram em oito sessões de 90 min cada. O desfecho primário foi a cessação do tabagismo 16 semanas após o início do programa. Os desfechos secundários foram a redução da média de cigarros fumados/dia em 16 semanas após o início do programa, bem como a cessação do tabagismo e redução do número de cigarros fumados/dia na última sessão do programa. Os participantes deveriam comparecer a $\geq 50\%$ das sessões para que fossem incluídos na análise do desfecho primário. Foi também realizada uma análise por intenção de tratamento. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos quanto ao desfecho primário (30,4% no grupo MT vs. 31,6% no grupo TCC, p = 0,68) ou às taxas de abstinência imediata (47,8% no grupo MT vs. 36,8% no grupo TCC, p = 0,47). Ambos os tratamentos foram igualmente eficazes na redução do número de cigarros fumados/dia na última sessão do programa [redução de 93,33% (0-100%) no grupo MT e de 70% (33,3-100%) no grupo TCC, p = 0,92] e em 16 semanas após o início do programa [redução de 57,1% (0-100%) no grupo MT e de 70% (25-100%) no grupo TCC, p = 0,49]. **Conclusões:** A MT parece ser tão eficaz quanto a TCC para a cessação ou redução do tabagismo e pode ser uma opção para o tratamento do tabagismo no Brasil.

[Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC; número de identificação: RBR-3w2scz (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>)]

Descritores: Atenção plena; Abandono do hábito de fumar; Tabagismo; Psicoterapia de grupo; Meditação; Terapia cognitivo-comportamental.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo, com aproximadamente 8 milhões de mortes anuais.⁽¹⁾ No Brasil, 9,8% dos adultos são atualmente fumantes,⁽²⁾ e estima-se que 428 pessoas morrem todos os dias em virtude de doenças relacionadas ao tabagismo.⁽³⁾ Além disso, o tabagismo custa ao país 56,9 bilhões de reais em assistência à saúde e perda de produtividade.⁽³⁾ Embora a maioria dos fumantes afirme que deseja parar de fumar, apenas 1-5% são capazes de deixar de fumar por um longo tempo sem ajuda profissional.^(4,5)

A maioria dos tratamentos disponíveis atualmente no Brasil baseia-se na terapia cognitivo-comportamental (TCC), incluindo o tratamento para cessação do tabagismo utilizado no Sistema Único de Saúde. Farmacoterapias podem ser usadas em conjunto com a TCC, principalmente quando o grau de dependência de nicotina é alto. Embora essa estratégia tenha produzido resultados positivos em

curto prazo, as taxas de cessação tendem a diminuir significativamente em longo prazo.⁽⁶⁾

A atenção plena (*mindfulness*) é a habilidade de prestar atenção ao momento presente, intencionalmente e sem julgamentos.⁽⁷⁾ *Mindfulness treatments* (MT, tratamentos baseados em atenção plena) foram originalmente usados para combater transtornos de estresse e dor crônica.⁽⁸⁾ Posteriormente, foram usados com sucesso no tratamento de depressão, ansiedade,⁽⁹⁾ transtornos alimentares e vícios,⁽¹⁰⁾ e só recentemente foram adaptados para a cessação do tabagismo.⁽¹¹⁾

O MT voltado para a cessação do tabagismo usa técnicas de meditação para aumentar a consciência (*awareness*) de pensamentos, sentimentos e sensações, especialmente aqueles relacionados ao forte desejo de fumar (fissura). O objetivo é ensinar os participantes a sair do “piloto automático” que leva ao tabagismo e a lidar com o desejo de fumar até que ele não mais ocorra.

Endereço para correspondência:

Mariana Sponholz Araujo. Rua Marechal Deodoro, 51, Galeria Ritz, CEP 80020-310, Curitiba, PR, Brasil.
Tel.: 55 41 3233-1492. E-mail: mari_sponholz@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Diferentemente do que ocorre na TCC, o foco não está em evitar gatilhos, e não são usados substitutos.⁽¹¹⁾

A eficácia do MT para a cessação do tabagismo mostrou-se semelhante à da TCC ou até mesmo maior no que tange à manutenção da abstinência em longo prazo.⁽¹¹⁻¹³⁾ Além disso, demonstrou-se que o MT está relacionado com melhora do humor, redução do desejo de fumar e redução dos sintomas de abstinência.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Pelo que sabemos, nenhum estudo no Brasil avaliou MT para a cessação do tabagismo. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia de um MT para a redução ou cessação do tabagismo e compará-la à da TCC.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado aberto realizado entre maio de 2019 e janeiro de 2020 em um único centro, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba (PR). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. CAAE 02984118.8.0000.0096) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [ReBEC; número de identificação: RBR-3w2scz (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>)]. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base nos resultados de um estudo anterior.⁽¹¹⁾ Procuramos incluir um total de 120 participantes. Como ambas as intervenções exigiam participação ativa nas sessões, decidimos dividir os participantes em três grupos para cada intervenção, de forma a manter os grupos suficientemente pequenos (20 participantes por grupo). Os participantes foram recrutados por meio de anúncios na televisão, rádio, Internet e jornais, bem como pôsteres e folhetos oferecendo tratamento não farmacológico para a cessação do tabagismo.

Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: idade ≥ 18 anos; fumante com média de consumo de pelo menos 5 cigarros por dia e menos de 3 meses de abstinência no último ano; motivado(a) para deixar de fumar nos próximos 30 dias. Os critérios de exclusão foram os seguintes: dependência ativa de substâncias, inclusive dependência de álcool; esquizofrenia ou transtorno de pânico, diagnosticados em conformidade com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição⁽¹⁷⁾; analfabetismo; uso de medicamentos para a cessação do tabagismo, incluindo bupropiona, vareniclina e nicotina (independentemente da forma de administração).

Os participantes foram aleatoriamente divididos em intervenção (MT) e controle (TCC) após a estratificação baseada na idade ($\geq$ vs. < 40 anos), sexo, cigarros fumados/dia ($>$ vs. ≤ 20), escolaridade ($\geq$ ensino médio completo ou $<$ ensino médio completo) e pontuação no Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (TFDN) (≥ 6 vs. < 6).

Ambas as intervenções consistiram em sessões de 90 min cada, duas vezes por semana, durante quatro semanas. As sessões de MT basearam-se

em um protocolo usado em um estudo anterior.

⁽¹¹⁾ As sessões abordaram conceitos teóricos como aprendizagem associativa, “piloto automático” e a compreensão de pensamentos assim como o são (isto é, pensamentos, e não verdades absolutas). Foram usadas meditações guiadas comuns a diversos programas de atenção plena: *body scan*, meditação de compaixão ou bondade amorosa (*loving-kindness meditation*), meditação sentada e atenção plena nas atividades diárias. Também foi ensinada uma técnica para lidar com o desejo de fumar “conscientemente”: a técnica RAIN, do inglês *Recognize, Accept, Investigate, and Note what cravings feel like as they arise*, isto é, reconhecer, aceitar, investigar e notar como é o desejo de fumar quando surge. As sessões foram conduzidas por um instrutor de atenção plena formado pelo Centro Mente Aberta da Universidade Federal de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP), um pneumologista com experiência em cessação do tabagismo e um aluno do curso de graduação em medicina. A TCC baseou-se no programa de cessação do tabagismo do Sistema Único de Saúde,⁽¹⁸⁾ incluindo também exercícios da cartilha “Passos para uma Vida Livre do Tabaco”⁽¹⁹⁾ e do programa *Freedom from Smoking* da *American Lung Association*.⁽²⁰⁾ As sessões foram conduzidas por pneumologistas com experiência em TCC para a cessação do tabagismo e um aluno do curso de graduação em medicina.

Além das sessões presenciais em grupo, sugerimos aos participantes que praticassem em casa e fornecemos materiais extras, tais como panfletos, folhetos e gravações. Incentivamos a redução gradual do consumo de cigarros, e o dia da cessação foi agendado para a quarta sessão em ambos os grupos.

O desfecho primário foi a cessação do tabagismo 16 semanas após o início do programa. Os desfechos secundários foram a redução da média de cigarros fumados/dia em 16 semanas após o início do programa; cessação do tabagismo e redução da média de cigarros fumados/dia 4 semanas após o início do programa (após a última sessão, isto é, cessação imediata) e correlação entre as taxas de comparecimento e a porcentagem de redução da média de cigarros fumados/dia.

Os desfechos foram avaliados por meio de questionários padronizados administrados por entrevistadores que desconheciam a intervenção. A abstinência foi confirmada pela concentração de monóxido de carbono no ar expirado < 8 ppm.⁽²¹⁾

Apenas os participantes que compareceram a no mínimo 50% das sessões foram incluídos na análise primária dos desfechos, pois o processo de aprendizagem exigia uma frequência mínima. Foi realizada uma análise por intenção de tratamento, incluindo todos os participantes que compareceram pelo menos à primeira sessão, bem como uma análise na qual foram incluídos apenas aqueles que compareceram a 75% das sessões. Desistências ocorridas depois da randomização, porém antes da distribuição dos grupos, foram excluídas.

Participantes que perderam o seguimento foram considerados como não abstinentes. Como de praxe em ensaios que examinam a cessação do tabagismo, uma análise *last observation carried forward* foi realizada para quantificar o número de cigarros fumados/dia.⁽²²⁾ Além disso, a análise de perdas de seguimento foi realizada para avaliar as diferenças sistemáticas entre os participantes com dados completos e as perdas de seguimento.

Os dados são apresentados em forma de média $\pm$ dp para as variáveis cuja distribuição foi normal ou de mediana (IIQ) para aquelas cuja distribuição não foi normal. O teste t não pareado ou o teste U de Mann-Whitney foram usados para comparar as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado. O teste t pareado ou o teste de Wilcoxon foram usados para comparações referentes a um mesmo paciente. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para avaliar as associações entre as variáveis. As diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$. Os dados foram analisados com o programa R, versão 3.6.2 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). Gráficos e tabelas foram criados com o programa GraphPad Prism, versão 9.2 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

Duzentos voluntários foram avaliados para inclusão no estudo. Destes, 145 foram considerados elegíveis e foram aleatoriamente divididos em MT ($n = 73$) ou TCC ($n = 72$). Após a randomização, 28 participantes foram excluídos porque se retiraram do estudo antes da distribuição dos grupos; 2 participantes foram excluídos por causa de transtornos psiquiátricos graves não relatados durante a triagem (esquizofrenia e transtorno de pânico), e 2 foram excluídos porque estavam abstinentes no início do ensaio. No total, 113 participantes foram incluídos na análise por intenção de tratamento: 54 do grupo MT e 59 do grupo TCC (Figura 1).

Os grupos foram semelhantes em sexo, idade, escolaridade, número de cigarros fumados/dia e pontuação obtida no TFDN. No grupo MT, o número de tentativas anteriores de cessação foi maior: 59% (vs. 32% no grupo TCC) já haviam tentado deixar de fumar três ou mais vezes. A maioria dos participantes já havia feito tratamento para parar de fumar, e o uso prévio de vareniclina foi mais comum no grupo MT (Tabela 1).

Características basais como sexo, idade, número de cigarros fumados/dia e pontuação no TFDN permaneceram semelhantes quando avaliamos o subgrupo de participantes com taxas de comparecimento $\geq 50\%$. A maioria (64%) dos participantes era do sexo feminino, com média de idade de 51 ± 12 anos, fumava > 20 cigarros/dia e apresentava grau moderado de dependência de nicotina (pontuação no TFDN = 5,3). Houve diferença entre os grupos

quanto à escolaridade ($p = 0,037$): a proporção de participantes com ensino superior completo foi maior no grupo MT que no grupo TCC (65% vs. 34%; Tabela 2). Diferentemente do que foi observado na análise por intenção de tratamento, não houve diferenças entre os grupos quanto às tentativas anteriores de parar de fumar e ao uso prévio de farmacoterapia. No grupo MT, os participantes com taxas de comparecimento $< 50\%$ fumavam mais cigarros/dia antes do estudo ($17,8 \pm 9$ vs. $24,2 \pm 11,8$, $p = 0,03$) e apresentaram pontuação maior no TFDN ($6,4 \pm 2,4$ vs. $5 \pm 1,8$, $p > 0,001$).

Não houve diferenças significativas entre as perdas de seguimento e os participantes com dados completos quanto às características basais. Não houve diferença entre os grupos quanto ao desfecho primário (cessação do tabagismo em 16 semanas após o início do programa) e às taxas de cessação imediata (Figura 2).

Ambos os tratamentos foram eficazes ($p < 0,001$) na redução do número absoluto de cigarros fumados/dia no fim do tratamento (redução de 19 cigarros no grupo MT e de 15,5 cigarros no grupo TCC) e em 16 semanas após o início do programa (redução de 14 cigarros no grupo MT e de 10 cigarros no grupo TCC). Não houve diferença entre os grupos quanto a esse desfecho (Figura 3). A redução relativa do número de cigarros fumados/dia foi = 93,3% (0-100%) no grupo MT vs. 70% (33,3-100%) no grupo TCC no fim do tratamento ($p = 0,92$), e 57,1% (0-100%) no grupo MT vs. 70% (25-100%) no grupo TCC em 16 semanas após o início do programa ($p = 0,49$).

Na análise por intenção de tratamento, não houve diferenças entre os grupos quanto à abstinência em 16 semanas após o início do programa (12,9% no grupo MT vs. 20,3% no grupo TCC, $p = 0,29$) e no fim do tratamento (20,4% no grupo MT vs. 23,7% no grupo TCC, $p = 0,66$). No entanto, quando analisamos os participantes com taxas de comparecimento $\geq 50\%$, ambas as terapias foram mais eficazes.

Quando avaliamos os participantes que completaram 75% dos programas (13 participantes no grupo MT vs. 14 participantes no grupo TCC), as taxas de cessação foram maiores em ambos os grupos. A taxa de cessação foi = 69% no grupo MT vs. 43% no grupo TCC ($p = 0,32$) no fim do tratamento, e 38% no grupo MT vs. 43% no grupo TCC ($p = 0,85$) em 16 semanas após o início do programa.

Houve forte correlação entre o comparecimento às sessões e a redução da proporção de cigarros fumados/dia na última sessão do programa e em 16 semanas após o início do programa (Figura 4).

DISCUSSÃO

Pelo que sabemos, este é o primeiro ensaio clínico controlado randomizado a avaliar a eficácia de um MT em comparação com a TCC no Brasil. Este é também o primeiro estudo a adaptar um protocolo de MT para a cessação do tabagismo em nosso país. Os principais achados do estudo são os seguintes: 1. ausência de diferenças significativas entre os grupos quanto

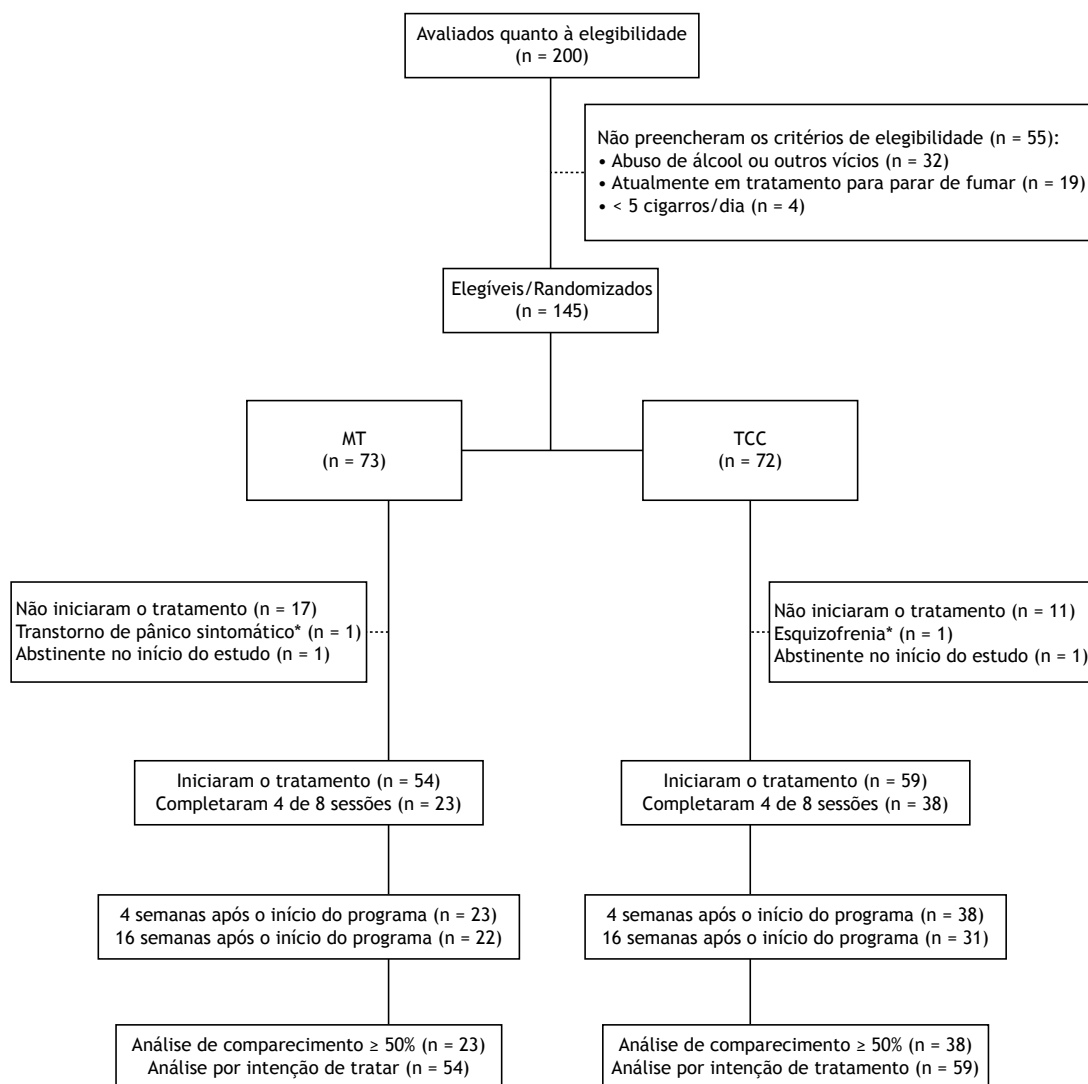


Figura 1. Fluxograma do processo de recrutamento, inclusão e acompanhamento dos pacientes. MT: *mindfulness treatment* (tratamento baseado em atenção plena); e TCC: terapia cognitivo-comportamental. *Não mencionada durante a triagem.

às taxas de abstinência ao término dos programas e em 16 semanas após o início dos programas; 2. ausência de diferenças significativas entre os grupos quanto à redução de cigarros fumados/dia ao término dos programas e em 16 semanas após o início do programa; 3. eficácia do tratamento comparável àquela relatada na literatura para ambos os tratamentos e os desfechos avaliados e 4. forte correlação entre as taxas de comparecimento às sessões e a redução de cigarros fumados/dia.

Taxas de abstinência em longo prazo de aproximadamente 16% foram alcançadas com o uso de TCC isoladamente (isto é, sem associação medicamentosa).⁽⁴⁾ No Brasil, faltam estudos com metodologia adequada que avaliem a TCC como tratamento independente para a cessação do tabagismo. Os estudos disponíveis ou são de pequeno porte, ou não são randomizados, ou são retrospectivos ou

carecem de verificação objetiva da abstinência. Não obstante, optamos por usar a TCC como intervenção de controle por vários motivos: 1) É o tratamento-padrão em nosso país; 2) Demonstrou eficácia em estudos epidemiológicos⁽²³⁾; 3) Possui materiais padronizados; 4) Os pneumologistas no Brasil são treinados para administrar a TCC e 5) Os componentes da TCC são bastante semelhantes aos do MT, embora os métodos propostos para alcançar a cessação sejam diferentes.

Em um estudo epidemiológico sobre programas de cessação do tabagismo baseados em TCC realizado em 2013 no estado do Paraná,⁽²³⁾ 54% dos participantes do estudo compareceram à quarta (e última) sessão de tratamento; destes, 41% afirmaram que estavam abstinentes (embora isso não tenha sido determinado objetivamente). Além disso, 61% também estavam recebendo tratamento farmacológico para parar de fumar.⁽²³⁾ No presente estudo, o grupo MT alcançou

Tabela 1. Características basais dos participantes, por tratamento.^a

Característica	Amostra geral (n = 113)	MT (n = 54)	TCC (n = 59)	p
Sexo				0,85
Feminino	69 (61,1)	32 (59,3)	37 (62,7)	
Masculino	44 (38,9)	22 (40,7)	22 (37,3)	
Idade	50,3(11,6)	50,7(12,2)	49,9 (11,3)	0,71
Cigarros/dia	20,8 (9,2)	21,5(11,1)	20,2(7,2)	0,47
Pontuação no TFDN	5,7 (2,2)	5,8 (2,3)	5,7 (2,1)	0,84
Terapias anteriores	58 (51,3)	28 (51,8)	29 (50,8)	0,91
TRN	39 (34,5)	24 (37)	15 (32,2)	0,58
Cloridrato de bupropiona	28 (24,7)	17 (24,1)	11 (25,4)	0,86
Vareniclina	7 (6,1)	6 (11,1)	1 (1,7)	0,038
TCC	5 (4,4)	4 (3,7)	1 (5,1)	0,72
Escolaridade				0,22
Ensino fundamental incompleto	7 (6,2)	4 (7,4)	3 (5,1)	
Ensino fundamental completo	5 (4,4)	2 (3,7)	3 (5,1)	
Ensino médio incompleto	10 (8,8)	7 (13)	3 (5,1)	
Ensino médio completo	26 (23)	9 (16,7)	17 (28,8)	
Ensino superior incompleto	16 (14,2)	5 (9,3)	11 (18,6)	
Ensino superior completo	49 (43,4)	27 (50)	22 (37,3)	
Tentativas anteriores de parar				0,04
Nenhuma	14 (12,4)	5 (9,3)	9 (15,3)	
1 ou 2	38 (33,6)	15 (27,8)	23 (39)	
3 ou 4	36 (31,9)	18 (33,3)	18 (30,5)	
5 ou mais	18 (15,9)	14 (25,9)	4 (6,8)	
Taxa de comparecimento	3,9 (2,5)	3,6 (2,6)	4,2 (2,3)	0,2

MT: *mindfulness treatment* (tratamento baseado em atenção plena); TCC: terapia cognitivo-comportamental; TFDN: Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina; e TRN: terapia de reposição de nicotina. ^aDados apresentados em forma de n (%).

uma taxa de abstinência de 20,4% ao término do programa na análise por intenção de tratamento e uma taxa de abstinência de 47,8% quando foram avaliados apenas os participantes com taxas de comparecimento $\geq 50\%$. Esses resultados são comparáveis aos da literatura e são semelhantes aos do grupo controle em nosso estudo.

No presente estudo, as taxas de cessação imediata foram = 47,8% no grupo MT e 36,8% no grupo TCC ($p = 0,25$), ao passo que, no estudo no qual nosso protocolo de MT foi baseado, as taxas de cessação imediata foram = 36% no grupo MT e 15% no grupo TCC ($p = 0,063$).⁽¹¹⁾ No tocante à abstinência em longo prazo, as taxas de cessação foram = 30,4% no grupo MT e 31,6% no grupo TCC ($p = 0,68$) no presente estudo, ao passo que, no estudo supracitado, elas foram = 31% no grupo MT e 6% no grupo TCC ($p = 0,012$).⁽¹¹⁾ Portanto, os resultados foram comparáveis nos dois grupos MT, porém o grupo TCC do presente estudo teve um desempenho melhor do que o do estudo supracitado.⁽¹¹⁾ Em um ensaio clínico maior, no qual TCC ou MT foram usados em associação a adesivos de nicotina, as taxas de cessação imediata foram = 42,1% no grupo MT e 39,1% no grupo TCC, e as taxas de cessação em longo prazo foram = 19,4% no grupo MT e 23,8% no grupo TCC.⁽¹²⁾ Como em nosso estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre as duas intervenções naquele estudo.⁽¹²⁾ No entanto,

o MT mostrou-se superior à TCC no que tange à recuperação após uma recaída,⁽¹²⁾ um desfecho que não foi avaliado no presente estudo.

A adesão aos programas teve impacto direto nos resultados. Isso foi corroborado por uma correlação positiva entre as taxas de comparecimento e a redução do número de cigarros fumados/dia, bem como pelas taxas de cessação mais elevadas nos participantes com taxas de comparecimento $\geq 50\%$ e 75%.

O principal ponto forte de nosso estudo é o fato de que fomos capazes de realizar um ensaio clínico controlado randomizado com uma amostra diversificada de fumantes, incluindo homens e mulheres de diferentes faixas etárias e graus de escolaridade. Outro ponto forte é o fato de que os grupos foram equiparados no que tange à duração das sessões e atividades domiciliares propostas. Além disso, a avaliação da abstinência por meio de um questionário padronizado aplicado por um entrevistador que desconhecia a intervenção e a realização de medições do monóxido de carbono no ar expirado tornou os desfechos mais confiáveis. Acreditamos também que a análise estatística baseada nas taxas de comparecimento permitiu uma compreensão melhor dos resultados.

Nosso estudo tem limitações que precisam ser mencionadas. O alto número de desistências reduziu o poder do estudo e não permitiu uma análise de

Tabela 2. Características basais dos participantes com taxas de comparecimento ≥ 50%, por tratamento.^a

Característica	Amostra geral (n = 61)	MT (n = 23)	TCC (n = 38)	p
Sexo				0,22
Feminino	39 (63,9)	12 (52,2)	27 (71,1)	
Masculino	22 (36,1)	11 (47,8)	11 (28,9)	
Idade	50,7 (12,3)	53,7 (13)	48,9 (11,6)	0,15
Cigarros/dia	19,5 (7,9)	17,8 (9)	20,5 (7,2)	0,23
Pontuação no TFDN	5,3 (2)	5 (1,8)	5,6 (2,1)	0,24
Terapias anteriores	37 (60,6)	13 (56,5)	24 (63,2)	0,61
TRN	23 (37,7)	10 (43,5)	13 (34,2)	0,77
Cloridrato de bupropiona	18 (29,5)	6 (26,1)	12 (31,6)	0,76
Vareniclina	6 (9,8)	5 (21,7)	1 (2,6)	0,06
TCC	4 (6,5)	1 (4,3)	3 (7,9)	0,95
Escolaridade				0,037
Ensino fundamental incompleto	4 (6,6)	1 (4,3)	3 (7,9)	
Ensino fundamental completo	1 (1,6)	0 (0)	1 (2,6)	
Ensino médio incompleto	4 (6,6)	3 (13)	1 (2,6)	
Ensino médio completo	14 (22,9)	2 (8,7)	12 (31,6)	
Ensino superior incompleto	10 (16,4)	2 (8,7)	8 (21,1)	
Ensino superior completo	28 (45,9)	15 (65,2)	13 (34,2)	
Tentativas anteriores de parar				0,1
Nenhuma	8 (13,1)	2 (8,7)	6 (15,8)	
1 ou 2	21 (34,4)	5 (21,7)	16 (42,1)	
3 ou 4	23 (37,7)	11 (47,8)	12 (31,6)	
5 ou mais	7 (11,4)	5 (21,7)	2 (5,3)	
Taxa de comparecimento	5,7 (1,7)	6,2 (1,7)	5,4 (1,7)	0,07

MT: *mindfulness treatment* (tratamento baseado em atenção plena); TCC: terapia cognitivo-comportamental; TFDN: Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina; e TRN: terapia de reposição de nicotina. ^aDados apresentados em forma de n (%).

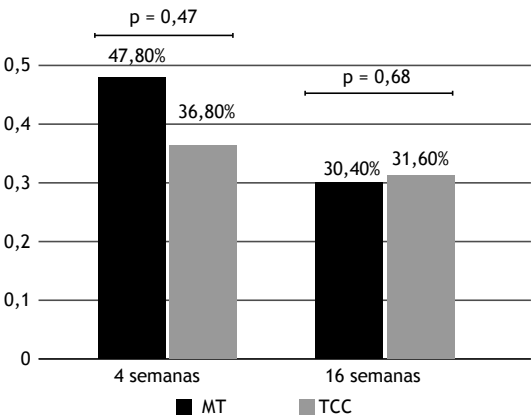


Figura 2. Taxas de abstinência por tratamento 4 semanas após o início do programa e em 16 semanas após o início do programa (subgrupo de pacientes com taxas de comparecimento ≥ 50%). MT: *mindfulness treatment* (tratamento baseado em atenção plena); e TCC: terapia cognitivo-comportamental.

subgrupos minuciosa. A saída de participantes do estudo antes da alocação das intervenções foi maior no grupo MT, o que significa que o número de participantes no grupo MT foi menor desde o início. Essa diferença acentuou-se quando foram avaliados os subgrupos com frequência mínima de 50%. Isso pode ser

parcialmente explicado pelo fato de que o número de indivíduos com múltiplas tentativas de cessação, uso prévio de medicamentos antitabagismo ou ambos foi maior no grupo MT, diferença essa que desapareceu no subgrupo com taxas de comparecimento ≥ 50%. Outra hipótese é a de que o MT pode ser mais fácil de aplicar em indivíduos com maior escolaridade, pois o conhecimento a respeito da meditação é mais difundido nessa população.⁽²⁴⁾ Em nosso estudo, os grupos exibiam escolaridade semelhante na análise por intenção de tratamento. No entanto, o grupo MT apresentou maior prevalência de indivíduos com maior escolaridade quando analisamos o subgrupo de pacientes com frequência ≥ 50%. Além disso, houve mais desistências entre os indivíduos do grupo MT que fumavam mais e apresentaram pontuação maior no TFDN, situações nas quais geralmente se recomenda associação de tratamento medicamentoso.⁽²⁵⁾

As taxas de dados faltantes em virtude da perda de seguimento em longo prazo foram maiores no grupo TCC que no grupo MT (18% vs. 4%). Como a recidiva é comum nesse cenário, acreditamos que a análise *last observation carried forward* possa ter subestimado o número de cigarros consumidos por alguns desses participantes, favorecendo, portanto, o grupo TCC.

Outra possível limitação é que os instrutores de MT tinham pouca experiência com a terapia aplicada.

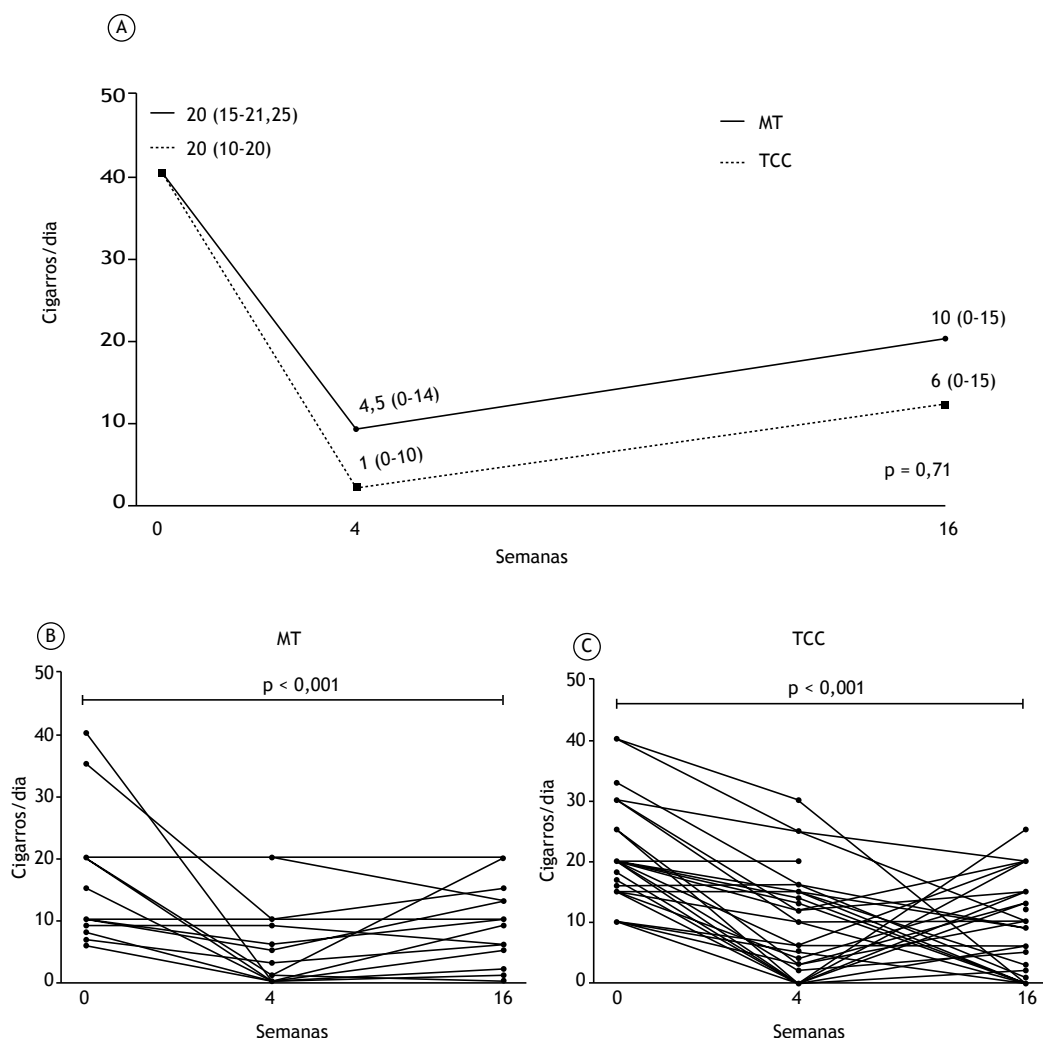


Figura 3. Redução do tabagismo ao término do *mindfulness treatment* (MT, tratamento baseado em atenção plena) ou da terapia cognitivo-comportamental (TCC). Em A, mediana do número de cigarros fumados/dia nos grupos MT e TCC 4 semanas após o início do programa e em 16 semanas após o início do programa. Em B, variação do número de cigarros fumados/dia por cada participante do grupo MT (n = 23). Em C, variação do número de cigarros fumados/dia por cada participante do grupo TCC (n = 38).

Embora contássemos com um instrutor habilitado em atenção plena e um pneumologista com experiência em cessação do tabagismo, esta foi nossa primeira experiência com a implantação de um protocolo baseado em atenção plena para a cessação do tabagismo. É possível que profissionais com mais experiência e sessões de manutenção tivessem alcançado resultados ainda melhores.

Por fim, os resultados do presente estudo indicam que o MT é tão eficaz quanto a TCC para a cessação ou redução do tabagismo. Se considerarmos que a dependência de nicotina é uma doença muito difícil de tratar que afeta milhões de pessoas de diferentes contextos socioeconômicos, educacionais e culturais, podemos entender o quão importante é ter diferentes opções de tratamento. Como o MT usa uma estratégia significativamente diferente da TCC, ele pode se tornar uma alternativa interessante, especialmente

em indivíduos que ainda não conseguiram deixar de fumar com o tratamento-padrão.

Estudos multicêntricos com amostras maiores são necessários para compreender completamente o potencial do MT para a cessação do tabagismo. Esses estudos também serão importantes para a identificação dos subgrupos de pacientes que provavelmente se beneficiarão com essa intervenção e para a investigação do uso de MT em conjunto com farmacoterapia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer aos participantes deste ensaio. Gostaríamos também de agradecer a Giovanna Lemes Leão, Isabela De Bortoli, Rafaela Portioli Tümmmler e Rebecca Saray Marchesini Stival seu papel na avaliação dos desfechos deste estudo. Finalmente, gostaríamos de expressar nossa gratidão a Judson Brewer por ter gentilmente compartilhado

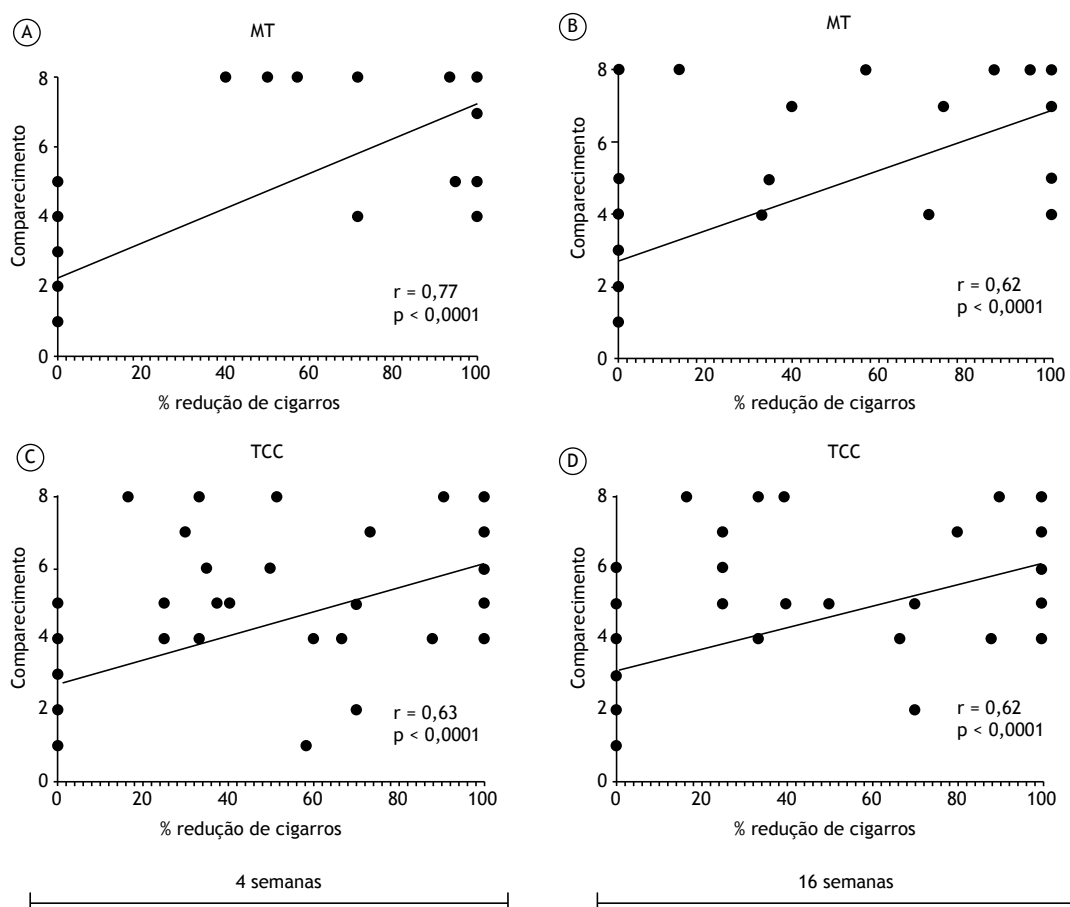


Figura 4. Correlação entre o comparecimento ao programa de cessação de tabagismo e a porcentagem de redução do número de cigarros fumados/dia 4 semanas após o início do programa (em A e C) e em 16 semanas após o início do programa (em B e D) no grupo *mindfulness treatment* (MT, tratamento baseado em atenção plena) e no grupo terapia cognitivo-comportamental (TCC).

conosco seu *Mindfulness Training Manual for Smoking Cessation* (Manual de Treinamento de Atenção Plena para Cessação do Tabagismo).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MSA, LGS e GMAP: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e da versão final; aprovação da versão final. NFP: concepção e planejamento do

estudo; redação e revisão das versões preliminares e da versão final; aprovação da versão final. FMC, LM, DN e MC: planejamento do estudo; revisão da versão final; aprovação da versão final. MH: interpretação das evidências; revisão da versão final; aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2021 [updated 2021 Jul 26; cited 2021 Jun 26]. Tobacco. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Brasil: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL BRASIL 2019, Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. [monograph on the Internet]. Brasília: o Ministério; 2020 [cited 2021 Jun 26]. Available from: <http://www.crn1.org.br/wp-content/uploads/2020/04/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf?x53725>
- Pinto, M, Bardach, A, Palacios, A, Biz, A, Alcaraz, A, Rodriguez, B, et al. Burden of smoking in Brazil and potential benefit of increasing taxes on cigarettes for the economy and for reducing morbidity and mortality. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8):e00129118. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00129118>
- Fiore MC. US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. *Respir Care*. 2000;45(10):1200-1262. PMID: 11054899
- Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004;99(1):29-38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x>
- Carlson LE, Taenzer P, Koopmans J, Bultz BD. Eight-year follow-up of a community-based large group behavioral smoking cessation intervention. *Addict Behav*. 2000;25(5):725-741. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(00\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(00)00081-2)

7. Terzi AM, Matos DP, Rodrigues ML, Demarzo M. Mindfulness in Education and Paulo Freire: a reflective approach. *Interface (Botucatu)*. 2020; 24:e200015. <https://doi.org/10.1590/interface.200015>
8. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*. 1985;8(2):163-190. <https://doi.org/10.1007/BF00845519>
9. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(2):169-183. <https://doi.org/10.1037/a0018555>
10. Warren JM, Smith N, Ashwell M. A structured literature review on the role of mindfulness, mindful eating and intuitive eating in changing eating behaviours: effectiveness and associated potential mechanisms. *Nutr Res Rev*. 2017;30(2):272-283. <https://doi.org/10.1017/S0954422417000154>
11. Brewer JA, Mallik S, Babuscio TA, Nich C, Johnson HE, Deleone CM, et al. Mindfulness training for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011;119(1-2):72-80. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.05.027>
12. Vidrine JI, Spears CA, Heppner WL, Reitzel LR, Marcus MT, Cinciripini PM, et al. Efficacy of mindfulness-based addiction treatment (MBAT) for smoking cessation and lapse recovery: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84(9):824-838. <https://doi.org/10.1037/ccp0000117>
13. Oikonomou MT, Arvanitis M, Sokolove RL. Mindfulness training for smoking cessation: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Health Psychol*. 2017;22(14):1841-1850. <https://doi.org/10.1177/1359105316637667>
14. Copley M, Ussher M, Charitou E. Acute effects of a guided relaxation routine (body scan) on tobacco withdrawal symptoms and cravings in abstinent smokers. *Addiction*. 2007;102(6):989-993. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01832.x>
15. Leventhal AM, Zvolensky MJ. Anxiety, depression, and cigarette smoking: a transdiagnostic vulnerability framework to understanding emotion-smoking comorbidity. *Psychol Bull*. 2015;141(1):176-212. <https://doi.org/10.1037/bul0000003>
16. Sancho M, De Gracia M, Rodríguez RC, Mallorquí-Bagué N, Sánchez-González J, Trujols J, et al. Mindfulness-Based Interventions for the Treatment of Substance and Behavioral Addictions: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2018;9:95. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00095>
17. American Psychiatric Association. DSM-IV: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. 4th ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2002.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Deixando de Fumar sem Mistérios - Manual do Coordenador, 2nd ed. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/deixando-de-fumar-sem-misterio-manual-do-coordenador>
19. Nunes DP. Desenvolvimento de uma intervenção para cessação do uso de derivados do tabaco durante internamento por acidente vascular cerebral agudo. [dissertation]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2020.
20. American Lung Association. Freedom From Smoking [homepage on the Internet]. Chicago, IL: American Lung Association; c2021 [cited 2021 Jun 26]. Resources - Information and Tools for Your Quit Journey. Available from: <https://freedomfromsmoking.org/resources/>
21. Gariti P, Alterman AI, Ehrman R, Mulvaney FD, O'Brien CP. Detecting smoking following smoking cessation treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2002;65(2):191-196. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(01\)00162-4](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(01)00162-4)
22. Hedeker D, Mermelstein RJ, Demirtas H. Analysis of binary outcomes with missing data: missing = smoking, last observation carried forward, and a little multiple imputation. *Addiction*. 2007;102(10):1564-1573. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01946.x>
23. Reichert J. Seção 1, Contexto Atual. In: Reichert J. 35 anos de história da luta contra o tabagismo no Paraná. Curitiba: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná; 2015. p.118.
24. Macinko J, Upchurch DM. Factors Associated with the Use of Meditation, U.S. Adults 2017. *J Altern Complement Med*. 2019;25(9):920-927. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0206>
25. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001. Capítulo 1, Bases teóricas para as recomendações dos métodos de cessação de fumar. Rio de Janeiro: INCA; 2001. p. 16.



Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021

Regina Maria de Carvalho-Pinto¹^{ib}, José Eduardo Delfini Cançado²^{ib},
Marcia Margaret Menezes Pizzichini³^{ib}, Jussara Fiterman⁴^{ib},
Adalberto Sperb Rubin^{5,6}^{ib}, Alcindo Cerci Neto^{7,8}^{ib}, Álvaro Augusto Cruz^{9,10}^{ib},
Ana Luisa Godoy Fernandes¹¹^{ib}, Ana Maria Silva Araujo¹²^{ib},
Daniela Cavalet Blanco¹³^{ib}, Gediel Cordeiro Junior^{14,15}^{ib},
Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano¹¹^{ib}, Marcelo Fouad Rabahi¹⁶^{ib},
Marcelo Bezerra de Menezes¹⁷^{ib}, Maria Alenita de Oliveira¹⁸^{ib},
Marina Andrade Lima¹⁹^{ib}, Paulo Márcio Pitrez²⁰^{ib}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
4. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
7. Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
8. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR – Londrina (PR) Brasil.
9. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
10. Fundação ProAR, Salvador (BA) Brasil.
11. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
12. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – IDT/UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
13. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.
14. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
15. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.
16. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) Brasil.
17. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
18. Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa (PB) Brasil.
19. Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
20. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 6 julho 2021.

Aprovado: 5 agosto 2021.

RESUMO

Os avanços no entendimento de que a asma grave é uma doença complexa e heterogênea, e os progressos que ocorreram no conhecimento de sua fisiopatologia, com a identificação de diferentes fenótipos e endotipos, permitiram novas abordagens para seu diagnóstico e caracterização, bem como resultaram em mudanças consideráveis em seu manejo farmacológico. Nesse contexto, se estabelece a definição de asma grave, diferenciando-a da asma de difícil controle. As presentes recomendações abordam esse tópico e revisam os avanços referentes a fenotipagem, uso de biomarcadores e novos tratamentos para asma grave. Ênfase é dada para tópicos voltados para a seleção personalizada do paciente e do imunobiológico, bem como para a importância da avaliação da resposta ao tratamento. Estas recomendações se aplicam a adultos e crianças com asma grave e destinam-se a médicos envolvidos no tratamento da doença. Um painel de 17 pneumologistas brasileiros foi convidado a revisar as evidências recentes referentes ao diagnóstico e manejo da asma grave, adaptadas à realidade brasileira. A cada um dos especialistas coube revisar um tópico ou questão relevante em relação ao tema. Em uma segunda fase, quatro especialistas discutiram e estruturaram os textos elaborados, e, na última fase, todos revisaram e aprovaram o presente manuscrito e suas recomendações.

Descritores: Asma/terapia; Asma/tratamento farmacológico; Asma/prevenção & controle; Anticorpos monoclonais humanizados.

INTRODUÇÃO

Avanços no entendimento da fisiopatologia e heterogeneidade da asma grave não apenas permitiram a descoberta de novas abordagens para o diagnóstico e a caracterização da doença, mas também resultaram no desenvolvimento de drogas eficazes para a obtenção do controle dessa enfermidade. Estamos vivendo uma época particularmente promissora para o manejo da asma grave, uma forma incomum de apresentação da doença, mas com grande impacto no sistema de saúde, bem como na qualidade de vida dos pacientes.

O crescente conhecimento sobre os mecanismos celulares, moleculares e genéticos que participam dos distintos aspectos envolvidos na fisiopatologia da asma tem avançado na caracterização de fenótipos e endotipos e, subsequentemente, no manejo personalizado desses pacientes.⁽¹⁾

Devido à heterogeneidade e complexidade da asma grave, a identificação de casos requer seguimento por especialistas, preferencialmente em um centro de referência. A abordagem e o acompanhamento devem ser sistematizados visando confirmar o diagnóstico, buscar evidências de adesão ao tratamento, assegurar o uso correto dos inaladores, investigar e controlar comorbidades e otimizar o tratamento farmacológico e medidas complementares não farmacológicas.⁽²⁻⁴⁾

Estimativas de prevalência e custo da doença publicadas anteriormente adotaram definições antigas⁽⁵⁾ superestimando a prevalência da asma grave. Um estudo

Endereço para correspondência:

Regina Maria de Carvalho-Pinto. Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5191. E-mail: regina.carvalho@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

realizado na Holanda em 2015,⁽⁶⁾ utilizando a definição da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS),⁽³⁾ estimou que 3,7% dos asmáticos tinham asma grave. A análise de um banco de dados realizada em 2018 no Reino Unido estimou a proporção de indivíduos com asma grave eosinofílica não controlada em < 1% na população geral de asma.⁽⁷⁾

Pacientes com asma grave têm maior morbimortalidade,⁽⁸⁾ apresentam maior número de comorbidades que tendem a ser mais graves⁽⁹⁾ e são responsáveis pela maior utilização de recursos em saúde por asma.⁽¹⁰⁾ Já foi demonstrado que o custo da asma grave é muito alto para as famílias e para o Sistema Único de Saúde.⁽¹¹⁾ Uma intervenção em um centro de referência para asma no Brasil, com dispensação gratuita de medicações, foi efetiva em melhorar o controle da doença e, ao mesmo tempo, reduzir seus custos.⁽¹²⁾ Estudo realizado com informações de banco de dados do sistema de saúde suplementar brasileiro, entre 2010 e 2015, mostrou que cada hospitalização por asma representa, em média, um gasto de US\$ 8.655,00.⁽¹³⁾ Logo, o custo de não intervir oferecendo acesso a especialistas experientes e/ou a centros de referência e alternativas de tratamento personalizado dirigido para o fenótipo do paciente pode ser muito alto.

As presentes recomendações aplicam-se a adultos, adolescentes e crianças com idade ≥ 6 anos, portadores de asma grave, sendo especialmente destinadas a médicos envolvidos com o manejo dessa forma de apresentação da doença. Nesse contexto, 17 pneumologistas brasileiros vinculados a centros de referência para asma grave foram convidados a revisar o conhecimento atual sobre a doença e elaborar as presentes recomendações, adaptadas à realidade brasileira. A seleção dos temas foi feita por um painel de especialistas que elencou tópicos e perguntas relativos aos avanços mais significativos relacionados ao conceito, fenotipagem, biomarcadores e novos tratamentos da asma grave. A cada especialista coube, fundamentando-se nas atuais e mais relevantes evidências e em diretrizes internacionalmente aceitas, revisar ou responder a um tópico ou pergunta dessas recomendações. Seguiram-se duas fases de harmonização. Na primeira, 4 especialistas discutiram e estruturaram os textos encaminhados pelos demais. Na segunda, todos os especialistas revisaram e discutiram as presentes recomendações até atingir um consenso.

DEFINIÇÃO DE ASMA GRAVE

Asma grave é um subgrupo da asma de difícil controle (ADC). A ADC é aquela que, a despeito de se encontrar nas etapas IV e V do tratamento,^(2,14) permanece não controlada ou que necessita desse tratamento devido à presença concomitante de um ou mais fatores que podem interferir no controle da doença. A dificuldade em se atingir e manter o controle decorre de fatores potencialmente modificáveis ou controláveis.

O presente documento define como portador de asma grave o paciente com asma confirmada por

método objetivo, com boa adesão ao tratamento, e que, a despeito de serem eliminados ou minimizados fatores associados à falta de controle da doença, necessita utilizar corticoide inalatório (CI) em dose alta (budesonida ≥ 1.600 μg ou equivalente) associado a uma segunda droga de controle — *long-acting β_2 -agonists* (LABA, β_2 agonistas de longa duração), *long-acting muscarinic antagonists* (LAMA, antagonistas muscarínicos de longa duração) e/ou antileucotrienos — ou corticoide oral (CO) $\geq 50\%$ dos dias no ano anterior para manter o controle da doença, ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada devido a sua gravidade intrínseca.⁽³⁾

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DA ADC E ASMA GRAVE EM ADULTOS

Confirmação do diagnóstico de asma

A investigação de ADC e asma grave inicia-se pela confirmação objetiva do diagnóstico, pois, considerando sua complexidade, muitas vezes ocorrem erros de diagnóstico que resultam em manejo inadequado.⁽¹⁵⁾ A asma é caracterizada por sintomas compatíveis, limitação variável ao fluxo aéreo e hiper-responsividade das vias aéreas.⁽¹⁴⁾ O distúrbio ventilatório obstrutivo é demonstrado na espirometria pela presença da relação VEF_1/CVF menor que o limite inferior do previsto. A reversibilidade dessa limitação pode ser avaliada pela resposta aguda (10-15 min) do VEF_1 à inalação de broncodilatador de curta ação (salbutamol, 200-400 μg). Considera-se como variação broncodilatadora significativa o aumento do VEF_1 em $\geq 12\%$ e ≥ 200 mL em relação ao valor basal⁽¹⁶⁾ ou $\geq 7\%$ e ≥ 200 mL sobre o valor de referência.⁽¹⁷⁾ A reversibilidade pode ser também verificada comparando a função pulmonar basal e após 4 semanas de tratamento com corticoide ou entre visitas em períodos de estabilidade clínica.^(18,19) Adicionalmente, a variabilidade diária do PFE > 20% também pode contribuir para a confirmação do diagnóstico da asma.⁽⁴⁾

Cabe salientar que as variações de resposta ao broncodilatador podem também ser verificadas pelo aumento da CVF, considerando-se significativo um aumento ≥ 350 mL.⁽¹⁷⁾ Esse achado é mais frequentemente observado na presença de obstrução grave como consequência de hiperinsuflação e/ou aprisionamento aéreo.⁽²⁰⁾

A ausência de variação de resposta ao broncodilatador na espirometria não exclui o diagnóstico, especialmente no asmático grave, o qual pode apresentar remodelamento das vias aéreas, maior obstrução ao fluxo aéreo e menor VEF_1 .⁽²¹⁾ Nesses casos, não havendo história de critério espirométrico, outras estratégias diagnósticas podem ser utilizadas. A espirometria pode ser repetida com a suspensão prévia dos broncodilatadores por tempo adequado (*washout*)⁽²²⁾ durante a ocorrência de sintomas ou ainda após um curso de corticoide sistêmico mostrando variação > 10% no VEF_1 .⁽²³⁾

Outro recurso diagnóstico é o teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina.⁽²⁴⁾ O tratamento com corticoide reduz a hiper-responsividade brônquica (HRB); por isso, o TBP negativo em pacientes tratados não exclui o diagnóstico de asma.^(24,25) Adicionalmente, se o resultado do TBP for negativo, pode ser indicado, com cautela e durante estabilidade clínica, uma redução gradual e sob monitoramento do tratamento por 2-4 semanas, seguida de nova avaliação funcional.

A função pulmonar dos asmáticos graves pode ainda ser avaliada através dos volumes pulmonares medidos por pletismografia,^(3,4) a qual acrescenta parâmetros que expressam obstrução, como hiperinsuflação e aprisionamento aéreo. Pode também ser útil para determinar reversibilidade ao demonstrar, por exemplo, reduções significativas do VR e da resistência específica das vias aéreas medidas após a administração do broncodilatador.⁽²⁶⁾

Embora as alterações de pequenas vias aéreas possam estar presentes em asmáticos, independentemente da gravidade, essas ocorrem mais frequentemente em pacientes mais graves.⁽²⁷⁾ A combinação de dois ou mais testes (oscilometria de impulso, *washout* de nitrogênio, pletismografia e espirometria) contribuem para a identificação da disfunção de pequenas vias aéreas. A redução do $FEF_{25-75\%}$ e da CVF foram os parâmetros fisiológicos utilizados que melhor refletiram as anormalidades desse compartimento das vias aéreas de pequeno e médio calibre.⁽²⁷⁾ Na asma grave, a disfunção de pequenas vias aéreas deve ser adequadamente avaliada, já que pode ser responsável pela maior dificuldade de obtenção do controle.

Na investigação da asma grave, a TCAR é recomendada⁽⁴⁾ para o diagnóstico diferencial e para a investigação de comorbidades respiratórias. Adicionalmente, a TCAR pode auxiliar a caracterização do comprometimento de pequenas vias aéreas, aprisionamento aéreo, estreitamento de vias aéreas, espessamento de paredes brônquicas e presença de tampões mucosos, os quais estão relacionados com maior gravidade da asma.⁽²⁸⁾ A TCAR dinâmica, incluindo a região cervical, também avalia a disfunção de pregas vocais e o colapso excessivo de via aérea central (traqueobroncomalácia e/ou colapso dinâmico de via aérea).⁽²⁹⁾

Avaliação da adesão ao tratamento e da técnica inalatória

A adesão ao tratamento é um conceito relacionado ao grau de educação, crenças do paciente e acesso à medicação e ao sistema de saúde.⁽³⁰⁾ A falta de adesão ao tratamento de manutenção não depende da gravidade da asma.⁽³¹⁾ Em pacientes com ADC, a taxa de adesão à medicação inalatória de manutenção é de aproximadamente 50%,^(32,33) mesmo em centros especializados em asma grave.⁽³⁴⁾ Avaliar a adesão ao tratamento na prática clínica é desafiador, uma vez que os instrumentos atualmente disponíveis ainda necessitam aperfeiçoamento.⁽³⁵⁾

Menos da metade dos asmáticos graves apresentam uma taxa de adesão à associação CI + LABA superior a 80%, antes e depois do início do tratamento com imunobiológicos.⁽³⁶⁻³⁹⁾ Além disso, é importante manter reavaliações permanentes da adesão ao tratamento de manutenção,^(36,40) visto que a resposta aos imunobiológicos é melhor nos pacientes com boa adesão ao uso de CI.^(40,41)

A técnica inalatória é tão importante quanto à adesão aos medicamentos, sendo uma das principais causas da falta de controle da doença.⁽³⁴⁾ A avaliação sistematizada de todas as etapas da técnica inalatória é fundamental, já que algumas dessas são mais associadas à falta de controle da asma.⁽⁴²⁾

O manejo dos dispositivos inalatórios requer treinamento continuado. Erros na técnica inalatória são frequentes mesmo em asmáticos graves apesar das intervenções educacionais.⁽⁴³⁾ Em asmáticos moderados a graves, nos quais foram avaliadas a adesão e a técnica inalatória simultânea e objetivamente, 27% dos pacientes obtiveram controle após a melhora do emprego da técnica inalatória.⁽⁴³⁾

Investigação de exposições que podem piorar o controle da asma

A dificuldade em se obter e manter o controle adequado da asma pode estar relacionada a exposições, como inalação de alérgenos, irritantes, poluição ambiental, tabagismo, agentes ocupacionais e/ou drogas. Essas exposições devem ser abordadas em todos os asmáticos, especialmente nos pacientes com ADC por serem causas de falta de controle.⁽⁴⁾

Exposição domiciliar

Ácaros e antígenos de gato, cachorro, barata, roedores e fungos são os principais alérgenos urbanos e domiciliares associados à dificuldade de controle da asma.^(44,45) Apesar da escassez de estudos de base populacional sobre a prevalência de atopia no Brasil, evidências sugerem que a sensibilização a aeroalérgenos varia de acordo com a região e o tipo de estudo.^(46,47)

Os estudos da eficácia de medidas de prevenção de exposição à poeira doméstica no controle da asma^(48,49) ainda são controversos. Não há consenso na utilidade dessas medidas, mesmo entre diferentes diretrizes internacionais segundo um estudo realizado em 2020.⁽⁴⁹⁾

Exposição ambiental

Existe uma associação entre poluição atmosférica e exacerbação de asma.^(50,51) Os poluentes atmosféricos associados com a piora do controle da asma incluem material particulado fino ($PM_{2,5}$), ozônio, dióxido de nitrogênio e monóxido de carbono. Em 2015, o ozônio e o $PM_{2,5}$, respectivamente, foram responsáveis por 8-20% e 4-9% de todas as visitas à emergência por asma no mundo.⁽⁵²⁾ Atenção especial deve ser dada à exposição ao $PM_{2,5}$ pela queima de biomassa por estar associada ao aumento de visitas à emergência e hospitalizações por asma.⁽⁵³⁾ Um estudo nacional mostrou um aumento

de 50% de admissões hospitalares por asma durante o período da queima da cana-de-açúcar.⁽⁵⁴⁾

Exposição ao tabagismo

O tabagismo ativo e passivo está associado a uma maior frequência de exacerbações, hospitalizações e comprometimento da função pulmonar, sendo sua cessação ou redução um fator independente e modificável para o controle da asma.⁽⁵⁵⁾ Portanto, é importante a avaliação do status tabágico a cada consulta visando a eliminação dessa exposição.

Asmáticos que utilizam drogas ilícitas têm maior chance de requerer cuidados intensivos ou ter exacerbações mais graves, principalmente quando associadas à baixa adesão ao tratamento de controle.⁽⁵⁶⁾

Exposição relacionada ao trabalho

As exposições no ambiente de trabalho têm importantes implicações clínicas na asma grave. A asma relacionada ao trabalho (ART) pode ser ocupacional (AO) ou aquela agravada ou exacerbada pelo trabalho (AA/ET).

A AO é definida pela presença de sintomas de asma e de obstrução reversível ao fluxo aéreo e/ou HRB decorrentes de condições atribuíveis ao ambiente ocupacional e não a estímulos encontrados fora do ambiente de trabalho. Pode ser causada por sensibilizantes e irritantes.^(57,58) A AA/ET é a condição na qual a asma preexistente se manifesta ou piora após o ingresso do indivíduo em um determinado trabalho.⁽⁵⁹⁾

A inalação de vapores, gases, poeira ou fumaças são os principais desencadeantes de AO e AA/ET.⁽⁶⁰⁾ Exposições no ambiente de trabalho, particularmente nas profissões de padeiros, lavradores, metalúrgicos, marceneiros e indivíduos expostos ao látex, têm maior risco ocupacional e devem ser cuidadosamente investigadas e excluídas como causa de falta de controle da asma.⁽⁶¹⁾

As estimativas de incidência e prevalência da AO e AA/ET variam de acordo com a população estudada e ambiente de exposição. Uma análise de 9 estudos estimou a incidência de AO em 16%.⁽⁶⁰⁾ Entretanto, as informações sobre o impacto da exposição ocupacional na asma grave são escassas e limitadas.⁽⁶²⁾

Em uma coorte europeia de AO (N = 997), a prevalência de asma grave foi de 16,2%. A gravidade da asma correlacionou-se com a persistência da exposição ao agente, duração da asma, nível educacional, presença de asma de início precoce e produção de escarro.⁽⁶²⁾

Asmáticos graves com suspeita de falta de controle por exposição no ambiente de trabalho devem seguir um fluxograma de investigação⁽⁶³⁾ para confirmar o diagnóstico. Confirmado o diagnóstico, esses pacientes devem ser afastados da exposição.⁽⁶³⁾

Identificação e manejo das comorbidades

Identificar e tratar comorbidades que possam afetar o controle faz parte da abordagem multidisciplinar da ADC e da asma grave, uma vez que essas estão

frequentemente associadas a piores desfechos.^(64,65) Essas comorbidades, em sua maioria, são tratáveis. O seu manejo adequado pode reduzir a dose e quantidade de medicamentos de manutenção, contribuindo para a melhora do controle e da qualidade de vida e para a redução das exacerbações da asma.

A prevalência de comorbidades na asma grave é elevada (de 51% a 95%).^(66,67) Em um estudo no Brasil, todos os asmáticos graves relataram pelo menos uma comorbidade, sendo que aproximadamente 70% referiram ter pelo menos três. As mais comuns foram rinite, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e hipertensão arterial sistêmica.⁽⁶⁸⁾

Comorbidades de vias aéreas superiores

Rinite alérgica e rinossinusite crônica com ou sem polipose nasal

A prevalência de rinite alérgica em asmáticos é de 80%,⁽⁶⁹⁾ sendo que a prevalência dessa, associada à asma grave, varia de 72% a 96,5% no Brasil.^(68,70) O diagnóstico é realizado pela história clínica, questionário de sintomas nasais, teste cutâneo e/ou de IgE específica positivos para aeroalérgenos. Quase metade dos pacientes com asma grave apresenta rinossinusite crônica com ou sem polipose nasal.^(71,72) O diagnóstico baseia-se na história clínica, questionário de sintomas nasais, TC de seios da face e nasofibrosopia.

Estudos demonstram que o manejo adequado tanto da rinite alérgica quanto da rinossinusite com ou sem polipose nasal tem impacto positivo no controle da asma.⁽⁷³⁻⁷⁵⁾

Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) em adultos é mais prevalente nos pacientes com asma grave e é um fator de risco independente para pior controle da asma,⁽⁷⁶⁾ estando associada a exacerbações mais graves⁽⁷⁷⁾ e ao declínio acelerado da função pulmonar.⁽⁷⁸⁾

O diagnóstico baseia-se na combinação de sintomas noturnos e diurnos e alterações na polissonografia. Em asmáticos com AOS moderada a grave, observou-se melhora do controle da asma, qualidade de vida e função pulmonar após o início do uso de CPAP.⁽⁷⁹⁾

Discinesia de cordas vocais

A discinesia de cordas vocais (DCV) é definida por adução anormal das cordas vocais, com consequente obstrução ao fluxo aéreo. Sua prevalência na ADC é de até 32%.⁽⁸⁰⁾ Os sintomas mais frequentes são dispneia inspiratória, sibilância e/ou estridor em região cervical, disфония e rouquidão.⁽⁸¹⁾ Os principais fatores desencadeantes são estresse emocional, irritantes das vias aéreas, alterações abruptas de temperatura, infecções e exercício físico.

O diagnóstico é confirmado por laringoscopia (padrão ouro),^(82,83) que deve ser realizada no momento da crise, demonstrando movimento anormal das pregas vocais durante a inspiração. A alça inspiratória achatada,

observada na curva fluxo-volume da espirometria, sugere a possibilidade de diagnóstico de DCV.⁽⁸⁴⁾ A TC dinâmica cervical,⁽²⁹⁾ questionários^(85,86) e laringoscopia durante o exercício podem auxiliar na identificação dos casos.⁽⁸⁷⁾

Não há tratamento específico. As alternativas consistem em fonoterapia (treinamento respiratório e terapia da voz), psicoterapia e resolução de fatores desencadeantes.⁽⁷²⁾

Outras comorbidades

Disfunção respiratória

A fisiopatologia da disfunção respiratória é pouco conhecida⁽⁷²⁾ e, devido a seus sintomas, pode ser confundida com asma. Coexiste com ADC e é subdiagnosticada.⁽⁸⁸⁾ Com base no questionário de Nijmegen,⁽⁸⁹⁾ a prevalência de disfunção respiratória em ADC varia de 30% a 64%.^(80,90)

A disfunção respiratória envolve padrões respiratórios anormais,⁽⁹¹⁾ descritos e classificados por alguns autores,^(92,93) sendo o padrão desordenado da respiração o seu principal componente. As formas mais conhecidas de disfunção respiratória são a síndrome de hiperventilação e a hiperventilação idiopática.⁽⁹⁴⁾

Asmáticos com disfunção respiratória apresentam aumento de visitas à emergência e de consultas não agendadas, limitação de atividades e comprometimento da saúde física e mental.^(95,96) A disfunção respiratória pode estar associada a outras comorbidades, é comumente descrita em pacientes com distúrbios de ansiedade, como síndrome do pânico,⁽⁹⁷⁾ e com DCV^(83,98) e está associada de forma independente com um maior comprometimento da qualidade de vida e pior controle da asma.⁽⁸⁰⁾

Há poucos estudos sobre o tratamento da disfunção respiratória.⁽⁹⁴⁾ Na ADC o uso de exercícios respiratórios melhorou o escore do questionário de Nijmegen e o controle da asma e reduziu a frequência de exacerbações.⁽⁹⁹⁾

Ansiedade e depressão

Pacientes com asma grave têm maior predisposição a apresentar sintomas de ansiedade e depressão quando comparados a asmáticos com doença menos grave.⁽¹⁰⁰⁾ Embora já tenha sido demonstrada uma prevalência de sintomas de ansiedade e de depressão em 38% e 25% dos asmáticos graves, respectivamente,⁽¹⁰¹⁾ essas comorbidades têm sido negligenciadas nas avaliações de ADC e asma grave.⁽⁶⁴⁾ Sintomas de ansiedade e de depressão são associados à dificuldade de controle da asma,⁽¹⁰²⁾ aumento pela procura dos serviços de saúde,⁽¹⁰³⁾ episódios de asma quase fatal e aumento da mortalidade.⁽¹⁰⁴⁾ É possível que esses desfechos desfavoráveis estejam relacionados à falta de adesão à medicação prescrita, irregularidade no seguimento médico e manejo não adequado da asma.⁽¹⁰⁵⁾

Um estudo de vida real⁽¹⁰⁶⁾ mostrou boa correlação de questionários de avaliação de controle da asma

e de qualidade de vida com escalas de ansiedade e depressão. Por essa razão, é importante realizar uma triagem adicional para sintomas de ansiedade e depressão em asmáticos não controlados e com baixa qualidade de vida⁽¹⁰⁶⁾ e considerar encaminhá-los para acompanhamento em serviços especializados.

DRGE

A DRGE é uma comorbidade frequente em asmáticos graves.^(68,107-109) O diagnóstico é baseado na combinação de sintomas clínicos, alterações observadas na endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica de 24 h, associada ou não à manometria e impedanciopHmetria esofágica. O tratamento clínico da DRGE associada à ADC está indicado em pacientes com sintomas digestivos e inclui medidas comportamentais, tratamento farmacológico e, eventualmente, cirúrgico.⁽¹¹⁰⁾

Obesidade

Evidências de estudos transversais sugerem que indivíduos obesos apresentam risco aumentado para asma.^(111,112) Asmáticos obesos têm asma mais grave, com pior controle da doença, pior qualidade de vida, maior número de visitas à emergência e de hospitalizações.⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾ Esse comprometimento pode ser explicado por vários fatores, tais como o tipo de inflamação, comorbidades associadas à obesidade (AOS e DRGE), além de fatores da mecânica ventilatória.

Há evidências de que a obesidade aumenta a quantidade de mediadores pró-inflamatórios da asma, os quais estão associados à gordura visceral e podem levar ao aumento da HRB e do broncoespasmo.^(116,117) Estudos transversais também sugerem que asmáticos obesos têm inflamação das vias aéreas com predomínio neutrofílico.^(117,118) Esse padrão inflamatório ocorre mais em mulheres asmáticas obesas, constituindo o fenótipo asma/obesidade.⁽⁷¹⁾

A redução de peso deve ser incluída no plano terapêutico dos asmáticos graves obesos.^(119,120) A perda de peso pode melhorar o controle da asma, a função pulmonar (CVF) e pode também reduzir a necessidade de medicação, sem alteração de marcadores inflamatórios e de reatividade brônquica.^(120,121) Asmáticos obesos submetidos a dieta e atividade física que apresentaram perda de 5-10% do peso alcançaram melhor controle da asma e melhora na qualidade de vida.⁽¹²²⁾ O manejo de asmáticos obesos através da cirurgia bariátrica também resulta em melhora do controle da asma, da qualidade de vida e da função pulmonar.^(4,123-125)

A Figura 1 apresenta um fluxograma contendo as principais etapas da abordagem da ADC em adultos.

Biomarcadores

Os biomarcadores podem auxiliar na identificação dos diferentes fenótipos e endotipos, bem como predizer a resposta ao tratamento da asma grave.⁽¹²⁶⁾ IgE, eosinófilos no escarro induzido (EosEI) e no sangue periférico (EoS) e fração exalada de óxido nítrico (FeNO) são os biomarcadores mais utilizados como indicadores de inflamação tipo 2 (T2) alta.⁽¹²⁷⁾

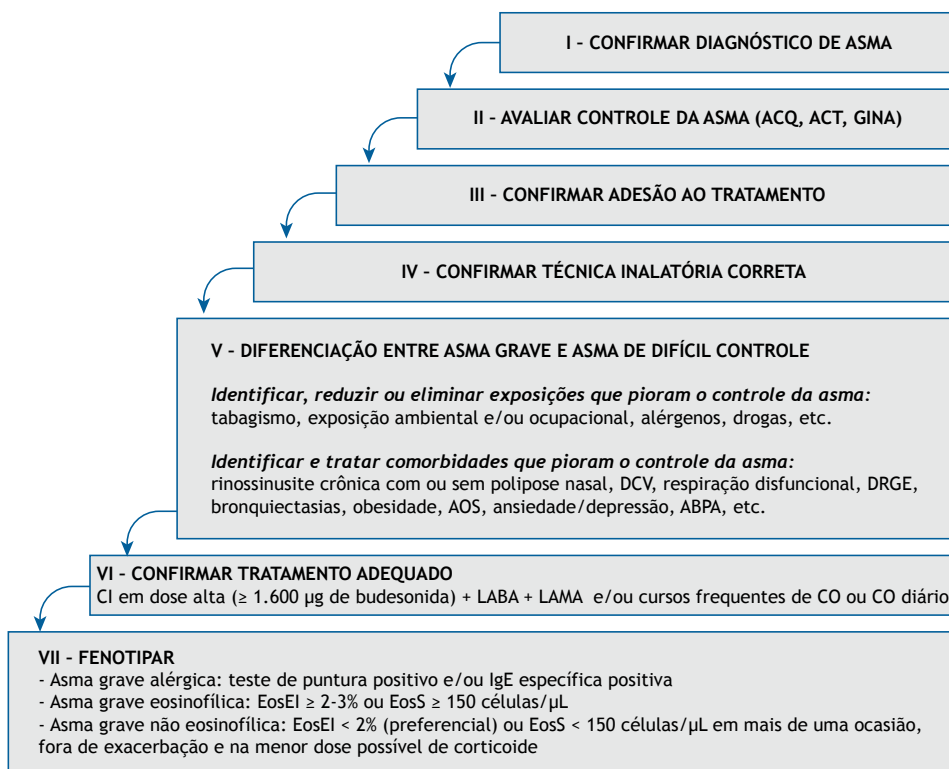


Figura 1. Fluxograma de diagnóstico e fenotipagem da asma grave. ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; DCV: disfunção de cordas vocais; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; AOS: apneia obstrutiva do sono; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; CI: corticoide inalatório; LABA: *long-acting β_2 -agonist broncodilatador* (β_2 -agonista de longa duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); CO: corticoide oral; EosEI: eosinófilos no escarro induzido; EoS: eosinófilos no sangue periférico; FeNO: fração exalada de óxido nítrico.

IgE

A IgE tem papel importante na patogênese da asma alérgica. A exposição de um indivíduo a um alérgeno exógeno desencadeia a ativação da cascata inflamatória com produção de diversas interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), além da ativação de diferentes células. As IL-4 e IL-13 estimulam os linfócitos B a produzirem IgE.⁽¹²⁸⁾

O fenótipo alérgico é confirmado por história clínica associada a teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (teste cutâneo por puntura) positivo e/ou IgE sérica específica positiva para pelo menos um aeroalérgeno. Os valores de IgE podem sofrer interferência da idade, e sua elevação pode estar associada a condições não atópicas.⁽¹²⁹⁾ O diagnóstico do fenótipo alérgico não depende do valor da IgE sérica total, embora esse valor seja utilizado para o cálculo da dose de tratamento com anti-IgE na asma grave.

EosEI e EoS

O escarro induzido (EI) é um método não invasivo que permite a quantificação do padrão de células inflamatórias nas vias aéreas,^(130,131) possibilitando a identificação de diferentes fenótipos, embora o ponto de corte para caracterizar inflamação eosinofílica T2 alta na asma possa variar ($\geq 2\%$ ou $\geq 3\%$) entre os estudos.^(4,132)

Um estudo utilizando o registro de asma grave na Bélgica⁽¹³²⁾ mostrou que 55% e 21% dos pacientes apresentavam fenótipo eosinofílico e não eosinofílico, respectivamente. No Brasil, existem variações na prevalência dos fenótipos inflamatórios da asma grave; em uma coorte predominando o fenótipo eosinofílico⁽⁷⁰⁾ e, em outra, o não eosinofílico.⁽¹³³⁾

O aumento do percentual de EosEI (≥ 2 ou $\geq 3\%$) é um preditor de resposta a CI e CO,⁽¹³⁴⁾ de falta de controle da doença e de maior risco de exacerbações.⁽¹³⁵⁾ A utilização de uma abordagem terapêutica para manter os EosEI abaixo de 3%, comparada com o manejo usual, reduziu o risco de exacerbações.⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾

Dificuldades para implementar o uso do EI na prática clínica resultaram na procura por outros marcadores que pudessem substituí-lo.⁽¹³¹⁾ Nesse cenário, foi proposta a contagem de EoS, pois é mais simples, amplamente disponível e de menor custo. Embora a contagem de EoS se correlacione parcialmente com a de EosEI,⁽¹³⁹⁾ a presença de eosinofilia no sangue está também associada a maior gravidade e risco aumentado de exacerbação da asma.⁽¹⁴⁰⁾ Também há evidências de que a contagem elevada de EoS está associada a melhor resposta ao tratamento com CI.⁽¹⁴¹⁾

É necessário cautela ao interpretar a contagem de EoS, uma vez que eosinofilia sanguínea pode ser

causada por diferentes morbidades,⁽¹⁴²⁾ sofrer variação ao longo do tempo⁽¹⁴³⁾ e estar reduzida pelo uso de corticoides, especialmente os CO.⁽¹⁴⁴⁾ No Brasil, um estudo controlado em indivíduos não asmáticos mostrou que os principais fatores associados com o aumento de EosS foram atopia, rinite alérgica e tabagismo.⁽¹⁴⁵⁾ Portanto, a contagem de EosS deve ser interpretada no contexto das condições médicas e dos fatores que podem influenciar seus níveis.

Em asmáticos graves, a GINA sugere como ponto de corte de EosS ≥ 150 células/ μ L para a caracterização de inflamação T2 alta. Considerando a variabilidade de EosS, recomenda-se que a contagem dessas células seja realizada no mínimo em três ocasiões e sob a menor dose possível de CO.⁽⁴⁾

FeNO

A FeNO é uma medida não invasiva que pode ser utilizada para avaliar a inflamação das vias aéreas. Seu valor elevado pode ser considerado um marcador de inflamação eosinofílica.⁽¹⁴⁾ A elevação da FeNO e EosS frequentemente é observada de forma concomitante, embora esses biomarcadores representem diferentes aspectos da inflamação T2 alta.⁽¹⁴⁶⁾ O aumento do valor da FeNO correlaciona-se com maior comprometimento da função pulmonar⁽¹⁴⁷⁾ e exacerbações mais graves.^(148,149)

Há diferenças entre os pontos de corte da FeNO propostos na literatura. Algumas diretrizes consideram, em adultos, um valor da FeNO < 25 ppb como normal e > 50 ppb como elevado, sendo que valores entre 25-50 ppb devem ser interpretados em associação ao contexto clínico no momento da avaliação.^(147,150,151) A GINA, entretanto, considera um valor ≥ 20 ppb para caracterizar inflamação T2 alta.⁽¹⁴⁾

Além da ampla variabilidade observada nos pontos de corte, outro aspecto importante é o de que o valor da FeNO pode aumentar ou diminuir frente a diversos fatores como, por exemplo, o uso de CI e/ou CO ou a falta de adesão ao tratamento.⁽¹⁵²⁾

FENOTIPAGEM

A natureza heterogênea e complexa da asma grave, com processos fisiopatológicos díspares, sinaliza diferentes fenótipos, cuja identificação pode representar uma oportunidade de terapia-alvo bem sucedida.⁽¹⁾ O termo fenótipo refere-se às características observáveis de um organismo, resultantes da interação de seu genótipo com o ambiente.

A fenotipagem baseada na celularidade da resposta inflamatória resultou no reconhecimento de dois fenótipos principais de asma, ou seja, asma eosinofílica e asma não eosinofílica. O padrão inflamatório da asma não eosinofílica pode ser neutrofílico ou paucigranulocítico.⁽¹⁵³⁾ O fenótipo eosinofílico é o mais comum, sendo encontrado na maioria dos asmáticos virgens de tratamento (70%)^(154,155) e em metade daqueles em tratamento com corticoides.^(132,156)

A asma grave ainda pode ser caracterizada de acordo com o fenótipo molecular (endotipo), o qual se relaciona à identificação de uma via fisiopatológica específica, responsável pelo fenótipo. Para que um endotipo tenha utilidade clínica esse deve ser caracterizado pelas seguintes características: mecanismo molecular plausível; estabilidade longitudinal; correlação com desfechos clínicos relevantes; associação a um biomarcador que caracterize essa via fisiopatológica e que possa ser mensurado na prática; e resposta à terapêutica-alvo.⁽¹⁾

O endotipo mais bem caracterizado é o perfil inflamatório T2 alto, resultante da interação das imunidades adaptativa e inata.⁽¹⁵⁷⁾ Esse endotipo foi inicialmente denominado Th2 alto em função do reconhecimento do papel fundamental dos linfócitos Th2 na resposta inflamatória adaptativa da asma, com produção de IL-4, IL-5 e IL-13 (Figura 2). Entretanto, essa terminologia evoluiu para T2 alto após a identificação de que a imunidade inata, por meio de *group 2 innate lymphoid cells* (ILC2, células linfoides inatas do grupo 2), também desempenha importante papel nessa via inflamatória, produzindo grandes quantidades de IL-5 e IL-13.^(158,159)

A resposta inflamatória T2 alta é mediada não apenas por linfócitos Th2 e ILC2, mas também por linfócitos B produtores de IgE, eosinófilos, mastócitos e basófilos.^(128,158) A predominância da via inata ou da via adaptativa na resposta inflamatória da asma varia com o fenótipo alérgico e não alérgico.⁽¹⁶⁰⁾

A IL-4 é fundamental para a maturação de linfócitos *naïve* para linfócitos Th2 e para a mudança de linfócitos B em produtores de IgE. A IgE se liga a receptores de alta afinidade existentes nos basófilos e mastócitos, promovendo sua desgranulação com liberação de diversos mediadores pró-inflamatórios.⁽¹⁶¹⁾ A IL-5 é responsável pelo recrutamento, maturação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos, os quais secretam diversas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.⁽¹²⁸⁾ A IL-13 promove fibrose e remodelamento da musculatura lisa e, em conjunto com a IL-4, regula a produção de IgE e induz a hiperplasia das células caliciformes com aumento da produção de muco. Mastócitos produzem prostaglandina D2, que se liga ao seu receptor em linfócitos Th2, levando à liberação de IL-5 e IL-9, que aumentam a produção de muco.^(128,160,162) A IL-4 e IL-13 também induzem a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular e, dessa forma, promovem a transmigração dos eosinófilos da corrente sanguínea para o tecido das vias aéreas, resultando em acúmulo na mucosa brônquica.⁽¹⁶³⁾

Adicionalmente, o dano do epitélio das vias aéreas, interface dos ambientes externo e interno, leva ao aumento da expressão e liberação de IL-33, IL-25 e *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP, linfopoietina do estroma tímico), que estimulam ILC2 a produzirem IL-4 e IL-13 (Figura 2). As citocinas epiteliais, também denominadas de alarminas, desempenham importante papel mediador da resposta inflamatória frente a diferentes estímulos externos

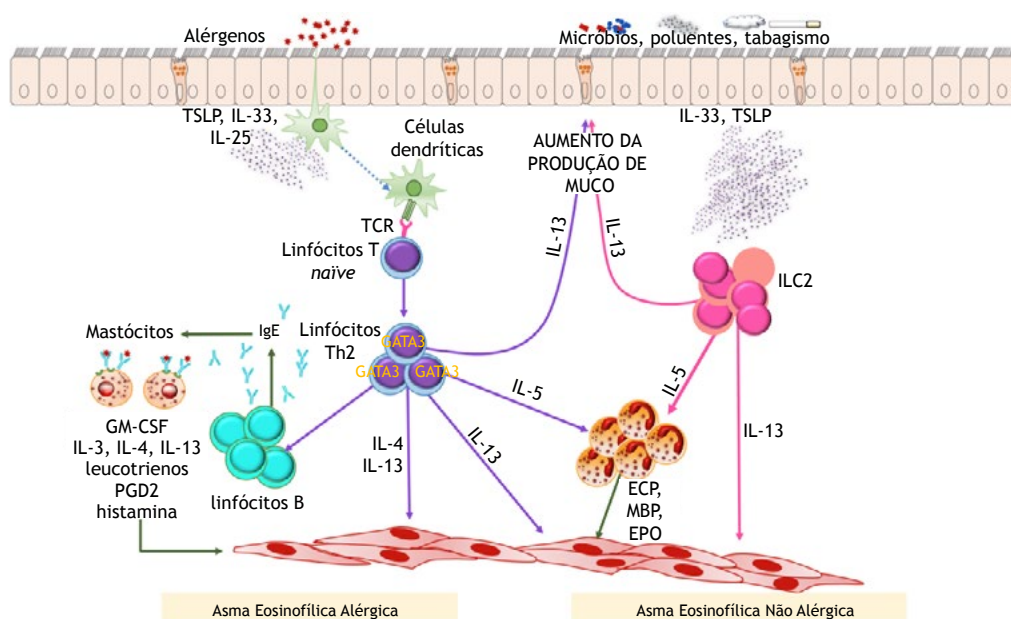


Figura 2. Mecanismos inflamatórios da asma de fenótipo T2 alto. A figura representa esquematicamente as principais células e citocinas envolvidas na resposta inflamatória adaptativa e inata do fenótipo T2 alto na asma grave. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a inalação de alérgenos (imunidade adaptativa) ou de fumaças, bactérias e vírus (imunidade inata) inicia e perpetua a cascata inflamatória T2 alto. TSLP: *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP, linfopoietina do estroma tímico); TCR: *T-cell receptor* (receptor de células T); MHC2: *major histocompatibility complex class 2* (complexo principal de histocompatibilidade classe 2); GATA3: fator de transcrição codificado pelo gene GATA3; ILC2: *group 2 innate lymphoid cells* (células linfóides inatas do grupo 2); PGD2: prostaglandina D2; ECP: *eosinophil cationic protein* (proteína eosinofílica catiônica); MBP: *major basic protein* (proteína básica principal); e EPO: *eosinophil peroxidase* (peroxidase eosinofílica).

(alérgenos, vírus, bactérias, fumaça e poluentes, entre outros).^(128,158,160,164,165) Paralelamente, ocorre reparo inadequado do dano epitelial resultando em remodelamento das vias aéreas. O remodelamento, por sua vez, leva ao aumento de mediadores pró-inflamatórios, resultando em mais inflamação e dano epitelial (Figura 2).⁽¹⁵⁷⁾

O endotipo T2 alto é caracterizado por elevada expressão de IL-4, IL-5 e IL-13, eosinofilia em vias aéreas e sangue, disfunção do epitélio das vias aéreas e produção de IgE no fenótipo alérgico.^(1,158) Isso resulta em HRB, obstrução ao fluxo aéreo e exacerbações. O endotipo T2 alto é caracterizado pelo aumento de biomarcadores como EosEI, EosS e FeNO.⁽¹⁵⁷⁾ Esse endotipo corresponde a 50-75% dos casos de asma grave.^(166,167)

Já o endotipo T2 baixo, ainda não completamente definido, é caracterizado pela ausência de resposta inflamatória T2 alta. Sua fisiopatologia está apenas parcialmente compreendida e possivelmente está associada à ativação das imunidades inata e adquirida. O endotipo T2 baixo inclui a asma neutrofílica e a paucigranulocítica.⁽¹⁶⁸⁾ Nesses indivíduos, a interação gene e gatilhos externos pode resultar na produção de alarminas (IL-33 e TSLP), que estimulam linfócitos Th17 a produzirem IL-6, IL-8 e IL-17, as quais desempenham um papel importante na atração e estimulação de neutrófilos. Adicionalmente, pode ocorrer a ativação

de linfócitos Th1 que, através da produção de TNF- α e INF- γ , também estimulam a inflamação neutrofílica.⁽¹⁵³⁾

Asma grave eosinofílica alérgica

Pacientes com asma eosinofílica alérgica são atópicos, com obstrução variável ao fluxo aéreo e resposta broncodilatadora. Também apresentam boa resposta a CI e inflamação eosinofílica associada a aumento da IgE sérica total e/ou aumento da FeNO (≥ 20 ppb).^(1,153) Na forma grave da asma, apresentam exacerbações frequentes, e a resposta a CI em dose alta, com ou sem uso de CO, nem sempre é satisfatória, podendo a reversibilidade ao fluxo aéreo ser incompleta.

Esse fenótipo deve ser confirmado por documentação objetiva de atopia (teste cutâneo por punção e/ou IgE específica no sangue periférico), do aumento do percentual de EosEI ($\geq 2-3\%$) e/ou EosS (≥ 150 células/ μL).⁽⁴⁾

Do ponto de vista fisiopatológico, o processo inflamatório das vias aéreas na asma alérgica T2 alta inicia-se pela exposição repetida do epitélio a alérgenos inalados, o que, em pessoas geneticamente suscetíveis, desencadeia a resposta inflamatória predominantemente mediada por linfócitos Th2, linfócitos B produtores de IgE, eosinófilos, mastócitos e basófilos.⁽¹²⁸⁾ Nessa via inflamatória, células dendríticas apresentam antígenos inalatórios a linfócitos T *naïve* os quais, por sua vez, transformam-se em linfócitos Th2 e passam a produzir IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 estimula a mudança de

linfócitos B (Figura 2), que passam a produzir IgE. Essa se liga a receptores de alta afinidade para IgE, presentes nos mastócitos e basófilos que liberam mediadores inflamatórios (leucotrienos, prostaglandina e histamina).⁽¹⁶⁹⁾

Asma grave eosinofílica não alérgica

Pacientes com asma eosinofílica não alérgica, em geral, têm asma de início tardio associada à inflamação eosinofílica, mas não à atopia. Esse fenótipo predomina no sexo feminino e em asmáticos com rinossinusite crônica com ou sem polipose nasal e/ou obesidade. Além disso, esses pacientes tendem a apresentar limitação mais grave ao fluxo aéreo, exacerbações frequentes e menor resposta aos corticoides.^(1,153,158) O fenótipo da asma grave eosinofílica não alérgica é confirmado pelo aumento do percentual de EosEI ($\geq 2\text{-}3\%$) e/ou de EosS (≥ 150 células/ μL) na ausência de parâmetros para atopia.

Na asma grave eosinofílica não alérgica, as ILC2 desempenham um papel importante (Figura 2). Gatilhos não alérgicos, como poluentes ambientais ou ocupacionais, irritantes ou micróbios, estimulam as células epiteliais das vias aéreas a produzirem alarminas (TSLP, IL-33 e IL-25) que, ao ativarem as ILC2, estimulam a produção de IL-5 e IL-13 que induzem a inflamação eosinofílica.^(153,169)

Asma grave não eosinofílica

O endotipo asma T2 baixo inclui um grupo heterogêneo de asmáticos. Em geral, a doença é de início tardio, bastante sintomática, sem atopia, frequentemente associada à obesidade e responde mal aos corticoides.

A prevalência dos fenótipos da asma grave não eosinofílica (neutrofílica ou paucigranulocítica) varia entre 30% e 50%.^(167,170) A ausência das características inflamatórias T2 pode ser decorrente de diversos fatores não relacionados ao endotipo da asma. Por isso, recomenda-se que o diagnóstico da asma grave não eosinofílica seja feito somente após a exclusão de situações que possam interferir na eosinofilia, como efeito do tratamento com corticoide,^(137,138,171) infecções recentes^(172,173) e exposição a irritantes ocupacionais ou poluentes.^(174,175)

Asma neutrofílica

Asma neutrofílica, cuja fisiopatologia é pouco conhecida, também envolve as imunidades inata e adaptativa. O diagnóstico de asma neutrofílica é comprovado pelo EI em mais de uma ocasião, confirmando ausência de eosinofilia e presença de neutrofilia ($\geq 40\text{-}70\%$).^(153,176) O EI neutrofílico comumente está associado a infecções respiratórias frequentes, tabagismo, exposição a poluentes ambientais ou ocupacionais e, em alguns casos, ao tratamento crônico com corticoides.⁽¹⁵³⁾ Em indivíduos portadores de asma neutrofílica, a interação gene e gatilhos externos resulta na produção de alarminas (IL-33 e TSLP), que estimulam linfócitos Th17 a produzirem IL-6, IL-8 e IL-17, que desempenham papel importante na atração e estimulação de neutrófilos. Adicionalmente,

pode ocorrer a ativação de linfócitos Th1 que, através da produção de TNF- α e INF- γ , também promovem inflamação neutrofílica.⁽¹⁵³⁾

O diagnóstico diferencial da asma neutrofílica inclui infecções bacterianas persistentes das vias aéreas, micobacteriose não tuberculosa, fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquiectasias, imunodeficiência primária, tabagismo e DPOC.⁽¹⁶⁸⁾

Asma paucigranulocítica

A asma paucigranulocítica é infrequente. O diagnóstico é feito pela ausência de eosinofilia e neutrofilia no EI. Esse padrão não exclui inflamação das vias aéreas, já que esse fenótipo é acompanhado de hipertrofia da musculatura lisa, remodelamento, hiperplasia de células caliciformes e HRB.⁽¹⁵³⁾

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ASMA GRAVE EM ADULTOS

Nos últimos anos, ocorreram mudanças importantes no manejo da asma grave em paralelo ao melhor entendimento da fisiopatologia e fenotipagem da doença. As recomendações atuais^(2,14,151) de tratamento da asma grave incluem como tratamento preferencial doses altas de CI + LABA. No caso de paciente não controlado pode-se associar LAMA e/ou imunobiológico.

LAMA

LAMA são medicamentos broncodilatadores de longa duração que atuam inibindo os receptores muscarínicos da acetilcolina localizados nas vias aéreas. Consequentemente, causam relaxamento, diminuição do tônus da musculatura brônquica e diminuição da secreção de muco.⁽¹⁷⁷⁾ Diversos LAMA (brometos de tiotrópio, aclidínio, glicopirrônio e umeclidínio) estão disponíveis ou em estudo para o tratamento da asma.

Brometo de tiotrópio

No presente, o brometo de tiotrópio é o único LAMA aprovado para uso no Brasil para o tratamento da asma. Evidências para a indicação de tiotrópio como tratamento adicional da asma moderada a grave não controlada (etapas IV e V) são oriundas de estudos randomizados controlados (ERC) em adultos e adolescentes,⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾ assim como em crianças.⁽¹⁸¹⁾ Em adultos com asma grave não controlada, a adição de tiotrópio aumentou significativamente a função pulmonar e diminuiu as exacerbações.⁽¹⁸²⁾ Esse efeito foi similar em dois outros estudos em adolescentes⁽¹⁷⁸⁾ e crianças⁽¹⁷⁹⁾ com asma grave. Em adultos, esses resultados foram independentes das características basais⁽¹⁸³⁾ e dos níveis de eosinófilos e IgE sérica.⁽¹⁸⁴⁾

O tiotrópio está aprovado para o tratamento da asma na dose de 5 μg /dia a partir dos 6 anos de idade. Seu uso está indicado como medicação adicional para asmáticos com doença não controlada que já estejam recebendo dose moderada ou alta de CI + LABA (etapa IV ou V).^(2,4) O tiotrópio mostrou ser uma droga segura quando adicionada a outros medicamentos no tratamento da asma.⁽¹⁷⁸⁾

Outros LAMA

Evidências de ERC sugerem que outras associações de CI + LABA ou LABA de ultralonga duração (indacaterol e vilanterol) + LAMA (umeclidínio e glicopirrônio) podem ser opções de tratamento para asma grave.⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾

Imunobiológicos

No Brasil, quatro imunobiológicos estão aprovados para uso no tratamento da asma grave (omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe). Considerando a heterogeneidade e a complexidade da asma grave e o pressuposto de que a droga escolhida deva ser dirigida para um determinado fenótipo/endotipo (Quadro 1), essa abordagem requer experiência. Adicionalmente, o tratamento com imunobiológicos depende de diferenças no sistema local de saúde, políticas de reembolso e acessibilidade, devendo, por isso, ser conduzido por especialistas.

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que age inibindo a ligação da IgE livre ao seu receptor de alta afinidade na membrana de mastócitos e basófilos. Através desse mecanismo de ação, a IgE formada não consegue atuar nas células efectoras, bloqueando a desgranulação e a consequente liberação de mediadores inflamatórios. Também promove *downregulation* (regulação ou modulação negativa)⁽¹⁸⁸⁾ desses receptores de membrana, tornando-os menos numerosos. O omalizumabe não altera a produção de IgE, mas bloqueia a IgE livre circulante formando imunocomplexos que serão eliminados pelo sistema retículo-endotelial.⁽¹⁸⁹⁾ Está indicado na etapa V para o tratamento da asma alérgica grave.^(2,14,151)

Eficácia e efetividade

Os estudos pivotais com omalizumabe foram realizados quando a compreensão de asma grave diferia da atual. O estudo mais importante e que se aproxima dos conceitos hoje utilizados é o de Humbert et al.,⁽¹⁹⁰⁾ no qual a adição de omalizumabe à combinação de CI em dose alta com LABA reduziu em 26% as exacerbações e melhorou a qualidade de vida. Entretanto, um estudo de vida real⁽¹⁹¹⁾ mostrou que a adição de omalizumabe ao tratamento de asma grave causou uma redução de 50-60% na taxa de exacerbação e de 50% na dose de CO.

Uma revisão sistemática⁽¹⁹²⁾ que incluiu 25 ERC em pacientes com asma alérgica moderada a grave mostrou que o omalizumabe comparado a placebo reduziu exacerbações e o número de hospitalizações e permitiu uma pequena redução da dose de CI. Outra revisão⁽¹⁹³⁾ que incluiu 42 estudos de vida real em

asmáticos adultos e crianças mostrou que a adição de omalizumabe melhorou o controle da asma, reduziu visitas à emergência e hospitalizações, assim como a dose de CI (média de redução de 32% na dose de CI). Em média, 83% dos pacientes conseguiram reduzir ou eliminar o uso de CO.

Preditores de resposta

Não há um preditor ou desfecho único de resposta ao tratamento, embora pacientes com EosS e FeNO elevados tendam a ter melhor resposta.⁽¹⁹⁴⁾ A GINA sugere que EosS ≥ 260 células/ μ L e/ou FeNO ≥ 20 ppb possam ser usados como preditores de boa resposta.⁽¹⁴⁾ Esse documento, alinhado com os da ATS/ERS,⁽³⁾ da *British Thoracic Society*⁽¹⁹⁵⁾ e do *The National Institute for Health and Care Excellence*,⁽¹⁹⁶⁾ questiona o uso desses biomarcadores para avaliar a resposta ao omalizumabe, já que esses pontos de corte foram derivados de uma análise retrospectiva⁽¹⁹⁴⁾ e são discordantes dos resultados de um estudo de vida real,⁽¹⁹¹⁾ que não encontrou diferenças no efeito do omalizumabe em pacientes portadores de asma grave eosinofílica ou não eosinofílica. Portanto, a utilização desses valores poderia limitar o uso do omalizumabe para um grupo de pacientes que eventualmente se beneficiaria desse tratamento.

Indicação

O omalizumabe está indicado para portadores de asma grave alérgica com idade ≥ 6 anos. A dose é variável de acordo com peso (20-150 kg) e IgE sérica total (30-1.500 UI/mL), sendo administrada por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas (Quadro 2). Entretanto, o valor basal da IgE não caracteriza atopia e não prediz a resposta ao tratamento.⁽¹⁹⁷⁾ Além disso, seu valor após o início da terapia não deve ser utilizado como indicador de resposta.⁽¹⁹⁸⁾ Recomenda-se a avaliação da sua eficácia baseada em desfechos clínicos após pelo menos 16 semanas do início do tratamento.⁽¹⁹⁹⁾

Segurança

Os efeitos adversos mais comuns são reações locais. Anafilaxia pode ocorrer em até 0,2% dos pacientes nas primeiras 2 h de sua administração, tanto na primeira aplicação quanto nas subsequentes.⁽²⁰⁰⁾ Por esse motivo, recomenda-se a observação do paciente em ambiente equipado para tratamento dessa complicação. A possível ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares também deve ser monitorizada.⁽²⁰¹⁾

Mepolizumabe

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal completamente humanizado IgG1/k, com alta afinidade pelo ligante da IL-5, que impede sua ligação

Quadro 1. Endotipos, fenótipos e biomarcadores.

Endotipo	Fenótipo		Biomarcadores
T2 alto	Eosinofílico	Alérgico	IgE específica positiva e/ou teste cutâneo por punção positivo
		Não alérgico	EosS ou EosEI + IgE específica e/ou teste cutâneo por punção negativos
Não T2 alto	Não eosinofílico	Neutrofílico	Neutrofilia no EI e ausência de biomarcadores T2
		Paucigranulocítico	Ausência de eosinofilia e neutrofilia no EI + ausência de biomarcadores T2

EosS: eosinófilos no sangue periférico. EosEI: eosinófilos no escarro induzido.

ao epítipo do receptor alfa da IL-5, bloqueando sua atividade e, conseqüentemente, a resposta inflamatória eosinofílica.⁽²⁰²⁾

Eficácia e efetividade

ERC demonstraram que a adição de mepolizumabe ao tratamento de pacientes exacerbadores com asma grave eosinofílica reduziu o número de EoS e as exacerbações.⁽²⁰³⁻²⁰⁶⁾ Nos portadores de asma grave dependentes de CO, a mediana de redução da dose, em relação a placebo, foi de 50%.⁽²⁰⁶⁾ Esses benefícios persistiram em longo prazo por até 4,5 anos.⁽²⁰⁷⁾

A efetividade e a segurança do mepolizumabe também foram comprovadas em estudos de vida real.⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾ Um estudo britânico incluindo 99 pacientes com EoS ≥ 300 células/ μ L demonstrou uma redução de 54% das exacerbações. Pacientes corticodependentes tiveram suas doses de CO reduzidas e, em 57% deles, foi possível descontinuar seu uso. Aproximadamente 73% dos pacientes foram classificados como respondedores e 28% como super-respondedores. A melhor resposta foi observada em pacientes com polipose nasal, melhor controle da asma determinado pelo *Asthma Control Questionnaire* com seis questões (ACQ-6), baixo IMC e em uso de CO.⁽²⁰⁸⁾

Em outro estudo,⁽²⁰⁹⁾ a adição de mepolizumabe ao tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave (N = 309) mostrou que 86% eram respondedores (redução dos sintomas, exacerbações e melhora da qualidade de vida e da função pulmonar). Desses, após 12 meses de tratamento, 24% foram considerados super-respondedores (ACQ-5 < 1,0, ausência de exacerbações e sem necessidade de CO).

Preditores de resposta

Os principais preditores de resposta ao mepolizumabe são EoS ≥ 150 células/ μ L,^(210,211) presença de exacerbações no ano anterior,⁽²⁰³⁾ asma de início na idade adulta⁽²⁰⁹⁾ e presença de polipose nasal.⁽²¹²⁾

Indicação

O mepolizumabe está indicado para portadores de asma grave eosinofílica (≥ 150 células/ μ L) com idade ≥ 6 anos. Em pacientes com 6-11 anos, a dose é de 40 mg e, a partir dos 12 anos e/ou peso superior a 40 kg, a dose é de 100 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas (Quadro 2). Recomenda-se a avaliação da sua eficácia baseada em desfechos clínicos após pelo menos 12 semanas do início do tratamento.^(14,151)

Segurança

Os principais eventos adversos são infecções brônquicas, irritação no local de aplicação e cefaleia. Anafilaxia é rara.^(14,151,213)

Benralizumabe

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à cadeia alfa do receptor de IL-5, que bloqueia o efeito da IL-5 nos eosinófilos, ocasionando sua apoptose por meio de citotoxicidade mediada por células.⁽²¹⁴⁾

O benralizumabe também reduz significativamente o número de eosinófilos nas vias aéreas, medula óssea, sangue e EI.⁽²¹⁵⁾

Eficácia e efetividade

A eficácia do benralizumabe foi comprovada em diversos ERC⁽²¹⁶⁻²¹⁹⁾ e em duas revisões sistemáticas.^(220,221) Apesar de estudos de fase III terem incluído pacientes com asma moderada a grave,^(216,217) a reanálise desses estudos, avaliando apenas pacientes com asma grave (de acordo com os critérios da ATS/ERS),⁽³⁾ mostrou que a sua adição em pacientes com EoS ≥ 300 células/ μ L reduziu exacerbações e aumentou o VEF₁.⁽²²²⁾ Em portadores de asma grave dependentes de CO, a mediana de redução da dose em relação a placebo foi de 50%.⁽²²³⁾

Estudos de vida real têm confirmado a efetividade do benralizumabe no manejo da asma grave.^(224,225) Um estudo britânico que incluiu 130 pacientes portadores de asma grave com EoS ≥ 400 células/ μ L demonstrou uma redução de 72,8% nas exacerbações. Em 51% dos corticodependentes, foi possível descontinuar o uso de CO. Os pacientes foram classificados como respondedores (86%) e como super-respondedores (39%), sendo essas respostas associadas a maior EoS e doença de menor gravidade (melhor VEF₁, melhor controle da asma, melhor qualidade de vida e menor dose de CO).⁽²²⁵⁾

Preditores de resposta

Os melhores preditores de resposta ao tratamento com benralizumabe são uso crônico de CO, polipose nasal, VEF₁ pré-broncodilatador < 65% do previsto e asma de início tardio.⁽²²²⁾

Indicação

O benralizumabe está indicado em pacientes com asma eosinofílica grave com idade ≥ 18 anos.^(2,14,151) É administrado por via subcutânea na dose de 30 mg. As três primeiras aplicações são feitas com intervalos de 4 semanas e, a partir da quarta aplicação, de 8 semanas (Quadro 2). A primeira avaliação da resposta ao tratamento deve ser feita após pelo menos 12 semanas.^(14,151)

Segurança

Os eventos adversos mais comuns são nasofaringite, infecções brônquicas, reações no local de aplicação e cefaleia. Anafilaxia é rara.^(219,226)

Dupilumabe

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano da classe IgG4 que se liga à subunidade alfa do receptor de IL-4, bloqueando a sinalização comum para a IL-4 e IL-13,⁽²²⁷⁾ que são mediadores importantes na inflamação T2.

Eficácia e efetividade

Estudos iniciais com o dupilumabe na asma moderada a grave e não controlada mostraram redução das

Quadro 2. Imunobiológicos para asma grave endotipo T2 alto.

Parâmetros	Omalizumabe	Mepolizumabe	Benralizumabe	Dupilumabe
Idade, anos	≥ 6	≥ 6	≥ 18	≥ 12
Via de administração/ dose	s.c. dose-dependente da IgE sérica total e peso	s.c. 40 mg (6-11 anos) e 100 mg (≥ 12 anos ou > 40 kg)	s.c. 30 mg	s.c. dose inicial de 400 ou 600 mg seguida de 200 ou 300 mg
Frequência das doses	a cada 2 ou 4 semanas	a cada 4 semanas	3 doses a cada 4 semanas, depois a cada 8 semanas	a cada 2 semanas
Eosinófilos, células/ μ L ^a	N/A	≥ 150	≥ 300	≥ 150 (e/ou FeNO ≥ 25 ppb)
IgE sérica, UI/mL	30-1.500	N/A	N/A	N/A

EoS: eosinófilos no sangue periférico; FeNO: fração exalada de óxido nítrico. ^aCom base nos estudos pivotais.

exacerbações, melhora da função pulmonar e do controle da asma.^(228,229) A eficácia do dupilumabe foi comprovada em um ECR de fase III⁽²³⁰⁾ com seguimento de 52 semanas que incluiu asmáticos com idade ≥ 12 anos e doença moderada a grave não controlada. Em comparação ao uso de placebo, o dupilumabe reduziu em até 48% as exacerbações, aumentou o VEF₁ (diferença em relação a placebo de 140 mL) e melhorou os sintomas e a qualidade de vida. Quando os pacientes foram estratificados por EoS, aqueles com ≥ 300 células/ μ L apresentaram redução mais expressiva das exacerbações (67%) e maior aumento do VEF₁ (diferença em relação a placebo de 240 mL). O dupilumabe também reduziu marcadores inflamatórios (FeNO, IgE e periostina).

Outro ERC⁽²³¹⁾ em pacientes corticodependentes com asma grave demonstrou que o dupilumabe foi eficaz na redução da dose de CO (−70% vs. −42% em relação a placebo). Além disso, o tratamento reduziu em 59% as exacerbações graves, aumentou o VEF₁ em 220 mL, melhorou o controle da asma e reduziu a FeNO. Os efeitos favoráveis foram independentes dos níveis basais de EoS e FeNO. Os efeitos benéficos do dupilumabe também foram confirmados em um estudo de vida real.⁽²³²⁾

Preditores de resposta

Os principais preditores de resposta ao tratamento com dupilumabe são EoS elevado e FeNO ≥ 25 ppb.⁽⁴⁾

Indicação

No Brasil, o dupilumabe está indicado para pacientes ≥ 12 anos com asma eosinofílica grave (EoS e/ou FeNO elevados) não controlada. É também indicado para pacientes em uso contínuo de CO, independentemente dos níveis basais de EoS e FeNO. A dose inicial recomendada é de 400 mg por via subcutânea, seguida de 200 mg a cada 2 semanas. Em pacientes corticodependentes e/ou com comorbidades (dermatite atópica, polipose nasal ou esofagite eosinofílica), está indicada uma dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg a cada 2 semanas (Quadro 2).

Segurança

Em estudos clínicos o dupilumabe foi bem tolerado e seguro, podendo alguns pacientes apresentar aumento

transitório de EoS.⁽²³⁰⁻²³²⁾ Considerando que pacientes com valor basal de EoS > 1.500 células/ μ L não foram incluídos nos estudos clínicos de fase III, não existem dados de segurança para sua utilização nessa população, e, por isso, seu uso nesses pacientes não é recomendado até o momento.⁽²³³⁾

Azitromicina

O uso intermitente (250 a 500 mg, três vezes/semana) e prolongado (12 meses) de azitromicina como terapêutica adicional na asma grave não controlada tem sido considerado uma opção por várias diretrizes.^(4,151,234) A azitromicina reduz exacerbações em outras doenças respiratórias crônicas neutrofílicas, incluindo bronquiectasias e DPOC.⁽¹⁶⁸⁾ Entretanto, seu lugar na prevenção de exacerbações na asma grave ainda é limitado pela pouca evidência científica associada aos potenciais efeitos colaterais. Na asma seu uso é *off-label*.^(2,3,14)

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo com propriedades antibacterianas, antivirais e imunomodulatórias. Entre essas últimas estão inibição de citocinas e quimiocinas, diminuição da expressão de moléculas de adesão e aumento da apoptose neutrofílica.⁽²³⁵⁾ Porém, o exato mecanismo pelo qual a azitromicina é eficaz em prevenir exacerbações da asma ainda não está claro.⁽¹⁶⁸⁾

Embora os estudos iniciais fossem dirigidos para a asma não eosinofílica e apresentassem resultados controversos, ERC produziram evidências do benefício da adição de azitromicina ao tratamento da asma não controlada.^(236,237) No maior desses estudos,⁽²³⁷⁾ foram incluídos 420 adultos com asma moderada a grave não controlada. A adição de azitromicina reduziu as exacerbações em 40% e melhorou a qualidade de vida, com eficácia similar nos fenótipos eosinofílico e não eosinofílico.

Os efeitos colaterais do uso prolongado da azitromicina incluem diarreia, prolongamento do intervalo QT, perda auditiva e aumento da resistência antimicrobiana a *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e micobactérias não tuberculosas (MNT). Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se realizar eletrocardiograma e afastar infecção ativa por MNT. No caso de tratamento prolongado, deve-se realizar rastreamento para MNT com cultura de escarro a cada 6 meses.⁽²³⁸⁾

COMO AVALIAR A RESPOSTA AO TRATAMENTO COM IMUNOBOLÓGICOS NA ASMA GRAVE

Estudos pivotais e de vida real mostraram que a maioria dos pacientes com asma grave com perfil T2 alto, quando adequadamente investigados, fenotipados e elegíveis para o uso de imunobiológicos, responde bem ao tratamento.^(204,209,218,225,231) É possível que nem todos os pacientes respondam da mesma forma e não existem estudos comparativos diretos entre os imunobiológicos disponíveis. Portanto, a escolha de um determinado imunobiológico deve ser individualizada de acordo com os possíveis preditores de resposta e acessibilidade ao medicamento.

Asmáticos graves devem ser avaliados mais frequentemente, especialmente se estiverem em uso de imunobiológicos.⁽²⁾ É importante identificar com clareza os objetivos do tratamento e estabelecer os parâmetros que serão sistematicamente avaliados em cada consulta.

Apesar da escassez de publicações a respeito de como avaliar a resposta aos imunobiológicos, o tema é de extrema relevância na prática clínica. Para propor uma abordagem sistematizada de avaliação da resposta ao tratamento com imunobiológicos, o presente documento fundamentou-se em ERC^(202-205,215-218,228-230,238-241) e em estudos de vida real.^(193,208,209,225,243-246) ERC avaliaram o efeito dos imunobiológicos em um ou mais dos seguintes desfechos: redução das exacerbações, efeito poupador de CO, melhora do controle da asma, aumento do VEF₁ e melhora da qualidade de vida.^(203,206,216-219,229-231,239-242) Estudos de vida real com duração de 24-48 semanas, utilizando critérios de inclusão similares aos dos ERC,

identificaram respondedores, super-respondedores e não respondedores ao tratamento.^(208,209,225)

Respondedores

São considerados respondedores^(208,209,225,247) os pacientes com melhora do controle da asma (redução de 0,5 ponto no ACQ) e/ou redução de exacerbações $\geq 50\%$ e/ou redução da dose de CO $\geq 50\%$.

Super-respondedores

São considerados super-respondedores^(208,209,225) os pacientes com asma bem controlada (ACQ < 1,5), sem exacerbações e com redução da dose de CO $\geq 80\%$ nos pacientes corticodependentes.

Não respondedores

São considerados não respondedores^(209,247) os pacientes que não obtiveram pelo menos dois dos seguintes critérios: melhora do controle da asma (redução de 0,5 ponto no ACQ), redução de exacerbações $\geq 50\%$ ou redução da dose de CO $\geq 25\%$ nos corticodependentes.

A Figura 3 apresenta uma sugestão de avaliação da resposta ao tratamento com imunobiológico após 6 a 12 meses.

Alguns pacientes previamente considerados respondedores, podem, no decorrer do tempo, apresentar piora da resposta, identificada através da redução $\geq 25\%$ no VEF₁ basal, necessidade de aumento da dose do corticoide de manutenção ou aumento $\geq 0,5$ ponto no ACQ-5.⁽²⁴⁷⁾ A piora clínica pode ser resultado de baixa adesão, técnica inalatória incorreta, exposições ocupacionais/ambientais e infecções. Nesses casos, a TC de tórax e a broncoscopia podem ser

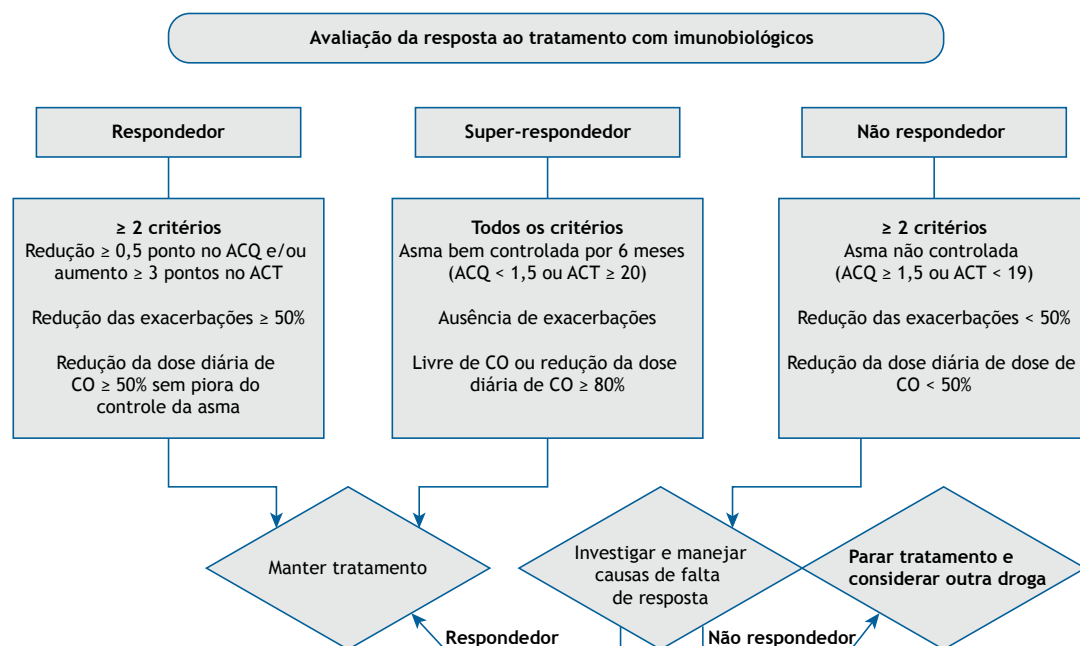


Figura 3. Avaliação da resposta ao tratamento com imunobiológicos. ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; CO: corticoide oral.

necessárias para investigar diagnósticos alternativos ou concomitantes. A produção de anticorpos contra o imunobiológico também pode ser a causa da perda de resposta ao tratamento.^(225,247,248)

Na ausência ou perda de resposta, deve-se interromper o tratamento e reavaliar o paciente para a possível introdução de outro imunobiológico. Nos casos de resposta intermediária, o tratamento pode ser mantido por até 12 meses. Quando a resposta for adequada, o tratamento deverá ser continuado; se a resposta for inadequada, deverá ser considerada a troca por outro imunobiológico.⁽²⁴⁹⁾

A duração do tratamento ainda não está estabelecida. Entretanto, sabe-se que a interrupção do mesmo em respondedores acompanha-se de eosinofilia^(250,251) e exacerbações.⁽²⁵⁰⁾

CO EM BAIXA DOSE

O CO é uma opção alternativa na etapa V, devendo ser usado na menor dose possível,^(2,4) pois embora seja eficaz para atingir e manter o controle da asma, seu uso regular ou em cursos repetidos está associado a efeitos adversos graves.⁽²⁵²⁾ Os principais efeitos adversos são a perda de massa óssea com maior risco de fratura, ganho de peso, síndrome metabólica, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência adrenal e imunossupressão.^(3,9,14,151,253-255) Esses efeitos indesejáveis são dose-dependentes.⁽²⁵⁶⁾

Redução gradual e cessação do CO de manutenção

Devido aos efeitos adversos, deve-se tentar reduzir a dose de CO em todos os pacientes. Não existem diretrizes baseadas em evidências sobre a melhor forma de redução da dose. Entretanto, recomendações de especialistas⁽²⁵⁴⁾ sugerem que essa seja feita de forma gradual até que se atinja uma dose mínima eficaz ou o desmame completo. O ritmo e a velocidade da redução devem ser personalizados, com base no histórico de exacerbação grave, no tempo de tratamento prévio e no risco e tipo de efeitos adversos. Recomenda-se a avaliação da possibilidade de insuficiência suprarrenal durante e após o processo de redução do tratamento com CO.⁽²⁵⁷⁾

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Termoplastia brônquica

A termoplastia brônquica é um procedimento não farmacológico aprovado para o tratamento da asma grave em pacientes não controlados com o tratamento usual.⁽²⁵⁸⁾ Através de uma broncoscopia, um cateter é inserido nas vias aéreas, gerando energia por radiofrequência e aquecendo as paredes brônquicas de maneira controlada. O mecanismo de ação envolve a redução da musculatura lisa e das terminações nervosas das vias aéreas, bem como ações mecânicas e fisiológicas resultantes dessas reduções. O procedimento

deve ser realizado em centros treinados e consiste de três sessões com intervalo de 21 dias.⁽²⁵⁹⁾ Três ERC^(258,260,261) investigaram a segurança e a eficácia da termoplastia brônquica demonstrando melhora da qualidade de vida e do controle da asma, com redução das exacerbações, consultas de emergência, hospitalizações e dose de CO. Esses efeitos foram mantidos por pelo menos 10 anos, com um perfil de segurança aceitável.⁽²⁶²⁾ A termoplastia brônquica pode ser considerada uma opção de tratamento para aqueles pacientes com asma grave que não se qualificaram ou que não responderam adequadamente ao tratamento com imunobiológicos.

Atividade física

O paradigma sobre a prática de exercícios por pacientes com asma começou a mudar na virada do século com os dados de uma revisão sistemática⁽²⁶³⁾ que comparou estudos que avaliaram asmáticos participantes de um programa de treinamento e um grupo que não realizou atividades físicas. O grupo de asmáticos que realizou exercícios apresentou melhora significativa da capacidade aeróbia, mas não foi observada melhora nos parâmetros de função pulmonar avaliados no repouso.

Nos anos seguintes, estudos experimentais mostraram redução de IL-4 e IL-13 (citocinas pró-inflamatórias), sugerindo um efeito do treinamento na redução da inflamação das vias aéreas⁽²⁶⁴⁾ e aumento significativo da expressão de IL-10 (citocina anti-inflamatória).⁽²⁶⁵⁾ A redução de EosEI e FeNO foram demonstrados em um ensaio clínico⁽²⁶⁶⁾ que, comparando asmáticos que realizaram treinamento aeróbio com um grupo controle, indicou que o treinamento reduz a inflamação das vias aéreas. Entretanto, esse achado não foi observado em um estudo posterior.⁽²⁶⁷⁾

Um estudo que avaliou programas de treinamento físico em asmáticos mostrou melhora da qualidade de vida e redução de sintomas de ansiedade/depressão e de asma.⁽²⁶⁸⁾ Em outro estudo o treinamento físico melhorou o controle da asma e promoveu a perda de peso e a redução da inflamação sistêmica e de vias aéreas.⁽¹²²⁾ Uma revisão sistemática⁽²⁶⁹⁾ incluindo estudos com asmáticos adultos que realizaram treinamento físico aeróbio demonstrou melhora no controle da asma e na função pulmonar. Em asmáticos obesos os exercícios físicos também auxiliam na perda peso.⁽²⁷⁰⁾

Nessa linha, intervenções realizadas com o objetivo de promover mudanças de comportamento para aumentar a atividade física em asmáticos adultos fisicamente inativos resultaram em melhora no controle da asma e redução de exacerbações, do uso de medicação de resgate e de cursos de CO, assim como aumento na prática de atividades físicas.⁽²⁷¹⁾ Por outro lado, outros estudos não observaram melhora clinicamente significativa no controle da asma com o aumento de atividade física após intervenções de mudança de comportamento. Isso pode indicar que os possíveis benefícios clínicos sejam dependentes da magnitude do aumento da atividade física regular nos asmáticos.^(272,273)

Apesar do potencial dos exercícios físicos supervisionados, em programas estruturados, na melhora da asma,⁽²⁶⁹⁾ devem-se levar em consideração as preferências pessoais dos pacientes, bem como as barreiras encontradas para a prática da atividade física.⁽²⁷⁴⁾ Esses achados apontam para o papel importante da atividade física no manejo da asma, indicando a necessidade de se considerar a implantação de medidas não farmacológicas, como a prática de atividade física, em associação ao tratamento farmacológico também em pacientes com asma grave ou ADC. A GINA recomenda que adultos com asma façam atividade física regular.⁽⁴⁾

DIAGNÓSTICO E MANEJO DA ASMA GRAVE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Aspectos diagnósticos

Os critérios diagnósticos de asma em crianças são os mesmos estabelecidos para adultos. Salientamos, no entanto, que, na faixa etária de 6-11 anos, existem diferenças nos parâmetros de função pulmonar: relação $VEF_1/CVF < 0,9$; reversibilidade ao uso de broncodilatador $> 12\%$ do valor basal; variabilidade da média do PFE $> 13\%$; e redução do $VEF_1 > 12\%$ após broncoprovocação por exercício.⁽⁴⁾ Além disso, crianças com asma grave não costumam apresentar alterações ou perda de função pulmonar importante.⁽²⁷⁵⁾ O TBP deve ser restrito a casos com espirometria normal e sintomas sugestivos de asma. O teste negativo torna o diagnóstico de asma improvável.⁽²⁷⁶⁾

A definição de asma grave em pacientes de 6-11 anos não difere da em adolescentes e adultos. Entretanto, é importante destacar que as doses de CI diferem nessa faixa etária, sendo considerada como dose alta $> 400 \mu\text{g}/\text{dia}$ de dipropionato de beclometasona (partícula fina - hidrofluoralcano) ou equivalente.⁽⁴⁾ Crianças com suspeita de asma grave devem ser sempre avaliadas e manejadas por um especialista.^(2,4)

O diagnóstico diferencial de asma grave nessa faixa etária inclui fibrose cística, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, aspiração de corpo estranho, discinesia ciliar primária, imunodeficiências congênitas, cardiopatia congênita, entre outros.⁽⁴⁾

A investigação de asma grave nessa faixa etária inclui alguns aspectos que merecem destaque. Não há evidências para indicar a TC de tórax de rotina. Na asma grave, essa deve ser realizada somente para exclusão de outras doenças.⁽²⁷⁷⁾ A investigação de refluxo gastroesofágico deve ser realizada somente em casos selecionados. O tratamento do refluxo assintomático raramente resulta em melhora clínica da asma.⁽²⁷⁷⁾ A medida da FeNO na orientação do tratamento farmacológico em crianças reduz o risco de exacerbações.⁽²⁷⁸⁾ O EI não é recomendado para o manejo farmacológico em crianças.⁽²⁷⁹⁾

A asma grave em crianças de 6-11 anos deve ser fenotipada para perfil inflamatório T2 alto através de teste de sensibilização a alérgenos, EoS ou EoS EI (quando disponível) e FeNO.⁽⁴⁾ O fenótipo predominante

em crianças com asma grave é o eosinofílico alérgico, T2 alto.⁽²⁸⁰⁾

Tratamento em crianças de 6-11 anos

No tratamento da asma grave em crianças de 6-11 anos (etapa V) está indicada dose alta de CI + LABA. Antes da fenotipagem recomenda-se associar tiotrópio a CI + LABA com o objetivo de se atingir e manter o controle da asma.^(2,281) Recomenda-se a fenotipagem em pacientes que não atingirem o controle.

No Brasil, para asmáticos nessa faixa etária com o fenótipo T2 alto, dois imunobiológicos estão aprovados: omalizumabe (anti-IgE) e mepolizumabe (anti-IL-5). A escolha do imunobiológico deve ser definida individualmente, considerando biomarcadores e acesso ao tratamento.

A eficácia e segurança do omalizumabe em crianças com asma grave foi comprovada em um ERC⁽²⁸²⁾ e em um estudo de vida real.⁽²⁸³⁾ Um estudo em crianças e adolescentes no Brasil mostrou que a adição de omalizumabe melhorou o controle da asma, reduziu hospitalizações e a dose de CO.⁽²⁸⁴⁾ Em algumas crianças, o valor da IgE total é mais elevado do que os limites recomendados na bula do omalizumabe, contraindicando seu uso.⁽²⁸⁵⁾

A eficácia e a segurança do mepolizumabe para crianças de 6-11 anos foi demonstrada em um estudo.⁽²⁸⁶⁾ As doses de imunobiológicos em crianças de 6-11 anos encontram-se descritas no Quadro 2.

A resposta ao tratamento com imunobiológicos deve ser avaliada periodicamente através de medida objetiva do controle da asma, redução do número de exacerbações/hospitalizações e da dose de CO. A duração do tratamento em pacientes com boa resposta clínica e as recomendações sobre a troca de imunobiológicos na falha de tratamento ainda não estão estabelecidas.

SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES DE MANEJO DA ASMA GRAVE

- Pacientes com diagnóstico ou suspeita de asma grave devem ser encaminhados para um especialista
- Adesão ao tratamento e técnica inalatória adequadas devem ser verificadas em todas as consultas
- Comorbidades e exposições ambientais/ocupacionais que possam piorar o controle da asma devem ser investigadas e, se presentes, devem ser eliminadas ou minimizadas
- Deve ser considerado como asmático grave o paciente que necessita tratamento com CI em dose alta (budesonida $\geq 1.600 \mu\text{g}$ ou seu equivalente) associado a LABA e/ou LAMA e/ou antileucotrienos e/ou CO para manter o controle ou que ainda assim permaneça não controlado, devido sua gravidade intrínseca
- A adição de brometo de tiotrópio ao tratamento da asma grave está indicada preferencialmente antes do uso de imunobiológicos

- Pacientes com diagnóstico confirmado de asma grave e com indicação de tratamento com imunobiológicos devem ser fenotipados
- Quando disponível, a análise do EI deve ser realizada para fenotipar a asma grave
- A dosagem de EoS deve ser utilizada para a fenotipagem da asma grave na indisponibilidade da análise do EoS EI
- A dosagem da IgE específica e/ou teste por punção devem ser utilizados para a fenotipagem em todos os pacientes com asma grave
- O valor da IgE sérica total deve ser utilizado para o cálculo da dose de omalizumabe mas não para a fenotipagem ou o acompanhamento do tratamento
- Não se recomenda o uso de rotina da FeNO para fenotipagem ou como estratégia de manejo da asma grave
- A escolha do imunobiológico deve ser baseada no fenótipo e no acesso ao medicamento
- A avaliação da resposta ao tratamento deve ser objetiva, utilizando como parâmetros o controle da asma, a redução de exacerbações e a redução da dose de corticoides
- Para pacientes respondedores o tratamento deve ser mantido por tempo indeterminado

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RMCP, JEDC, MMMP e JF: conceituação, metodologia e administração do projeto; supervisão; validação; e responsabilidade pelo estudo. ASR, CAN, AAC, ALGF, AMSA, DCB, GCJ, LSBC, MFR, MBM, MAO, MAL e PMP: redação, revisão e edição do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma?. *Physiol Rev.* 2020;100(3):983-1017. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2019>
2. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J.* 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
4. Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2021 [cited 2021 Jun 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update). Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
5. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):926-938. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
6. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
7. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax.* 2018;73(2):116-124. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210531>
8. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):332-42.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.014>
9. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2016;71(4):339-346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207630>
10. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2015;70(4):376-378. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204114>
11. Stibulov R, Lopes da Silva N, Maia SC, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil-systematic review. *J Asthma.* 2016;53(10):1063-1070. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1171338>
12. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Moura Santos P, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):167-174. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181dc3383>
13. Nascimento OA, Paloni E, dos Santos FM, Viana K, Oliveira Silva D, Saturnino LTM, et al. Cost of asthma exacerbations on the private healthcare system in Brazil (abstract). *Am J Resp Crit Care Med.* 2018;197:A4850. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A4850
14. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2019 [cited 2019 Mar 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). [Adobe Acrobat document, 201p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June2019-wms.pdf>
15. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA.* 2017;317(3):269-279. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19627>
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
17. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82. <https://doi.org/10.1023/A:1021836204655>
18. Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2020 [cited 2020 Mar 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). [Adobe Acrobat document, 211p.]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
19. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
20. Quanjer PH, Ruppel GL, Langhammer A, Krishna A, Mertens F, Johannessen A, et al. Bronchodilator Response in FVC Is Larger and More Relevant Than in FEV1 in Severe Airflow Obstruction. *Chest.* 2017;151(5):1088-1098. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.017>
21. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(2):394-403. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00329.2007>
22. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
23. Phipatanakul W, Mager DT, Sorkness RL, Gaffin JM, Holguin F, Woodruff PG, et al. Effects of Age and Disease Severity on Systemic Corticosteroid Responses in Asthma [published correction appears in

- Am J Respir Crit Care Med. 2018 Apr 1;197(7):970-971. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(11):1439-1448. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1453OC>
24. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force; Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
25. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309-329. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99>
26. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*. 2002;121(4):1042-1050. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1042>
27. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):e28]. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):402-416. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30049-9)
28. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):901-908. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.015>
29. Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, Vallance N, Phylard D, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):50-56. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1604OC>
30. Dal-Fabbro AL. Book Review: Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *Cad Saude Publica*. 2005;21(4) <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000400037>. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000400037>
31. Blake KV. Improving adherence to asthma medications: current knowledge and future perspectives [published correction appears in *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Jul;23(4):376]. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):62-70. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000334>
32. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):817-822. <https://doi.org/10.1164/rccm.200902-0166OC>
33. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33(3):405-417. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.06.002>
34. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. *Thorax*. 2012;67(3):268-270. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200257>
35. Senna G, Caminati M, Lockey RF. Allergen immunotherapy adherence in the real world: how bad is it and how can it be improved? *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2:39-53. <https://doi.org/10.1007/s40521-014-0037-6> <https://doi.org/10.1007/s40521-014-0037-6>
36. Caminati M, Vianello A, Andretta M, Menti AM, Tognella S, Degli Esposti L, et al. Low adherence to inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists and biologic treatment in severe asthmatics. *ERJ Open Res*. 2020;6(2):00017-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00017-2020>
37. Lee J, Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Mackay A, Hoy R, et al. Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1701836. <https://doi.org/10.1183/13993003.01836-2017>
38. Allen DJ, Holmes LJ, Hince KA, Daly R, Ustabashi C, Tavernier G. Nonadherence with inhaled preventer therapy in severe asthmatic patients on long-term omalizumab. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1801025. <https://doi.org/10.1183/13993003.01025-2018>
39. Jeffery MM, Shah ND, Karaca-Mandic P, Ross JS, Rank MA. Trends in Omalizumab Utilization for Asthma: Evidence of Suboptimal Patient Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1568-1577.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.034>
40. Costello RW, Cushen B. Looking back to go forward: adherence to inhaled therapy before biologic therapy in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000954. <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2020>
41. d'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902259. <https://doi.org/10.1183/13993003.02259-2019>
42. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1071-1081.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.004>
43. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, Seheult J, Mokoka M, D'Arcy S, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701126. <https://doi.org/10.1183/13993003.01126-2017>
44. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):397-401. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000195>
45. Le Cann P, Paulus H, Glorennec P, Le Bot B, Frain S, Gangneux JP. Home Environmental Interventions for the Prevention or Control of Allergic and Respiratory Diseases: What Really Works. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):66-79. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.011>
46. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):565-574. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-9940C>
47. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project-PROAL* [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-210. <https://doi.org/10.2223/1184>
48. Schuurs M, Chapron A, Guihard H, Bouchez T, Darmon D. Impact of non-drug therapies on asthma control: A systematic review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 2019;25(2):65-76. <https://doi.org/10.1080/13814788.2019.1574742>
49. Zuiani C, Custovic A. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(9):50. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00948-y>
50. Tanaka H, Nakatani E, Fukutomi Y, Sekiya K, Kaneda H, Iikura M, et al. Identification of patterns of factors preceding severe or life-threatening asthma exacerbations in a nationwide study. *Allergy*. 2018;73(5):1110-1118. <https://doi.org/10.1111/all.13374>
51. Perez L, Declercq C, Iñiguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J*. 2013;42(3):594-605. <https://doi.org/10.1183/09031936.00031112>
52. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, Kinney PL, Raich W, Fann N, et al. Estimates of the Global Burden of Ambient [Formula: see text], Ozone, and [Formula: see text] on Asthma Incidence and Emergency Room Visits. *Environ Health Perspect*. 2018;126(10):107004. <https://doi.org/10.1289/EHP3766>
53. Borchers Arriagada N, Horsley JA, Palmer AJ, Morgan GG, Tham R, Johnston FH. Association between fire smoke fine particulate matter and asthma-related outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2019;179(Pt A):108777. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108777>
54. Arbex MA, Martins LC, de Oliveira RC, Pereira LA, Arbex FF, Cançado JE, et al. Air pollution from biomass burning and asthma hospital admissions in a sugar cane plantation area in Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(5):395-400. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.044743>
55. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One*. 2011;6(5):e18574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018574>
56. Moghaddas F, Smith C, Pilcher D, O'Hehir R, Hew M, Dabscheck E. Need for intensive care in patients admitted for asthma: Red flags from the social history. *Respirology*. 2016;21(7):1251-1254. <https://doi.org/10.1111/resp.12831>
57. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 1995;333(2):107-112. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507133330207>
58. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):280-305. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1575SO>
59. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C,

- Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368-378. <https://doi.org/10.1164/rccm.812011ST>
60. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1312-1334. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0717ST>
 61. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T. Exploration of asthma risk by occupation—extended analysis of an incidence study of the Finnish population. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28(1):49-57. <https://doi.org/10.5271/sjweh.646>
 62. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, et al. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2309-2318.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.017>
 63. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):221-231. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0259-2>
 64. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262-1275. <https://doi.org/10.1111/resp.13134>
 65. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47-55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>
 66. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003;58(7):561-566. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.7.561>
 67. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):478-483. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00017003>
 68. Marques Mello L, Viana KP, Moraes Dos Santos F, Saturnino LTM, Kormann ML, Lazaridis E, et al. Severe asthma and eligibility for biologics in a Brazilian cohort. *J Asthma*. 2021;58(7):958-966. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1748049>
 69. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
 70. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012;106(1):47-56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.013>
 71. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
 72. Tay TR, Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2018;73(7):1369-1382. <https://doi.org/10.1111/all.13370>
 73. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180056. <https://doi.org/10.1183/16000617.0056-2018>
 74. Head K, Chong LY, Piromchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011994.pub2>
 75. Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in Chronic Rhinosinusitis: An Update and Thoughts for Future Directions. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(5):412-423. <https://doi.org/10.1177/1945892418787132>
 76. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*. 2010;138(3):543-550. <https://doi.org/10.1378/chest.09.3066>
 77. Wang Y, Liu K, Hu K, Yang J, Li Z, Nie M, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med*. 2016;26:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.013>
 78. Wang TY, Lo YL, Lin SM, Huang CD, Chung FT, Lin HC, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0398-2>
 79. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. 2017;72(5):802-812. <https://doi.org/10.1111/all.13070>
 80. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016;21(8):1384-1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
 81. Yelken K, Yilmaz A, Guven M, Eyibilen A, Aladag I. Paradoxical vocal fold motion dysfunction in asthma patients. *Respirology*. 2009;14(5):729-733. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01568.x>
 82. Perkins PJ, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge testing. *Chest*. 2002;122(6):1988-1993. <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.1988>
 83. Lee J, Denton E, Hoy R, Tay TR, Bondarenko J, Hore-Lacy F, et al. Paradoxical Vocal Fold Motion in Difficult Asthma Is Associated with Dysfunctional Breathing and Preserved Lung Function. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2256-2262. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.037>
 84. Forrest LA, Husein T, Husein O. Paradoxical vocal cord motion: classification and treatment. *Laryngoscope*. 2012;122(4):844-853. <https://doi.org/10.1002/lary.23176>
 85. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):65-69. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.002>
 86. Fowler SJ, Thurston A, Chesworth B, Cheng V, Constantinou P, Vyas A, et al. VCDQ—a Questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(9):1406-1411. <https://doi.org/10.1111/cea.12550>
 87. Tervonen H, Niskanen MM, Sovijärvi AR, Hakulinen AS, Vilkinen EA, Aaltonen LM. Fiberoptic videolaryngoscopy during bicycle ergometry: a diagnostic tool for exercise-induced vocal cord dysfunction. *Laryngoscope*. 2009;119(9):1776-1780. <https://doi.org/10.1002/lary.20558>
 88. Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F, Stirling R, Hoy R, Dabscheck E, et al. Validated questionnaires heighten detection of difficult asthma comorbidities. *J Asthma*. 2017;54(3):294-299. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1212369>
 89. van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res*. 1985;29(2):199-206. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90042-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90042-X)
 90. Stanton AE, Vaughn P, Carter R, Bucknall CE. An observational investigation of dysfunctional breathing and breathing control therapy in a problem asthma clinic. *J Asthma*. 2008;45(9):758-765. <https://doi.org/10.1080/02770900802252093>
 91. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Price D. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J*. 2005;14(2):78-82. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2004.10.007>
 92. Barker N, Everard ML. Getting to grips with ‘dysfunctional breathing’. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(1):53-61. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.10.001>
 93. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*. 2016;25(141):287-294. <https://doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>
 94. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know?. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170347. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170347>
 95. Ritz T, Bobb C, Edwards M, Steptoe A. The structure of symptom report in asthma: a reevaluation. *J Psychosom Res*. 2001;51(5):639-645. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00271-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00271-9)
 96. Ritz T, Rosenfield D, Meuret AE, Bobb C, Steptoe A. Hyperventilation symptoms are linked to a lower perceived health in asthma patients. *Ann Behav Med*. 2008;35(1):97-104. <https://doi.org/10.1007/s12160-007-9014-7>
 97. Meuret AE, Ritz T. Hyperventilation in panic disorder and asthma: empirical evidence and clinical strategies. *Int J Psychophysiol*. 2010;78(1):68-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.006>
 98. Low K, Ruane L, Uddin N, Finlay P, Lau KK, Hamza K, et al. Abnormal vocal cord movement in patients with and without airway obstruction

- and asthma symptoms. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):200-207. <https://doi.org/10.1111/cea.12828>
99. Tay TR, Lee J, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Stirling R, Hoy R, et al. A Structured Approach to Specialist-referred Difficult Asthma Patients Improves Control of Comorbidities and Enhances Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):956-964.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.030>
 100. Yonas MA, Marsland AL, Emeremni CA, Moore CG, Holguin F, Wenzel S. Depressive symptomatology, quality of life and disease control among individuals with well-characterized severe asthma. *J Asthma*. 2013;50(8):884-890. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.810750>
 101. McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, Harvey ES, Marks GB, Hew M, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology*. 2019;24(1):37-47. <https://doi.org/10.1111/resp.13389>
 102. Robinson D, Campbell D, Durham S, Pfeffer J, Barnes P, Chung K, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):478-483. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.000170.03>
 103. Wang G, Zhou T, Wang L, Wang L, Fu JJ, Zhang HP, et al. Relationship between current psychological symptoms and future risk of asthma outcomes: a 12-month prospective cohort study. *J Asthma*. 2011;48(10):1041-1050. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.631238>
 104. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med*. 2005;99(9):1152-1159. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.02.013>
 105. Nishimura K, Hajiro T, Oga T, Tsukino M, Sato S, Ikeda A. A comparison of two simple measures to evaluate the health status of asthmatics: the Asthma Bother Profile and the Airways Questionnaire 20. *J Asthma*. 2004;41(2):141-146. <https://doi.org/10.1081/JAS-120026070>
 106. Robinson R, Barber K, Jones G, Blakey J, Burhan H. Exploring the relationship between generalised anxiety/depression scales and asthma-specific quality of life/control questionnaires in a specialist asthma clinic. *J Asthma*. 2021;58(7):912-920. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1744640>
 107. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest*. 1996;109(2):316-322. <https://doi.org/10.1378/chest.109.2.316>
 108. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):34-39. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907072>
 109. Moore WC, Bleeker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405-413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>
 110. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001496>
 111. Souza ECC, Pizzichini MMM, Dias M, Cunha MJ, Matte DL, Karloh M, et al. Body mass index, asthma, and respiratory symptoms: a population-based study. *J Bras Pneumol*. 2019;46(1):e20190006. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190006>
 112. Azizpour Y, Delpisheh A, Montazeri Z, Sayehmiri K, Darabi B. Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1093-z>
 113. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract*. 2015;1:1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0001-7>
 114. Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LB, Santos JS, Cruz C, Leite M, et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *J Asthma*. 2011;48(2):171-176. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.554940>
 115. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):146-152. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.7>
 116. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma [published correction appears in *Cell Metab*. 2013 Mar 5;17(3):463-4]. *Cell Metab*. 2013;17(1):35-48. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.004>
 117. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):594-602. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139810>
 118. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2008;63(5):570-574. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01597.x>
 119. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD009339. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009339.pub2>
 120. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight Loss for Children and Adults with Obesity and Asthma. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):613-625. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201810-651SR>
 121. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1368-1377. <https://doi.org/10.1183/09031936.00053413>
 122. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0446OC>
 123. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med*. 2012;106(5):651-660. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.12.012>
 124. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):508-15.e152. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.009>
 125. Upala S, Thavaraputta S, Sanguankeo A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(5):794-803. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.12.018>
 126. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjerner L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-1851. <https://doi.org/10.1111/all.13806>
 127. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res Pract*. 2018;4:10. <https://doi.org/10.1186/s40733-018-0047-4>
 128. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
 129. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101332. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101332>
 130. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):335-340. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.09.003>
 131. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive Biomarkers for Asthma Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):69. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0739-5>
 132. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013;13:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-11>
 133. de Farias CF, Amorim MM, Dracoulakis M, Caetano LB, Santoro IL, Fernandes AL. Nasal lavage, blood or sputum: Which is best for phenotyping asthma? *Respirology*. 2017;22(4):671-677. <https://doi.org/10.1111/resp.12958>
 134. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):877-883.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.026>
 135. Pizzichini MMM, Rocha CC, de Souza Tavares MG, Steidle LJM, Maureci da Silva R, Dal Pizzol F, et al. How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity? *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00146-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00146-2018>
 136. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum

- eosinophils. *Thorax*. 2012;67(3):199-208. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.135574>
137. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715-1721. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5)
 138. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemière C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27(3):483-494. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00137704>
 139. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115-120. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205634>
 140. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849-858. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7)
 141. Silva JN, Rocha A, de Souza IA, Athanazio R, Ponte EV. Does peripheral blood eosinophil count predict lung function improvement in adult subjects with asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;S1081-1206(21)00413-0. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.05.024>
 142. Gibson PG. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD. *Respirology*. 2018;23(1):12-13. <https://doi.org/10.1111/resp.13200>
 143. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):171-176. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.011>
 144. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for "eosinophilic asthma"? *J Asthma*. 2012;49(8):807-810. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.713428>
 145. Kwon N, Pizzichini E, Bansal AT, Albers FC, Barnes N, Rile JH, et al. Factors that affect blood eosinophil counts in a non-asthmatic population: Post hoc analysis of data from Brazil. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100119. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100119>
 146. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901633. <https://doi.org/10.1183/13993003.01633-2019>
 147. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
 148. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnection of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med*. 2018;143:31-38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.005>
 149. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjerner L, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:41. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0282-7>
 150. Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):36. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.36>
 151. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>
 152. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, Lemanske RF Jr, Pace W, Schatz M. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*. 2020;324(22):2301-2317. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21974>
 153. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1608969>
 154. Lee VS, Pizzichini MMM, Marques LJ, Ferreira SC, Pizzichini E. Airway inflammation in steroid-naïve asthmatics: characteristics of induced sputum. *J Bras Pneumol*. 2003;29(4):188-195. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000400005>
 155. Louis R, Sele J, Henket M, et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*. 2002;57(10):907-912. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23608.x>
 156. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax*. 2002;57(2):178-182. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.2.178>
 157. Busse VW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2003393. <https://doi.org/10.1183/13993003.03393-2020>
 158. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019;50(4):975-991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
 159. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet*. 2020;395(10221):371-383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33005-3)
 160. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmers in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2000260. <https://doi.org/10.1183/13993003.00260-2020>
 161. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):205-217. <https://doi.org/10.1038/nri2273>
 162. Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):316-329. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.05.034>
 163. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:139. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00139>
 164. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-445. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI>
 165. van Rijt L, von Richthofen H, van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):483-496. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0556-2>
 166. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 15;180(8):796]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388-395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>
 167. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax*. 2021;76(3):220-227. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215168>
 168. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2000528. <https://doi.org/10.1183/13993003.00528-2020>
 169. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S322-S328. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-118AW>
 170. Schleif F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-1732. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>
 171. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384-390. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.126722>
 172. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(4):843-852. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70128-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70128-1)
 173. Pizzichini MM, Pizzichini E, Efthimiadis A, Chauhan AJ, Johnston SL, Hussack P, et al. Asthma and natural colds. Inflammatory indices in induced sputum: a feasibility study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1178-1184. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9712082>
 174. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57(7):643-648. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.643>
 175. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75(2):311-325. <https://doi.org/10.1111/all.13985>

176. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):22-37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2232PP>
177. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. The latest on the role of LAMAs in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1288-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.014>
178. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.039>
179. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>
180. Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unselde A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. <https://doi.org/10.1183/13993003.01100-2016>
181. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1277-1287. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.014>
182. Halpin DMG, Hamelmann EH, Frith PA, Moroni-Zentgraf PM, van Hecke B, Unselde A, et al. Comparative Responses in Lung Function Measurements with Tiotropium in Adolescents and Adults, and Across Asthma Severities: A Post Hoc Analysis. *Pulm Ther*. 2020;6(1):131-140. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00113-w>
183. Casale TB, Aalbers R, Bleeker ER, Meltzer EO, Zaremba-Pechmann L, de la Hoz A, et al. Tiotropium Respimat® add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. *Respir Med*. 2019;158:97-109. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.014>
184. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):923-935.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.037>
185. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000-1012. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)
186. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 4;]. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1)
187. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
188. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient?. *Drugs*. 2014;74(5):521-533. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0203-y>
189. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>
190. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-316. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>
191. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>
192. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>
193. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553-569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>
194. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-811. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1414OC>
195. Healthcare Improvement Scotland [homepage on the Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network [cited 2019 Mar 01]. British guideline on the management of asthma. Available from: <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html>
196. National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. London: the Institute; c2017 [cited 2019 May 01]. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. [Adobe Acrobat document, 39p.]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621>
197. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004;125(4):1378-1386. <https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1378>
198. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohn P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir Med*. 2012;106(11):1494-1500. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.010>
199. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):525-36.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.010>
200. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *AAPS J*. 2016;18(1):115-123. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9821-x>
201. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1489-1495.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.038>
202. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(4):215-227. <https://doi.org/10.2165/11584340-000000000-00000>
203. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
204. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1777]. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
205. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390-400. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30125-X)
206. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SV, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>
207. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2041-2056.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.007>
208. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-World Effectiveness and the Characteristics

- of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest*. 2020;158(2):491-500. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.042>
209. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902420. <https://doi.org/10.1183/13993003.02420-2019>
 210. Albers FC, Licskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med*. 2019;159:105806. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105806>
 211. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-556. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5)
 212. Howarth P, Chupp G, Nelsen LM, Bradford ES, Bratton DJ, Smith SG, et al. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: A phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1713-1715. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.002>
 213. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>
 214. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344-1353.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004>
 215. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1232]. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-1096.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>
 216. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
 217. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
 218. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
 219. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):e1]. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5)
 220. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>
 221. Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(9):956-965. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1379534>
 222. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800936. <https://doi.org/10.1183/13993003.00936-2018>
 223. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):51-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30344-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2)
 224. Bagnasco D, Brussino L, Bonavia M, Calzolari E, Caminati M, Caruso C, et al. Efficacy of Benralizumab in severe asthma in real life and focus on nasal polyposis. *Respir Med*. 2020;171:106080. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106080>
 225. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest*. 2021;159(2):496-506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083>
 226. Cushen B, Menzies-Gow A. Benralizumab: an updated treatment of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(5):435-444. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1739526>
 227. Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al. Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(14):5147-5152. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323896111>
 228. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>
 229. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5)
 230. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
 231. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
 232. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):789-798. <https://doi.org/10.1111/cea.13614>
 233. Wenzel SE. Severe Adult Asthma: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):809-821. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3631CI>
 234. Smith D, Du Rand IA, Addy C, Collyns T, Hart S, Mitchelmore P, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000489.
 235. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. *Respiration*. 2011;81(1):67-74. <https://doi.org/10.1159/000320319>
 236. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAT): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):322-329. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202698>
 237. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
 238. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20190122. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
 239. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):588]. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-984. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
 240. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0702-4>
 241. Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S,

- et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516-526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
242. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
243. Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM, et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288-293. <https://doi.org/10.1090/02770903.2012.660297>
244. Gibson PG, Reddel H, McDonald VM, Marks G, Jenkins C, Gillman A, et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J*. 2016;46(9):1054-1062. <https://doi.org/10.1111/imj.13166>
245. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, Mansur AH, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011857>
246. Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Cukier A, Stelmach R. Omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: well-defined eligibility criteria to promote asthma control. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):487-489. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000012>
247. Mukherjee M, Forero DF, Tran S, Boulay ME, Bertrand M, Bhalla A, et al. Suboptimal treatment response to anti-IL-5 monoclonal antibodies in severe eosinophilic asthmatics with airway autoimmune phenomena. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000117. <https://doi.org/10.1183/13993003.00117-2020>
248. Mukherjee M, Nair P. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(5):428-447. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.5.428>
249. Buhl R, Humbert M, Bjerner L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700634. <https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017>
250. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):921-923. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.026>
251. Ortega H, Lemiére C, Llanos JP, Forshag M, Price R, Albers F, et al. Outcomes following mepolizumab treatment discontinuation: real-world experience from an open-label trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:37. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0348-z>
252. Ramsahai JM, Wark PA. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S18-S21. <https://doi.org/10.5694/mja18.00134>
253. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900491. <https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019>
254. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):276-293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0903SO>
255. Choo XN, Pavord ID. Morbidity associated with oral corticosteroids in patients with severe asthma. *Thorax*. 2016;71(4):302-304. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208242>
256. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1488-1495. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.046>
257. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):871-881. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2721OC>
258. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1327-1337. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064707>
259. Torrego Fernández A. Bronchial thermoplasty in the treatment of asthma. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(2):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2008.12.005>
260. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1185-1191. <https://doi.org/10.1164/rccm.200704-571OC>
261. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2):116-124. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0354OC>
262. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):457-466. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30408-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30408-2)
263. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2000;34(3):162-167. <https://doi.org/10.1136/bjsm.34.3.162>
264. Olivo CR, Vieira RP, Arantes-Costa FM, Perini A, Martins MA, Carvalho CR. Effects of aerobic exercise on chronic allergic airway inflammation and remodeling in guinea pigs. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;182(2-3):81-87. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.05.004>
265. Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodeling in an asthma murine model. *Eur Respir J*. 2010;35(5):994-1002. <https://doi.org/10.1183/09031936.00049509>
266. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):197-203. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181ed0ea3>
267. França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-739. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206070>
268. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-337. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2389>
269. Hansen ESH, Pitzner-Fabricius A, Toennesen LL, Rasmussen HK, Hostrup M, Hellsten Y, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2020>
270. Freitas PD, Ferreira PG, da Silva A, Trecco S, Stelmach R, Cukier A, et al. The effects of exercise training in a weight loss lifestyle intervention on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in adult obese asthmatics: protocol of a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2015;15:124. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0111-2>
271. Freitas PD, Passos NFP, Carvalho-Pinto RM, Martins MA, Cavalheri V, Hill K, et al. A Behavior Change Intervention Aimed at Increasing Physical Activity Improves Clinical Control in Adults With Asthma: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2021;159(1):46-57. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2113>
272. Coelho CM, Reboredo MM, Valle FM, Malaguti C, Campos LA, Nascimento LM, et al. Effects of an unsupervised pedometer-based physical activity program on daily steps of adults with moderate to severe asthma: a randomized controlled trial. *J Sports Sci*. 2018;36(10):1186-1193. <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1364402>
273. Ma J, Strub P, Xiao L, Lavori PW, Camargo CA Jr, Wilson SR, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):1-11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-271OC>
274. Mancuso CA, Sayles W, Robbins L, Phillips EG, Ravenell K, Duffy C, et al. Barriers and facilitators to healthy physical activity in asthma patients. *J Asthma*. 2006;43(2):137-143. <https://doi.org/10.1080/02770900500498584>
275. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-432. <https://doi.org/10.1164/rccm.200308-1178OC>

276. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801033. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>
277. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010;376(9743):814-825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61054-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61054-9)
278. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD011439. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011439.pub2>
279. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD005603. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005603.pub3>
280. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
281. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):573-578. <https://doi.org/10.1111/pai.12759>
282. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250-263. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4067>
283. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224-1233. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149812>
284. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1408-1413. <https://doi.org/10.1002/ppul.23845>
285. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1052-1059. <https://doi.org/10.1183/09031936.00186508>
286. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1336-1342.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.005>



Papel preditivo do dímero D para a mortalidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade: uma revisão sistemática e meta-análise

Cheng Yang¹, Han-Hua Zeng¹, Juan Huang¹, Qian-Yun Zhang¹, Kun Lin²

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, China.
2. Department of Preventive Medicine, Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong, China.

Recebido: 13 abril 2021.

Aprovado: 22 julho 2021.

Trabalho realizado no Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Meizhou, China.

RESUMO

Objetivo: Explorar o papel preditivo do dímero D para a mortalidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC). **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise. Foram realizadas buscas nos seguintes bancos de dados: PubMed, EMBASE, Web of Science, Ovid MEDLINE e Cochrane Library, desde seu início até 26 de julho de 2020. Estudos explorando a relação entre níveis de dímero D no sangue e mortalidade por PAC foram selecionados. Nesta meta-análise, foram calculadas taxa de mortalidade, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa. **Resultados:** A busca identificou 1.073 artigos, dos quais 8 (totalizando 2.126 pacientes) foram incluídos nesta meta-análise. A taxa de mortalidade combinada da amostra total foi de 0,10 (IC95%: 0,08-0,14). Os níveis de dímero D no sangue dos não sobreviventes foram significativamente maiores do que os dos sobreviventes (diferença da média ponderada = 1,03 mg/L [IC95%: 0,81-1,26]; $p < 0,00001$). A área sob a curva *summary* ROC para o melhor valor de corte de dímero D como preditor de mortalidade foi de 0,848 (ep = 0,046), e razão de verossimilhança negativa combinada para dímero D dentro da faixa de normalidade foi de 0,24 (IC95%: 0,11-0,53). **Conclusões:** O dímero D no sangue pode ser útil para a avaliação inicial do risco de mortalidade de pacientes com PAC. Níveis de dímero D dentro da faixa de normalidade indicam baixo risco de mortalidade. Em virtude do pequeno tamanho da amostra do nosso estudo, nossos achados devem ser explorados e validados em estudos futuros com amostras maiores.

Descritores: Produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio; Infecções comunitárias adquiridas/mortalidade; Pneumonia/mortalidade; Meta-análise.

INTRODUÇÃO

Como todos sabemos, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) apresenta morbidade, mortalidade e carga de doença significativas entre adultos ≥ 18 anos de idade.⁽¹⁾ A avaliação precoce da gravidade da PAC é muito importante para o manejo da doença em adultos.⁽²⁾ O *Pneumonia Severity Index* (PSI) e o *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age* = 65 years (CURB-65) foram desenvolvidos para a predição de mortalidade por PAC em adultos. Em virtude da falta de evidências da eficácia ou segurança do CURB-65, esse escore foi recomendado condicionalmente para determinar a necessidade ou não de hospitalização.⁽³⁾ Embora o PSI seja uma ferramenta de avaliação eficaz e segura, suas regras são complicadas e sua aplicação é demorada. Portanto, os clínicos desejam um teste simples que possa ser útil para prever mortalidade por PAC. Além disso, alguns estudos sugeriram que a proadrenomedulina, formas pró-hormonais de peptídeo natriurético atrial, o cortisol, a procalcitonina, a coceptina, a proteína C reativa e a IL-6 também poderiam prever melhor a mortalidade por PAC.^(4,5)

Sabe-se que o dímero D é um produto específico da fibrinólise e pode ser testado rapidamente. Além disso, o teste de dímero D é comumente utilizado. Alguns estudos mostraram que os níveis médios de dímero D dos não sobreviventes de PAC foram significativamente maiores do que os dos sobreviventes e que os níveis de dímero D poderiam ser utilizados para prever mortalidade em pacientes com PAC.⁽⁶⁻⁸⁾ No entanto, alguns investigadores⁽⁹⁾ sugeriram que a diferença dos níveis médios de dímero D entre sobreviventes e não sobreviventes de PAC não foi estatisticamente significativa. Até o momento, os efeitos dos níveis de dímero D no prognóstico de pacientes com PAC ainda não foram analisados e discutidos sistematicamente. Portanto, esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada para explorar o papel do dímero D na predição de mortalidade em pacientes com PAC. Foi levantada a hipótese de que níveis elevados de dímero D podem prever maior risco de mortalidade em pacientes com PAC.

MÉTODOS

Protocolo e registro

De acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA),

Endereço para correspondência:

Qian-Yun Zhang. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, 63 Huangtang Rd, Meijiang District, Meizhou, 514031, China. Tel.: 86 075 3220-2723. Fax: 86 075 3220-4840. E-mail: qianyunzhangmzh@163.com
Apoio financeiro: Nenhum.

o protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Registro CRD42020188254) antes da realização desta revisão sistemática e meta-análise.

Estratégia de busca

A estratégia de busca baseou-se nos seguintes termos: ("Pneumonia" OU "Pneumonitis" OU "Pneumonitides" OU "Pulmonary Inflammation" OU "Lung Inflammation") E ("D-dimer Fibrin" OU "D-dimer Fragments" OU "Fibrin Fragment D1 Dimer" OU "Fibrin Fragment DD" OU "D-dimer" OU "Fibrin Fragment D-dimer" OU "Fibrin Fragment D"). Dois dos autores fizeram buscas nos seguintes bancos de dados: PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library e Ovid MEDLINE, desde seu início até 26 de julho de 2020. Além disso, foi realizada uma busca manual de referências cruzadas e artigos relacionados para complementar a busca eletrônica. Quando a mesma população foi estudada em estudos com gêmeos, o mais completo ou o mais recente foi incluído.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão de estudos foram os seguintes: detecção dos níveis de dímero D no sangue de pacientes adultos com PAC; exploração da relação entre níveis de dímero D no sangue e mortalidade de pacientes com PAC; e publicações em inglês ou chinês.

Os critérios de exclusão de estudos foram os seguintes: publicações sobrepostas ou duplicadas; tipos de publicações como resumos, revisões, relatos de caso, cartas ou aquelas baseadas em modelos experimentais em animais; e estudos envolvendo crianças.

Extração de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois dos pesquisadores. Divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador.

Os dados extraídos incluíram características do estudo (nome do primeiro autor, ano de publicação, país, tamanho da amostra e média de idade da coorte), desenho do estudo (retrospectivo ou prospectivo), características da amostra (tempo de coleta da amostra, tipo de espécime coletado e métodos de detecção), mortalidade e métodos de análise de dímero D (melhor limite de corte, faixa de normalidade e número de verdadeiros positivos, falsos positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos, bem como níveis médios de dímero D em sobreviventes e não sobreviventes). Escrevemos aos autores dos estudos para solicitar dados ausentes quando necessário. Quando nenhuma resposta foi recebida em quatro semanas, utilizamos estimativas com base nos dados disponíveis ou o estudo foi removido da revisão.

Avaliação da qualidade

Os mesmos dois pesquisadores utilizaram a *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados. A pontuação

total na NOS varia de 0 a 9; estudos com pontuação ≥ 6 foram considerados de alta qualidade.

Análise estatística

Os níveis de dímero D em sobreviventes e não sobreviventes de PAC foram sintetizados quantitativamente utilizando o programa *Review Manager*, versão 5.0 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). A diferença da média ponderada foi utilizada para comparar as variáveis contínuas. A sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (RV+), RV negativa (RV-), OR diagnóstica e curva *summary ROC* (sROC) dos valores normais e de corte para predição de mortalidade por PAC (e seus respectivos IC95%) foram sintetizadas utilizando o programa *Meta-DiSc*, versão 1.4 (Cochrane Colloquium, Barcelona, Espanha). Quando médias e intervalos foram aplicados aos dados contínuos, os desvios-padrão foram calculados de acordo com Hozo et al.⁽¹⁰⁾ O teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar a heterogeneidade estatística, que foi quantificada por *I*² entre os estudos. A significância estatística foi definida como $p < 0,1$ e $I^2 > 50\%$. O modelo de efeitos fixos foi aplicado aos estudos sem heterogeneidade significativa, e o modelo de efeitos aleatórios, aos estudos com heterogeneidade significativa. A análise de sensibilidade foi realizada após a eliminação dos artigos um por um (*Review Manager*) para estimar se os resultados combinados eram estáveis ou não. O potencial viés de publicação foi avaliado por meio de gráficos de funil.

RESULTADOS

Seleção de estudos

A busca nos bancos de dados selecionados encontrou 1.073 estudos, enquanto nenhuma referência cruzada ou artigo relacionado foi selecionado para análise. Após a remoção de 174 duplicatas, os títulos e resumos de 899 artigos foram revisados, sendo que 822 foram considerados irrelevantes para o tema da pesquisa e excluídos. Dos 77 artigos restantes que foram cuidadosamente revisados, 8 foram incluídos no estudo. O fluxograma do processo de seleção dos estudos é mostrado na Figura 1.

Características dos estudos incluídos

As principais características dos estudos^(6-9,11-14) incluídos nesta revisão são apresentadas na Tabela 1. O ano de publicação dos estudos variou de 2003 a 2018. Houve 7 estudos prospectivos^(6-9,11,13,14) e 1 estudo retrospectivo.⁽¹²⁾ Os níveis médios de dímero D de sobreviventes e não sobreviventes de PAC foram relatados em 5 estudos.^(6-9,14) Para a predição de mortalidade por PAC, as taxas de verdadeiro-positivos e negativos e falso-positivos e negativos foram calculadas em 3 estudos^(6,7,12) que relataram os melhores valores de corte (Tabela S1) e em 3 estudos^(11,13,14) que relataram faixas de normalidade (Tabela S2). Os métodos de teste de dímero D foram relatados em 7 estudos,^(6-9,11,13,14) mas nenhum desses estudos relatou se foram ou não realizadas medições cegas

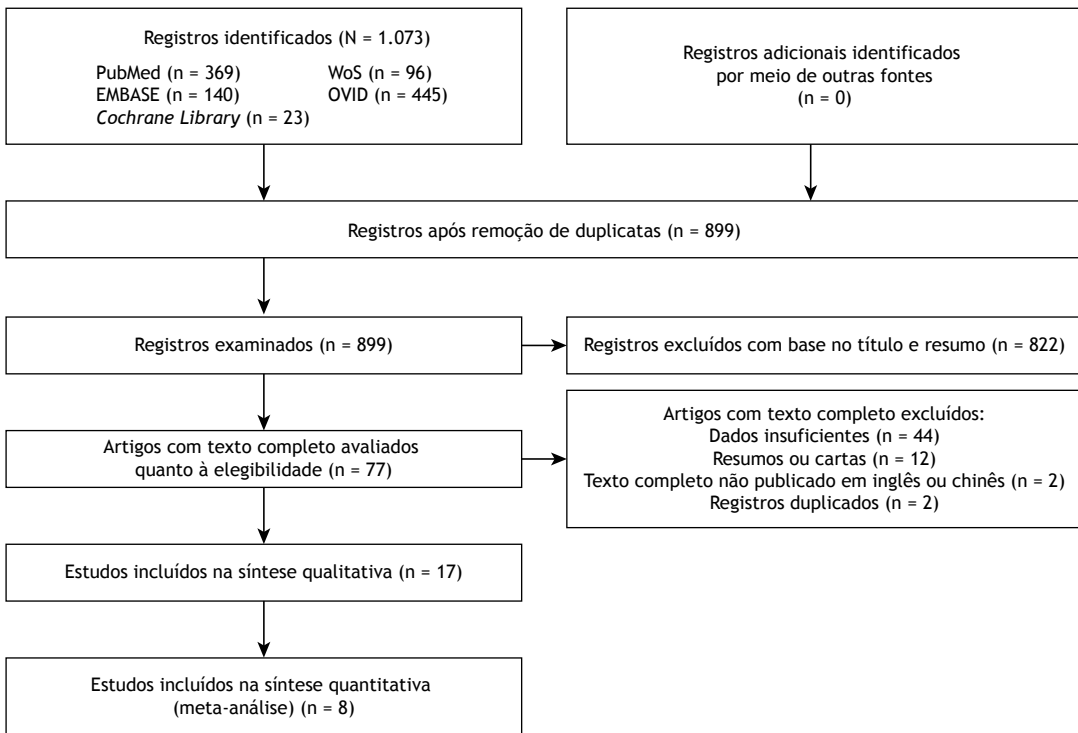


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos. WoS: *Web of Science*.

ou independentes. O acompanhamento foi realizado desde a alta até 90 dias depois.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

As pontuações na NOS obtidas pelos estudos incluídos nesta revisão estão resumidas na Tabela 1. Nenhum dos estudos forneceu informações sobre fatores de confusão (dados basais, isto é, idade) nos pacientes com e sem níveis elevados de dímero D. Apenas 1 estudo descreveu explicitamente o método de avaliação da mortalidade.⁽¹³⁾ Os detalhes da avaliação da qualidade metodológica são apresentados na Tabela S3.

Valor preditivo do dímero D para mortalidade por PAC

Oito 8 estudos^(6-9,11-14) envolvendo 2.126 pacientes com PAC foram incluídos nesta meta-análise. A mortalidade dos pacientes com PAC variou de 4,4% a 15,6%. A mortalidade combinada dos estudos incluídos foi de 0,10 (IC95%: 0,08-0,14; Figura S1). Os níveis de dímero D combinados em 507 pacientes de 5 estudos^(6-9,14) apresentaram diferenças significativas entre sobreviventes e não sobreviventes (diferença da média ponderada = 1,03 mg/L; IC95%: 0,81-1,26; $p < 0,00001$; Figura 2). Três estudos^(6,7,12) relataram os melhores valores de corte de dímero D para predição de mortalidade por PAC: 2,0 mg/L⁽¹²⁾; 1,538 mg/L⁽⁷⁾; e 1,798 mg/L⁽⁶⁾ (Tabela S1). Os resultados combinados foram os seguintes: sensibilidade = 0,75 (IC95%: 0,63-0,85; Figura 3A); especificidade = 0,82 (IC95%: 0,79-0,85; Figura 3B); RV+ = 3,88 (IC95%: 2,34-6,42;

Figura 3C); RV- = 0,31 (IC95%: 0,20-0,47; Figura 3D); OR diagnóstica = 12,65 (IC95%: 7,09-22,57; Figura 3E); e ASC = 0,848 (ep = 0,046; Figura 3F). Três estudos^(11,13,14) relataram a faixa de normalidade dos níveis de dímero D para predição de mortalidade por PAC (Tabela S2). Os resultados combinados foram os seguintes: sensibilidade = 0,96 (IC95%: 0,90-0,99; Figura 4A); especificidade = 0,21 (IC95%: 0,19-0,24; Figura 4B); RV+ = 1,21 (IC95%: 1,10-1,33; Figura 4C); RV- = 0,24 (IC95%: 0,11-0,53; Figura 4D); e OR diagnóstica = 4,97 (IC95%: 2,19-11,27; Figura 4E).

Análise de sensibilidade e viés de publicação

Foi realizada uma análise de sensibilidade sobre a exclusão sequencial de estudos para cada índice, e nenhuma dessas exclusões afetou significativamente os resultados, indicando que os resultados do presente estudo são relativamente estáveis. O gráfico de funil dos 8 estudos incluídos na análise não mostrou nenhuma assimetria óbvia (Figura 5), o que sugere que o viés de publicação não foi significativo.

DISCUSSÃO

Cinco estudos^(6-9,14) incluindo 563 pacientes com mostraram que, quando comparados aos sobreviventes da PAC, os não sobreviventes apresentaram níveis muito maiores de dímero D no sangue. Os resultados mostraram que o melhor valor de corte de dímero D apresentou alta especificidade combinada e relativamente baixa sensibilidade combinada para predição de mortalidade. Por sua vez, valores normais

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na análise.

Estudo	Ano de publicação	País	Tamanho da amostra	Idade, anos ^a	P/R	Contexto clínico	Melhor valor de corte	Faixa de normalidade	Coleta de sangue	Tipo de espécime	Método de detecção	Contexto hospitalar	Taxa de mortalidade, % (n/N)	Desfecho principal	Pontuação na NOS
Chalmers et al. ⁽¹¹⁾	2009	Reino Unido	314	61 [42-73]	P	PAC	N/A	0-0,5 mg/L	Na admissão	N/A	ELISA	Hospital-escola	7,0 (22/314)	Mortalidade em 30 dias	5
Dai et al. ⁽¹²⁾	2018	China	230	82 [74-87]	R	PAC com DPOC	2,0 µg/mL	N/A	N/A	N/A	N/A	Um hospital-escola terciário especializado e um hospital secundário	6,6 (19/290)	Mortalidade hospitalar	6
Milbrandt et al. ⁽¹³⁾	2009	EUA	732	N/A	P	PAC	N/A	0-0,256 mg/L	Admissão no PS	Plasma	Imunoensaio de látex	Hospitais acadêmicos e comunitários	11,5 (84/732)	Mortalidade em 90 dias	7
Nastasijević Borovac et al. ⁽⁷⁾	2014	Sérvia	129	64,8 ± 13,3	P	PAC	1,538 mg/L	N/A	Na admissão	Plasma	Método do látex quantitativo	Hospital-escola	10,1 (13/129)	Mortalidade hospitalar	4
Salluh et al. ⁽⁶⁾	2011	Brasil	90	73,5 [57,7-83,0]	P	PAC grave	1,798 mg/L	N/A	Primeiro dia de admissão na UTI	N/A	Imunoturbidimetria	Hospital terciário	15,6 (14/90)	Mortalidade hospitalar	6
Shilon et al. ⁽⁹⁾	2003	Israel	68	67,0 ± 20,8	P	PAC	N/A	0-0,375 mg/L	Na admissão	Plasma	Ensaio Dímero D Miniquant	Hospital de atenção primária	4,4 (3/68)	Mortalidade hospitalar	7
Snijders et al. ⁽¹⁴⁾	2012	Países Baixos	147	63,1 ± 17,8	P	PAC	N/A	0-0,5 mg/L	Primeiro dia de admissão	Soro	ELISA	Um hospital-escola	5,4 (8/147)	Mortalidade em 30 dias	6
Xu et al. ⁽⁷⁾	2017	China	126	62,5 ± 8,9	P	PAC	N/A	N/A	N/A	Soro	Imunoturbidimetria	Um hospital terciário	14,3 (18/126)	Mortalidade hospitalar	6

P: prospectivo; R: retrospectivo; NOS: Newcastle/Ottawa Scale; e PAC: pneumonia adquirida na comunidade. ^aValores expressos como mediana [IIQ] ou média ± dp, exceto onde indicado.

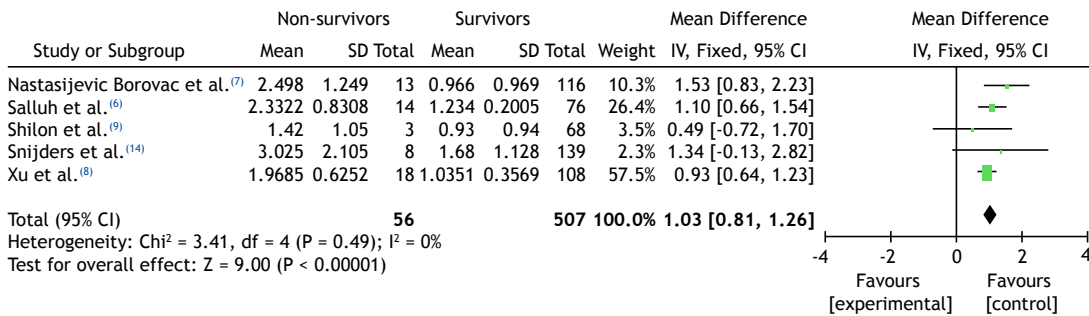


Figura 2. Meta-análise e gráfico de floresta dos níveis de dímero D em sobreviventes e não sobreviventes.

de dímero D no sangue apresentaram altíssima sensibilidade e baixíssima especificidade.

A mortalidade por PAC de pacientes hospitalizados foi estimada entre 6% e 20%,⁽¹⁵⁾ com grande variação dependendo do contexto de atendimento, da gravidade da doença e do período de acompanhamento. Em nosso estudo, a mortalidade por PAC combinada foi de 10% (IC95%: 0,08-0,14), basicamente consistente com os resultados anteriores.

O dímero D inclui múltiplos fragmentos de peptídeos específicos, produzidos pela degradação da fibrina reticulada. É comumente utilizado para o diagnóstico de embolia pulmonar. As respostas pró-coagulantes do paciente estão intimamente associadas à reação inflamatória à infecção.⁽¹⁶⁾ Um estudo⁽¹⁷⁾ que recrutou 684 pacientes de PS com infecção ou sepse, 19% dos quais diagnosticados com PAC, revelou que níveis elevados de dímero D estavam relacionados à mortalidade em 28 dias. Além disso, foi relatado que a sepse induziu uma pontuação de coagulopatia > 4 e elevação dos níveis de dímero D (mais de seis vezes o valor de referência), o que foi associado a pior prognóstico de COVID-19 grave.⁽¹⁸⁾ Ademais, outro estudo sugeriu que o aumento dos níveis de dímero D é a alteração mais significativa dos parâmetros de coagulação em pacientes com COVID-19 grave, e valores progressivamente crescentes podem ser utilizados como parâmetro prognóstico de pior desfecho.⁽¹⁹⁾ Os níveis de dímero D podem ser extremamente úteis para identificar pacientes que poderiam ser potenciais alvos de intervenções terapêuticas destinadas a resolver distúrbios de coagulação, como heparina ou proteína C ativada recombinante. Nossos dados combinados mostraram que os não sobreviventes de PAC apresentaram maiores níveis de dímero D do que os sobreviventes de PAC, o que sugeriu que níveis elevados de dímero D podem estar relacionados a maior risco de morte em pacientes com PAC.

As ferramentas mais utilizadas para a avaliação inicial da PAC são o CURB-65 e o PSI. A utilização do PSI aumentou a proporção de pacientes de baixo risco que foram tratados ambulatorialmente com segurança.⁽³⁾ Nossa meta-análise constatou que valores de dímero D dentro da faixa de normalidade podem ajudar a identificar pacientes com PAC de baixo risco. Os modelos prognósticos do PSI e do CURB-65

foram aplicados a pacientes imunocompetentes com pneumonia, desde o diagnóstico, para a predição de mortalidade em 30 dias.⁽³⁾ Uma meta-análise⁽²⁰⁾ constatou que a ASC da curva sROC do PSI foi de 0,81 ($ep = 0,008$) para a predição de mortalidade por PAC e que a taxa de mortalidade cumulativa foi de 8,3%. O presente estudo combinou o melhor valor de corte de dímero D e mostrou que a ASC foi boa (ASC = 0,848; $ep = 0,046$).

Foi relatado que a detecção de níveis de dímero D em pacientes com PAC pode afetar os procedimentos de diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) e pode até causar a utilização de testes desnecessários e caros.⁽²¹⁾ No entanto, quando o TEV é excluído, o dímero D apresenta muito mais significância na avaliação clínica abrangente.^(22,23) Níveis elevados de dímero D podem lembrar o clínico de avaliar o risco de TEV nesses pacientes. Portanto, a adição do teste de dímero D ao algoritmo de diagnóstico tem o potencial de tornar o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes ambulatoriais mais conveniente e econômico. No entanto, pacientes com níveis de dímero D superiores aos níveis de referência não são avaliados sistematicamente para detecção da presença ou não de TEV. Isso significa que o TEV não detectado pode causar mortalidade por PAC.⁽²¹⁾ Por outro lado, como a TVP não pode ser diagnosticada apenas pela avaliação clínica, quando os pacientes apresentam níveis de dímero D dentro da faixa de normalidade, a TVP pode ser excluída.⁽²⁴⁾ Portanto, níveis "normais" de dímero D poderiam ser utilizados para prever o prognóstico da PAC, sem serem afetados pela TVP. No presente estudo, a RV- combinada do nível "normal" de dímero D foi de 0,24 (IC95%: 0,11-0,53), a qual foi semelhante à da pontuação de 0-1 no CURB-65 (RV- = 0,21 [IC95%: 0,15-0,30]) em um estudo anterior,⁽²⁰⁾ indicando que níveis de dímero D dentro da faixa de normalidade são úteis para identificar pacientes com PAC com baixo risco de mortalidade.

A heterogeneidade entre os estudos foi significativa para algumas variáveis. Diferentes métodos de teste de dímero D, a coleta de amostras de sangue, a gravidade da PAC e a distribuição por idade podem causar heterogeneidade óbvia. Portanto, aplicou-se o modelo de efeitos aleatórios aos dados combinados,

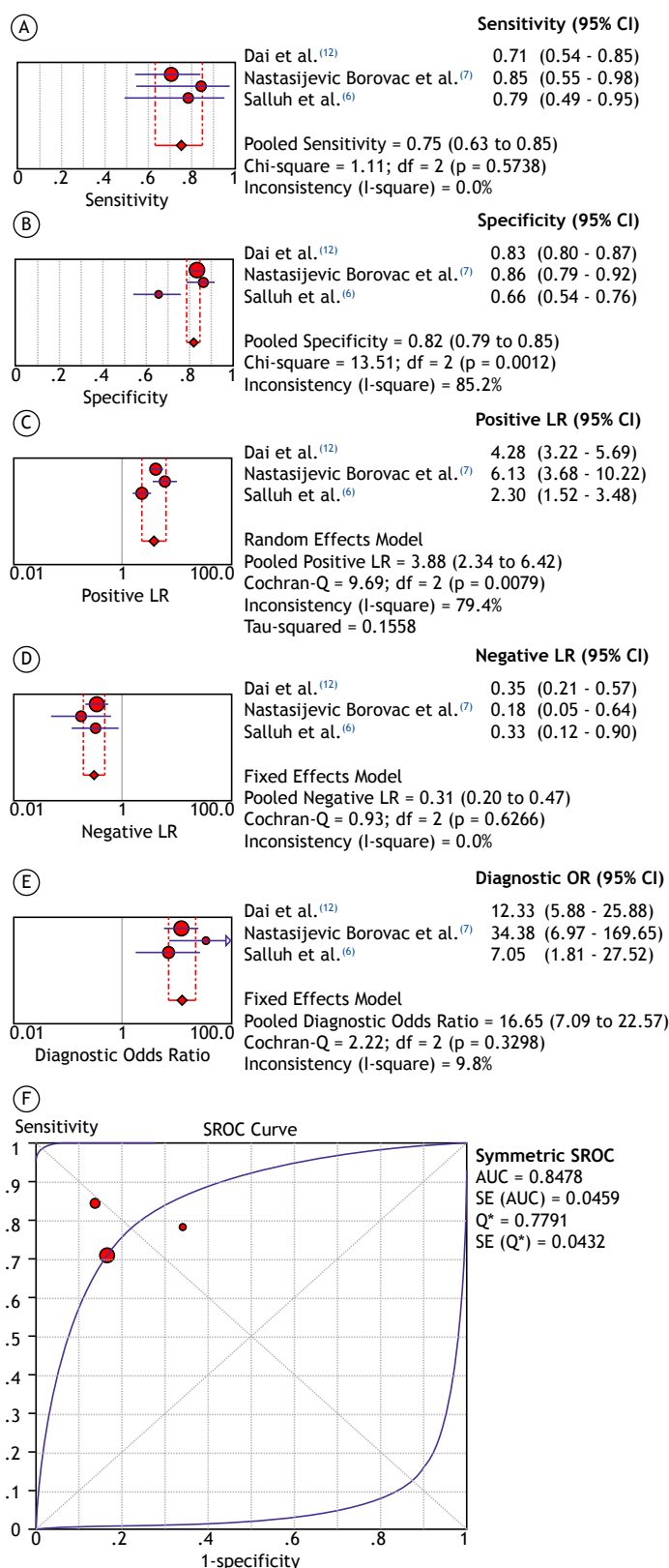


Figura 3. Melhores valores de corte de dímero D para predição de mortalidade. Gráfico de floresta e meta-análise da sensibilidade, em A; especificidade, em B; razão de verossimilhança (RV) positiva, em C; RV negativa, em D; odds ratio diagnóstica, em E; e curva summary ROC, em F.

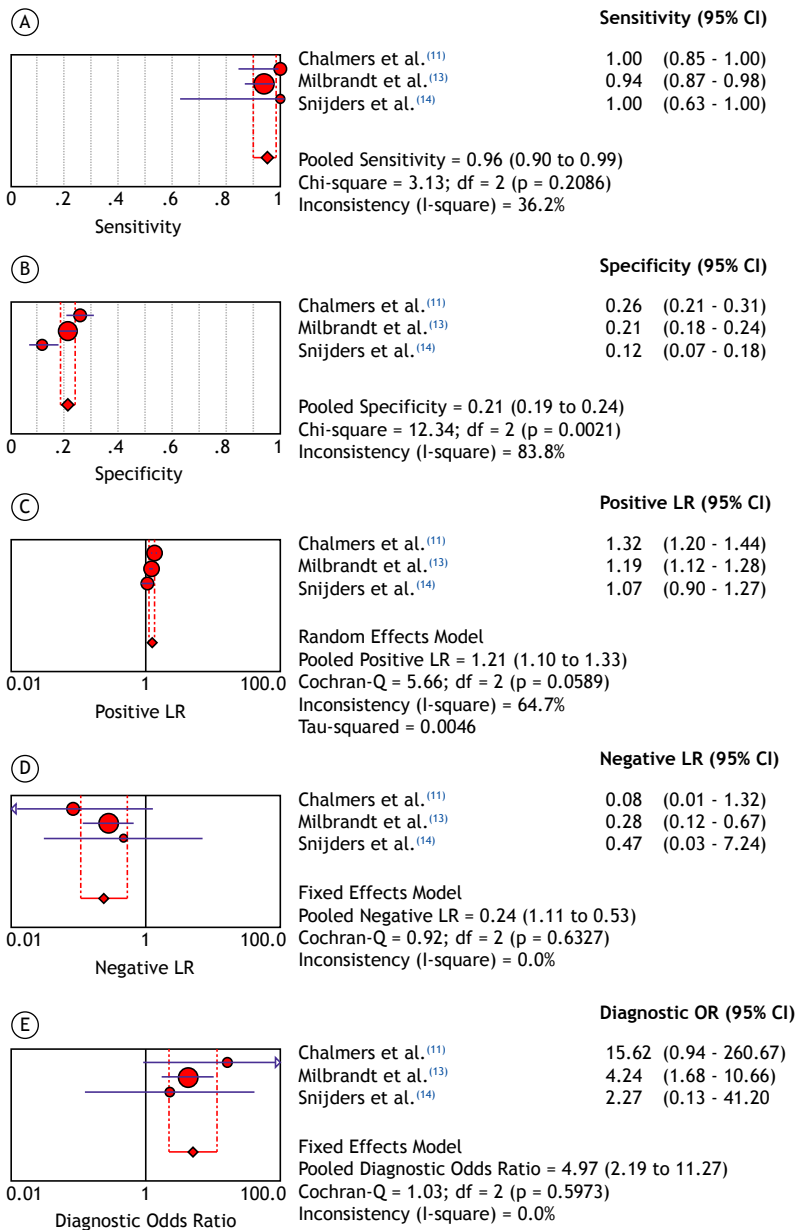


Figura 4. Valores de dímero D normais para predição de mortalidade. Gráfico de floresta e meta-análise da sensibilidade, em A; especificidade, em B; razão de verossimilhança (RV) positiva, em C; RV negativa, em D; e odds ratio diagnóstica, em E.

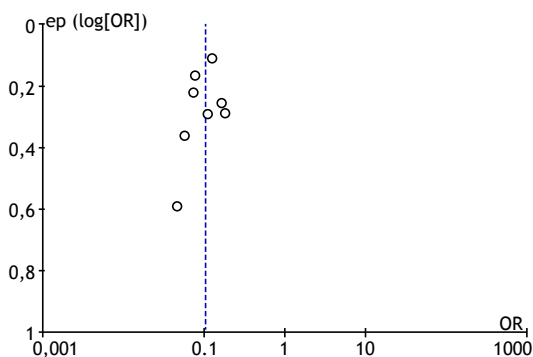


Figura 5. Gráfico de funil do viés de publicação.

o que poderia reduzir o efeito da heterogeneidade, mas não eliminá-lo.

Embora nosso estudo não possa provar que os níveis de dímero D podem ser utilizados como biomarcador único substituindo os escores clássicos e bem validados, o dímero D pode ser rapidamente quantificado, e a utilização de níveis de dímero D juntamente com o PSI pode ajudar na predição de mortalidade por PAC, melhorando o tratamento e manejo da doença de forma mais precisa e científica.

No presente estudo, houve várias limitações. Em primeiro lugar, a principal limitação foi que a qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise era em

geral baixa, sendo as pontuações de comparabilidade de todos iguais a zero, e nenhum forneceu informações sobre métodos de cegamento. Em segundo lugar, houve alta heterogeneidade entre os estudos e, portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela. Em terceiro lugar, embolia pulmonar ou tromboembolismo pulmonar não foram listados como critério de exclusão em 5 dos estudos.^(6,9,12-14) Em quarto lugar, a maioria dos estudos foi realizada em um único centro, o que pode ter causado viés de admissão ou seleção. Por último, mas não menos importante, o pequeno tamanho da amostra e o pequeno número de estudos reduziram a aplicabilidade desta meta-análise. No entanto, foram utilizadas múltiplas estratégias para a seleção dos estudos, e foram adotados critérios rígidos para a avaliação da qualidade metodológica. Os estudos incluídos na análise foram realizados em sete países de diferentes continentes, reduzindo o viés de publicação. Portanto, nossos resultados podem ser considerados confiáveis.

Em conclusão, como biomarcador, o dímero D no sangue pode ser útil para a avaliação inicial do risco de mortalidade de pacientes com PAC, especialmente para identificar pacientes com baixo risco de morte quando os níveis de dímero D estão dentro da faixa de normalidade. No entanto, ainda serão necessários estudos prospectivos bem desenhados para explorar o valor dos níveis de dímero D no sangue para predição de mortalidade por PAC em diferentes contextos clínicos no futuro.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CY: concepção e desenho do estudo; coleta dos dados; análise e interpretação dos dados; redação e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. HHZ, JH e QYZ: coleta dos dados; análise e interpretação dos dados; e aprovação da versão final. KL: concepção e desenho do estudo; revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, Isturiz RE, Swerdlow DL. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine*. 2020;38(4):741-751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.101>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-S72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Metlay JP, Waterer GVV, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Khan F, Owens MB, Restrepo M, Pova P, Martin-Loeches I. Tools for outcome prediction in patients with community acquired pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(2):201-211. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1268051>
- Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(3):273-282. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.002>
- Salluh JIF, Rabello LSCF, Rosolem MM, Soares M, Bozza FA, Verdeal JCR, et al. The impact of coagulation parameters on the outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia requiring intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2011;26(5):496-501.
- Nastasijević Borovac D, Radjenović Petković T, Pejčić T, Stanković I, Janković I, Ćirić Z, Rancić M. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Med Glas (Zenica)*. 2014;11(1):37-43. PMID: 24496339.
- Xu YJ, Shen GZ, Shen JY, Sun WM, Chen SL. Value of serum PCT, D-D, and NT-proBNP in evaluation of illness condition of patients with community-acquired pulmonary infection [Article in Chinese]. *Chin J Nosocomiol*. 2017;27:2972-2975. <https://doi.org/10.11816/cn.ni.2017-170386>
- Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B, Yinnon AM, Margalit M, Sulkes J, et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(8):745-748. <https://doi.org/10.1097/00001721-200312000-00009>
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
- Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2009;53(5):633-638. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.022>
- Dai RX, Kong QH, Mao B, Xu W, Tao RJ, Wang XR, et al. The mortality risk factor of community acquired pneumonia patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0587-7>
- Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*. 2009;15(11-12):438-445. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00091>
- Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):436-441. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.10.019>
- Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302-1318. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7>
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441001>
- Rodolo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1991-1999. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.033>
- Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100742. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878-883. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133280>
- Mclvor RA. Plasma d-dimer for outcome assessment in patients with CAP: not a replacement for PSI. *Chest*. 2004;126(4):1015-1016. <https://doi.org/10.1378/chest.126.4.1015>
- Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226-3256. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024828>
- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398(10294):64-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1)
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-1235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153>



Mesotelioma pleural maligno: uma atualização

Glaucia N. M. Hajj^{1,2}, Carolina H. Cavarson^{1,2},
Clóvis Antônio Lopes Pinto³, Gabriela Venturi⁴, João R. Navarro⁴,
Vladimir C. Cordeiro de Lima^{2,5}

1. Instituto Internacional de Pesquisa, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP), Brasil.
2. Instituto Nacional de Oncogenômica e Inovação, São Paulo (SP), Brasil.
3. Departamento de Patologia Anatômica, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP), Brasil.
4. BP Mirante, São Paulo (SP), Brasil.
5. Rede D'Or, São Paulo (SP), Brasil.

Recebido: 25 março 2021.
Aprovado: 11 setembro 2021.

Trabalho realizado no AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Mesoteliomas malignos correspondem a um tipo raro de câncer que afeta as superfícies mesoteliais, normalmente a pleura e o peritônio. São associados à exposição ao amianto, porém, devido ao período de latência de mais de 30 anos e seu difícil diagnóstico, a maioria dos casos não é detectada até que estágios avançados sejam alcançados. As opções de tratamento para esse tipo de tumor são bastante limitadas e a taxa de sobrevida varia de 12 a 36 meses. Esta revisão discute a fisiopatologia molecular, o diagnóstico atual e as opções terapêuticas mais recentes para a doença.

Descritores: Mesotelioma pleural; Tratamento; Alterações moleculares.

INTRODUÇÃO

O mesotelioma maligno (MM) é um tipo raro de câncer associado à exposição ocupacional ou ambiental ao amianto em 80% dos casos.⁽¹⁾ O primeiro caso de MM associado ao amianto foi reportado nos EUA, em 1967, decorrente de uma epidemia de MM entre mineiros, determinando assim a associação entre a exposição ao amianto e o desenvolvimento da doença. Embora raro, a incidência de MM vem aumentando desde a segunda metade do século 20, contexto no qual o MM tem sido ligado ao uso indiscriminado de amianto ao longo do último século.⁽²⁾ A verdadeira extensão dessa epidemia de MM pelo mundo permanece desconhecida. Atualmente, a maior carga de uso de amianto se concentra no Brasil, na Rússia, Índia e China.⁽³⁾

A pleura é a região mais comum de origem do MM (73-85%), seguida do peritônio (7-18%).⁽⁴⁻⁶⁾ O MM afeta predominantemente homens (proporção de 5:1 entre homens e mulheres), e seu risco aumenta com a idade, vindo a ser mais prevalente em indivíduos com >65 anos de idade.^(7,8)

Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia têm as mais altas taxas de incidência de MM, enquanto o Japão e países da Europa Central possuem os menores frequências.⁽⁹⁾ Estima-se que entre 2005 e 2050, aproximadamente 94.000 casos de mesotelioma pleural maligno (MPM) e 15.000 casos de mesotelioma peritoneal maligno terão sido diagnosticados nos EUA.⁽¹⁰⁾

O Brasil é considerado um dos mais importantes produtores e exportadores de amianto. A taxa de mortalidade no MM vem crescendo continuamente no Brasil, passando de 0,64

morte por milhão de habitantes em 1980 a 1,18 morte por milhão de habitantes em 2002. Entre 1980 e 2010, registrou-se um total de 3.718 mortes por mesotelioma, a maioria (2.180) tendo ocorrido no sudeste do país. A taxa de mortalidade entre homens e mulheres mostrou-se equilibrada, sendo que 80,7% das mortes ocorreram em pessoas com mais de 50 anos. No entanto, muitos pacientes permanecem sem receber um diagnóstico, o que resulta na atual baixa incidência de MM no Brasil.⁽¹¹⁻¹³⁾

Mutações germinativas em genes de predisposição ao câncer são descritas em aproximadamente 12% dos pacientes com MPM, sendo mais comuns em pacientes mais jovens e mulheres com pouca ou nenhuma exposição ao amianto, bem como aqueles com histórico familiar de câncer ou histórico pessoal de câncer (melanoma, mesotelioma, câncer de mama). BAP1 é o gene mais frequentemente mutado nessas situações, contabilizando 3-7% dos casos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

O PAPEL DO AMIANTO NA PATOGENIA DO MESOTELIOMA

Amianto é o nome genérico de seis variedades de minerais fibrosos encontrados em rochas ígneas e metamórficas: crisotila (serpentina – amianto branco), amosita e actinolita (anfíbólio – amianto marrom), e antofilita, arcidolita e tremolita (anfíbólio – amianto azul).⁽¹⁴⁾ A associação entre a exposição a anfíbólios e o mesotelioma pleural maligno (MPM) é amplamente descrita, sendo a crocidolita considerada o tipo mais oncogênico. Acredita-se que, quanto mais finas e longas sejam as fibras (especialmente aquelas de comprimento acima de 8,0µm e espessura maior que 0,25µm), mais

Endereço para correspondência:

Glaucia Noeli Maroso Hajj. Centro Internacional de Pesquisa e Ensino, AC Camargo Cancer Center, R. Taguá, 440, Liberdade, CEP: 01509-010, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 011 99113-1337. E-mail: ghajj@accamargo.org.br

Apoio financeiro: Instituto Nacional de Oncogenômica e Inovação Terapêutica (INCITO-INOTE).

perigosas elas são, uma vez que penetram os pulmões, persistem por mais tempo na pleura, causando ciclos de dano e recuperação recorrentes no tecido, e inflamação local.⁽¹⁷⁾ A exposição ao amianto e outros minerais fibrosos pode causar asbestose, câncer de pulmão, pleurisia benigna, placas pleurais e MPM.^(18,19) Contudo, a exposição ao amianto é muito pouco associada ao mesotelioma peritoneal maligno (33-50% dos pacientes reportam exposição prévia ao amianto), assim como a época e a duração da exposição não se correlacionam diretamente ao desenvolvimento da doença.⁽⁹⁾

Embora a associação entre a exposição ao amianto e a patogênese do mesotelioma seja amplamente aceita, nenhuma hipótese comum foi alcançada para explicar a doença até então. Até 80% dos pacientes com MPM

foram previamente expostos ao amianto. Entretanto, a razão pela qual apenas uma pequena proporção de indivíduos expostos ao amianto desenvolve o MM (2-10%) ainda é desconhecida⁽¹⁷⁾ (Figura 1).

Células mesoteliais (CM) são altamente suscetíveis à citotoxicidade do amianto, e muitos eventos patogênicos podem contribuir para carcinogênese do MPM durante o longo período de latência entre a exposição ao amianto e o desenvolvimento do tumor.⁽²⁰⁾ As CM são afetadas por várias mudanças celulares induzidas pelo amianto, tais como dano ao DNA, inibição do ciclo celular e apoptose.⁽²¹⁻²⁴⁾ Inversamente, as CM produzem muitos mediadores inflamatórios em resposta ao amianto.⁽²⁵⁾

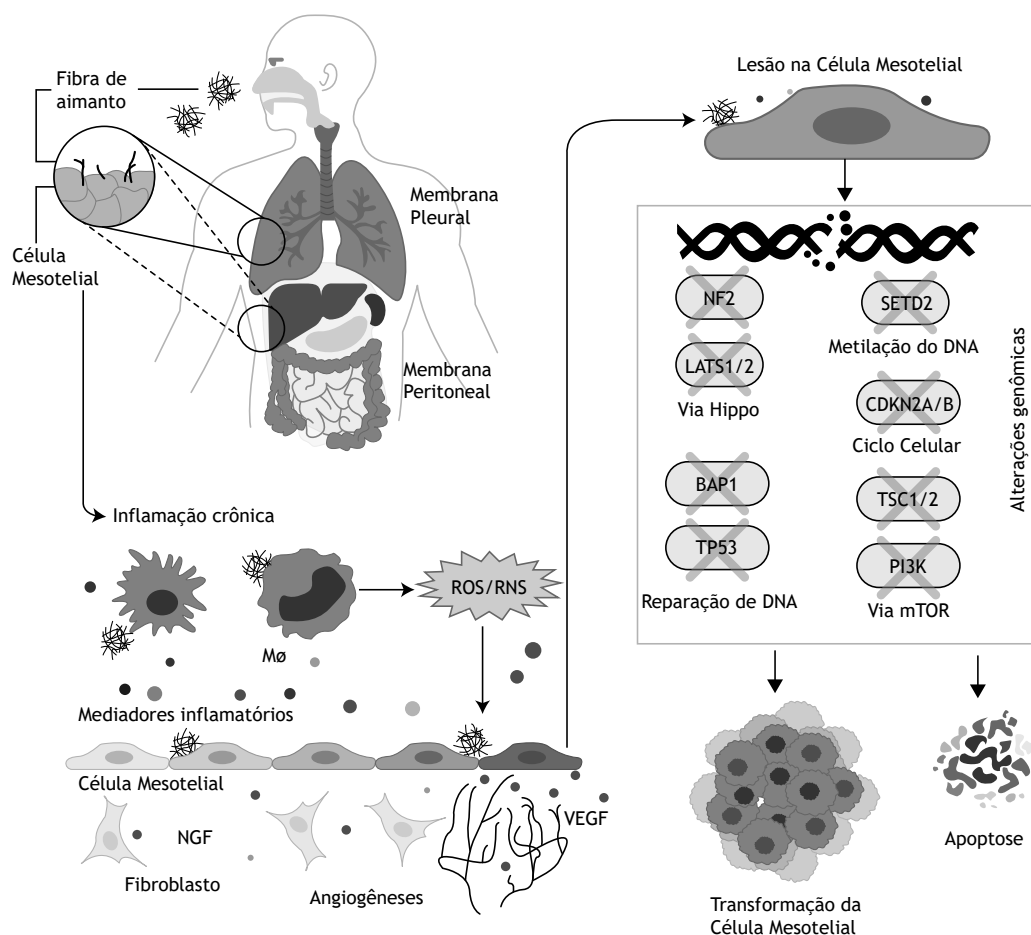


Figura 1. Mecanismos moleculares associados à patogênese do MM. Fibras de amianto inaladas atravessam as vias aéreas terminais e se alojam no espaço pleural. Macrófagos tentam fagocitar essas fibras sem efeito e, com isso, liberam espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), o que pode ocasionar dano genotóxico e recrutar outras células inflamatórias e imunes. Dano recorrente no DNA por ROS e RNS pode acarretar acúmulo de mutações oncogênicas nas células mesoteliais. Os genes mais frequentemente mutados em mesoteliomas e que podem ser associados à transformação maligna de células mesoteliais estão envolvidos no reparo de DNA, via Hipo, controle do ciclo celular, metilação de DNA e via mTOR. Mutações germinativas em genes associados a reparo de DNA (BAP1, BRCA1, CHECK2 etc.) são encontrados em 12% dos pacientes com mesotelioma e estão associados ao surgimento precoce da doença e bom prognóstico. Paralelamente, a liberação de mediadores inflamatórios no microambiente do tumor pode promover sobrevivência celular (inibindo sinais apoptóticos) e estimular a proliferação de célula mesotelial (mesmo na presença de dano ao DNA), ativar fibroblastos para produzir proteínas de matriz extracelular e promover neoangiogênese. Essas modificações favorecem o crescimento do tumor e criam um ambiente imunossupressivo. Mφ-macrófagos; ROS-espécies reativas de oxigênio; RNS-espécies reativas de nitrogênio; NGF-fator de crescimento neurotrófico; VEGF-fator de crescimento endotelial vascular. Criado com BioRender.com.

Os mecanismos por meio dos quais a inflamação afeta o desenvolvimento do MM ainda não são completamente compreendidos, contudo, as evidências vêm indicando uma ligação entre o local da resposta inflamatória sistêmica e o prognóstico do paciente.⁽²⁶⁾ A resposta inflamatória intensa e sustentada é caracterizada pela migração de leucócitos e secreção de citocina, promovendo a transformação maligna da célula mesotelial.^(27,28) Células malignas atraem células supressoras derivadas da medula óssea (MDSCs), macrófagos associados ao tumor (TAMs) e linfócitos reguladores (Treg). Essas células potencializam o desenvolvimento tumoral e promovem evasão imune, remodelação da matriz extracelular e angiogênese^(29,30) (Figura 1).

O envolvimento da sinalização do fator de necrose tumoral alfa (TNFA) e do fator-kB nuclear (NF-kB) também foi indicado na resposta das CM ao amianto. A crocidolita causa acúmulo de macrófagos na pleura e no pulmão, que, por sua vez, liberam TNFA, além disso induz as CM a expressarem os receptores TNFA e TNF-R1 e a secretarem TNFA (gerando respostas parácrinas e autócrinas).⁽³¹⁾ A ativação da via NF-kB por TNFA permite que as CM que contêm danos no DNA induzido pelo amianto evoluam para MM. De fato, ao causar a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), cuja produção é catalisada pelo ferro, as fibras de amianto podem indiretamente induzir genotoxicidade, o que pode gerar um amplo espectro de mutações.⁽³²⁾ Portanto, considera-se que parte do mecanismo patogênico das fibras de amianto seja associada à sua persistência na pleura por longos períodos, desencadeando assim ciclos recorrentes de lesão/recuperação na região de inflamação.⁽³³⁻³⁵⁾ De fato, a presença de células inflamatórias no tumor é um fator prognóstico^(26,36-39) (Figura 1).

QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DO MPM

O período de latência entre a primeira exposição ao amianto e o diagnóstico de MM é de cerca de 30 anos. A indisponibilidade de um método eficiente para que a doença seja detectada em um estágio inicial dificulta seu diagnóstico.⁽⁴⁰⁾ Por sua vez, o diagnóstico é seguido de uma sobrevida de 12 e 30 meses quando há doença localizada, e entre 8 e 14 meses para a doença avançada.^(41,42) A maior parte dos pacientes é diagnosticada com doença avançada, nesse sentido, a terapia de primeira linha prolonga a sobrevida em cerca de três meses.^(8,43)

A manifestação clínica mais comum em casos de MPM é a dispneia progressiva, normalmente secundária à formação de efusão pleural, associada ou não a dor não pleurítica no peito causada pela invasão da parede torácica. Tosse produtiva, febre, astenia, hipóxia, perda de peso ou suores noturnos também podem estar presentes. A doença é normalmente unilateral (95%) e predominantemente localizada no hemitórax direito (60%). Os sintomas geralmente se manifestam insidiosamente e por um longo período

desde a apresentação inicial até o diagnóstico (3 a 6 meses), finalmente conduzindo ao diagnóstico em um estágio avançado.^(14,43)

O diagnóstico depende da integração entre quadro clínico, imagens e análise anatomopatológica. Especificamente, a efusão pleural aparece em exame físico ou radiografia torácica em até 95% dos casos, mas seu volume diminui conforme a doença progride. A presença de dor no peito ou uma massa palpável sugere invasão da parede torácica e representa a inoperabilidade cirúrgica. A tomografia torácica, assim como a imagem de ressonância magnética torácica, permite visualizar a efusão pleural, a presença de massas pleurais e avaliar os gânglios linfáticos hilares e mediastinais. Entretanto, a ressonância magnética é o método mais sensível e deveria ser considerada em casos potencialmente ressecáveis.⁽⁴³⁾ Por sua vez, o PET-CT (tomografia computadorizada acoplada à tomografia por emissão de pósitrons) é útil para detectar comprometimento dos gânglios linfáticos, comprometimento contralateral torácico e metástases à distância.^(14,44) A Figura 2 ilustra imagens radiológicas representativas de MPM.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2015 divide o MM de acordo com os subtipos epitelióide (60-80%), bifásico (10-15%) e sarcomatóide (10%). Os MPM com características desmoplásicas (2%) englobados no subtipo sarcomatóide. Em alguns casos, a classificação pode ser bastante difícil devido à presença de mais de um subtipo tumoral.^(45,46)

Os mesoteliomas epitelióides têm características arquitetônicas, citológicas e estromais que geram uma variedade de diagnósticos diferenciais em relação a outras neoplasias. No mesotelioma epitelióide, atipia e necrose nuclear são fatores prognósticos independentes que permitem classificá-los em baixo e alto grau histológicos.^(47,48)

Nos mesoteliomas sarcomatóides, as células são fusiformes e distribuídas em fascículos ou apresentam arquitetura desorganizada, com atipia citológica de leve a severa, além da possibilidade de conter elementos heterólogos. O mesotelioma bifásico deve conter pelo menos 10% de componentes epitelióides e sarcomatóides, enquanto o mesotelioma desmoplásico deve conter pelo menos 50% de estroma fibroso hialinizado. Pacientes com tumores sarcomatóides e bifásicos têm uma sobrevida significativamente pior que aqueles com mesotelioma epitelióide.⁽⁴⁹⁾

A citologia de fluido pleural permite que o diagnóstico de MPM seja estabelecido em 1/3 dos casos. Contudo, o diagnóstico limita-se ao subtipo epitelióide, uma vez que a variante sarcomatóide não descama no espaço pleural. A biópsia por aspiração de agulha fina (FNAB) oferece uma acurácia de aproximadamente 30%.⁽⁵⁰⁾ A biópsia pleural não guiada aumenta a precisão da FNAB, porém, a biópsia pleural por tomografia computadorizada é mais sensível e pode estabelecer o diagnóstico em ~87% dos casos.⁽⁴³⁾ O uso de videotoroscopia/pleuroscopia atinge uma

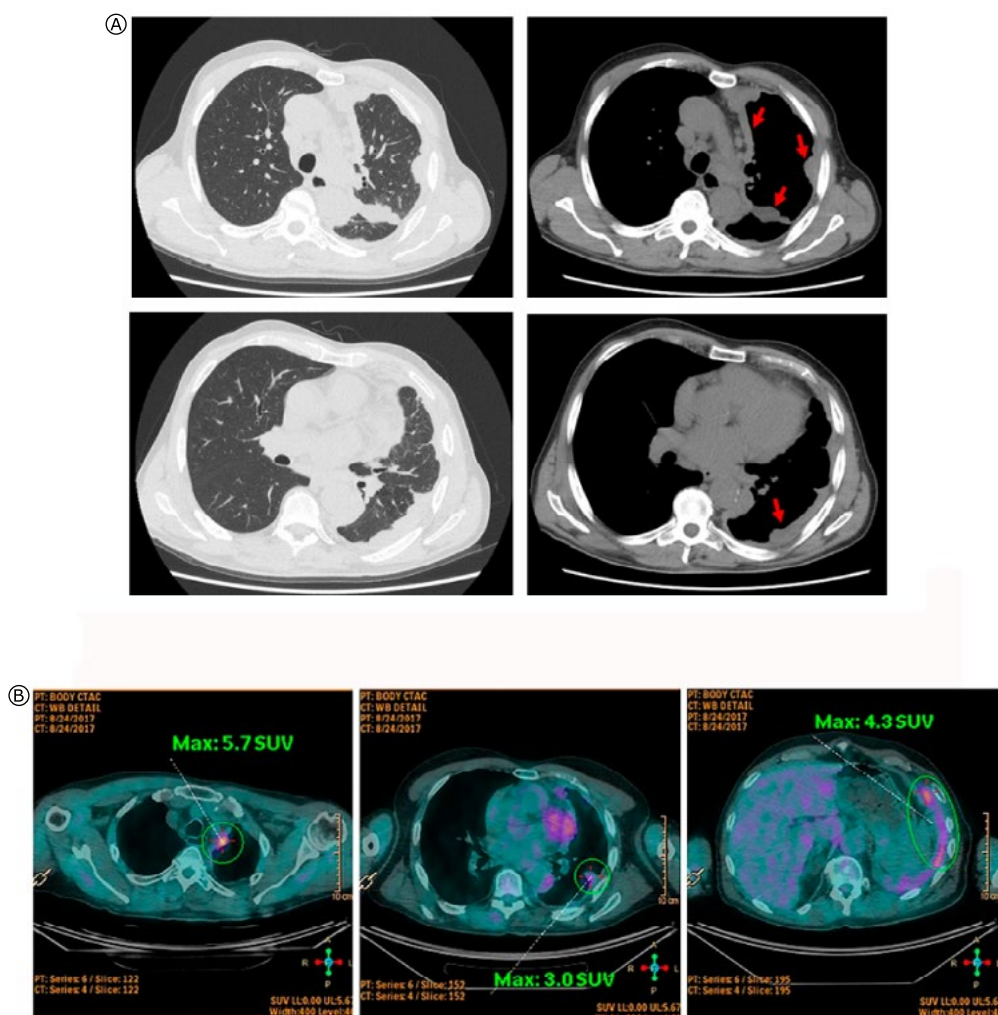


Figura 2. Imagens representativas do tórax de um paciente do sexo masculino diagnosticado com mesotelioma pleural maligno bifásico. (A) Tomografia computadorizada mostrando múltiplas áreas sobre o espessamento pleural na fissura, assim como na pleura mediastinal e parietal, algumas vezes formando nódulos pleurais, observadas no hemitórax esquerdo (setas vermelhas pequenas); (B) Tomografia 18-FDG PET-CT mostrando várias áreas do tecido hipermetabólico (ávido por glicose) na pleura no hemitórax esquerdo.

acurácia de $\geq 95\%$, representando, assim, o método diagnóstico ideal.⁽⁵¹⁾

O diagnóstico histopatológico de lesões mesoteliais envolve grandes desafios, incluindo a diferenciação entre lesões malignas e tumores benignos e hiperplasia mesotelial reativa ou pleurisia fibrosa reativa. Em biópsias pleurais, pode ser difícil diferenciar o mesotélio hiperplásico reativo do mesotelioma, uma vez que ambas as situações envolvem atipia citológica, maior celularidade e mitoses. Características de infiltração, padrão vascular, padrão de crescimento, extensão da necrose e características das papilas são critérios importantes que nem sempre são avaliados nas biópsias. Recentemente, a perda de expressão de BAP1 (proteína 1 associada a BRCA1) detectada por IHC, deleção homozigótica de CDKN2A (p16) determinada por FISH e expressão de metil-tio-adenosina fosforilase (MTAP)

por IHC foram adicionados como marcadores para a distinção entre células neoplásicas e não neoplásicas quando a proliferação mesotelial se limita à superfície serosa. Isso pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre hiperplasia mesotelial reativa e mesotelioma maligno in situ, bem como proliferações mesoteliais reativas (pleurisia) que podem se estender ao estroma e simular mesotelioma infiltrante.^(52,53) A expressão nuclear da proteína BAP1 é preservada em células mesoteliais reativas. Em mesoteliomas epitelioides, a perda total de expressão de BAP1 e deleção de CDKN2A está presente em até 70% dos casos.⁽⁵⁰⁾

O diagnóstico histopatológico do mesotelioma também é dificultado pois os padrões morfológicos do MPM podem simular uma variedade de malignidades epiteliais e não epiteliais, incluindo carcinomas, sarcomas, melanomas, linfomas, entre outros.⁽⁵⁰⁾ A

imuno-histoquímica (IHC) é fundamental para diferenciar tais entidades.⁽⁵²⁾ Contudo, não há marcador de IHC que seja por si só suficientemente sensível ou específico para identificar o MPM. Portanto, recomenda-se o uso de painéis compostos de pelo menos dois marcadores de carcinoma (ex., pCEA BER -EP4, MOC -31, Claudin 4, HEG1) e dois marcadores mesoteliais (ex., WT1, calretinina, CK5/6, D2-40)^(45,50) (Tabela 1).

O tumor adenomatoide pleural aparece de maneira solitária, com nódulo não infiltrado, podendo contribuir com o diagnóstico diferencial para mesotelioma adenomatoide/microcístico. A mutação somática de TRAF7 e a preservação de BAP1 favorecem o diagnóstico de um tumor adenomatoide.⁽⁵⁵⁾

Para o diagnóstico de carcinomas metastáticos, recomenda-se a adição de anticorpos específicos para regiões primárias, como adenocarcinomas do pulmão (TTF-1, napsin A), carcinomas de células escamosas (p63, p40), carcinomas de célula renal (PAX-8, CAIX), adenocarcinomas colorretais (CDX2) e adenocarcinomas da próstata (PSA, NKX.3), além do painel de IHC anteriormente descrito. O anticorpo GATA-3 expresso em carcinomas da mama e uroteliais também pode ser positivo em mesoteliomas. Melanomas metastáticos expressam S-100, Melan-A, HMB-45 e SOX-10. Tumores vasculares epitelioides (hemangioendotelioma e angiossarcoma) expressam CD34, CD31 e ERG, normalmente ausentes em mesoteliomas. O tumor pleural solitário pode imitar o mesotelioma sarcomatoide, porém, eles expressam STAT6 e CD34 e possuem a fusão genética NAB2-STAT6. No diagnóstico diferencial entre mesotelioma sarcomatoide ou bifásico e sarcoma sinovial (monofásico e bifásico), recomenda-se a testagem molecular para procurar por fusões SYT-SSX1 ou SYT-SSX2, uma vez que ambos apresentam marcação nuclear para TLE1. É desafiador conseguir estabelecer um diagnóstico diferencial por IHC entre mesotelioma sarcomatoide e sarcoma primário na parede torácica ou metástases de sarcoma para a pleura, especialmente quando componentes heterólogos estão presentes no mesotelioma.^(50,56) A Figura 3 ilustra fotomicrografias representativas de MPM.

VIAS MOLECULARES DE MM

Alterações genômicas

A compreensão dos mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento do MM (Tabela 2) inicia-se a partir de análises citogenéticas convencionais e hibridização genômica comparativa (CGH), indicando alterações numéricas em todos os cromossomos e mostrando que perdas são mais comuns que ganhos.^(85,86) Esses estudos têm revelado um complexo padrão de aberrações cromossômicas em MPM e sugerem que alterações no número de cópias (CNA) são um importante mecanismo de carcinogênese para a doença.⁽⁸⁷⁾ Múltiplas regiões de perda cromossômica têm sido encontradas em 1p, 3p, 4, 6q, 9p, 11q, 13q, 14q, 15q, 17p, 18q e 22q,^(64,65,86,87) sugerindo o comprometimento de genes supressores tumorais em regiões deletadas. Embora menos comuns, ganhos cromossômicos em 5p, 7p, 8q, 12p, 17q e 18q também têm sido reportados.⁽⁸⁸⁾

Entre as regiões mais comumente deletadas estão aquelas que contêm supressores tumorais CDKN2A (inibidor de quinase dependente da ciclina 2A), localizados em 9p21.3,⁽⁵⁷⁾ NF2 (neurofibromina 2), 22q12,^(59,60) BAP1 (proteína-1 associada a BRCA1), em 3p21.3^(67,89) e TP53, em 17p13. CDKN2A, que codifica p16-INK4 e ARF, é o gene supressor tumoral mais frequentemente inativado em MM, possui uma incidência de deleções de 50%.^(57,58,77) A perda de CDKN2A é associada à histologia não epitelial⁽⁹⁰⁾ e menor sobrevivência.^(64,91,92) NF2 decodifica a proteína Merlin,⁽⁵⁹⁾ um coativador transcricional associado aos complexos de ubiquitina-ligase e à via de Hippo.^(93,94)

Aproximadamente 20-40% dos casos de MM envolvem deleções ou mutações em BAP1,^(67,77,78) sendo que mutações germinativas aumentam o risco de desenvolver mesotelioma.⁽⁸⁹⁾ Em modelos murinos, a inativação de apenas um alelo de BAP1 aumenta a tumorigenicidade do amianto.⁽⁸⁹⁾ Mutações em TP53 estão presentes em aproximadamente 8% dos casos de MM. Embora a incidência de alterações em TP53 seja muito menor que em outros tipos de tumor,⁽⁷⁷⁾ é importante enfatizar que CDKN2A, que codifica ARF, consequentemente reduzindo a expressão de MDM2, é normalmente perdido. Portanto, a deleção de CDKN2A

Tabela 1. Marcadores imuno-histoquímicos para diagnóstico e diferenciação de MM.

Marcadores mesoteliais	Sensibilidade	Especificidade <i>versus</i> Adenocarcinoma de pulmão
Calretinina	> 90%	90-95%
CK5/6	75-100%	80-90%
WT1	70-95%	~100%
D2-40	90-100%	85%
Adenocarcinoma (marcadores epiteliais)	Sensibilidade	Especificidade <i>versus</i> Mesotelioma maligno
MOC31	95-100%	85-98%
BerEP4	95-100%	74-87%
BG8 (Lewis Y)	90-100%	93-97%
B72.3	25-85%	> 95%

Fonte: Henderson et al.⁽⁵⁴⁾

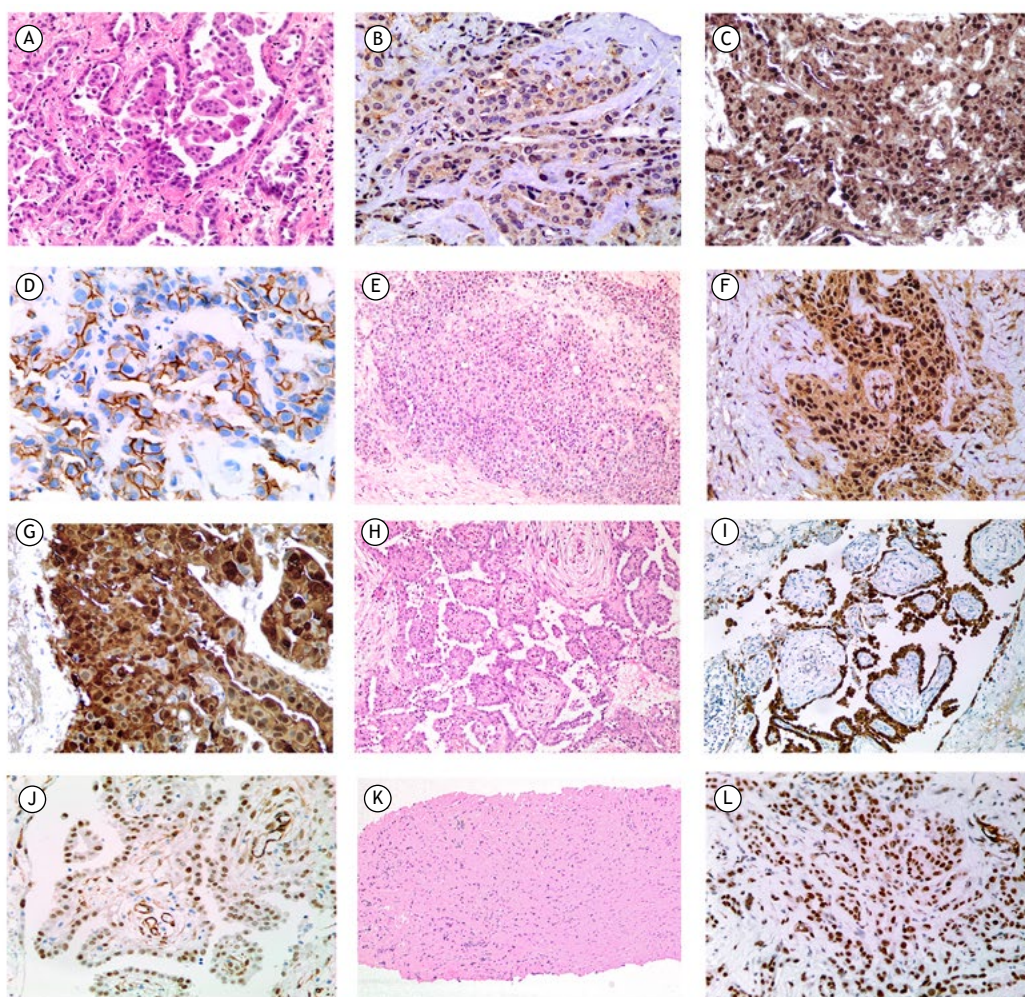


Figura 3. Fotomicrografias de MPM. (A-D) mesotelioma epitelióide. (A) H&E mancha indicando células mesoteliais atípicas distribuídas em padrões papilares e túbulo-glandulares em meio ao tecido conjuntivo solto. 200x; (B) perda de expressão de BAP1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x; (C) expressão de calretinina no citoplasma de células tumorais, DAB IHC, 200x; (D) expressão de D2-40 em membranas de células tumorais; (E-G) MPM Epitelióide pleomórfico/sólido; (E) H&E, 100x; (F) expressão de BAP1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x; (G) expressão de calretinina no citoplasma de células tumorais; (H-J) MPM Papilar; (H) mancha H&E mostrando uma monocamada de células mesoteliais com baixo teor de atipia nuclear cobrindo o centro fibrovascular, 100x; (I) expressão de calretinina no núcleo e citoplasma de células tumorais, DAB IHC, 100x; (J) expressão de WT1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x; (K-L) MPM Desmoplásico; (K) H&E mostrando células mesoteliais isoladas redondas e espigadas entre um denso estroma desmoplásico, 40x; (L) expressão de WT1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x. DAB- 3,3'-diaminobenzidine. H&E- hematoxilina e eosina. IHC-Imuno-histoquímica.

resulta em um aumento na expressão de MDM2, desencadeando a ubiquitinação e degradação de p53.^(95,96) Deste modo, o fenótipo de menor expressão p53 devido a CDKN2A é semelhante àquele da mutação em TP53. De fato, modelos animais heterozigotos para TP53 desenvolvem MM mais rapidamente quando expostos ao amianto.⁽⁹⁷⁾

Não se identificou nenhum oncogene associado ao desenvolvimento de MM, sugerindo que o MM é uma malignidade resultante da inibição de genes supressores tumorais e não transformação por ativação de oncogenes.⁽⁹⁸⁾

O avanço nas tecnologias de sequenciamento permitiu que vários grupos oferecessem uma análise mais ampla das alterações moleculares em MM, não apenas confirmando os achados anteriores acerca de CNA, mas demonstrando também que genes frequentemente alterados por CNAs também têm mutações pontuais semelhantes.^(69,99,100)

Bueno et al.⁽⁷⁷⁾ publicaram uma análise de 95 MM confirmando os achados anteriores quanto a CNA em gene supressores de tumor (e.g., BAP1, NF2, CDKN2B, and TP53). Além disso, mutações recentemente identificadas foram descritas em genes que incluem

Tabela 2. Alterações genômicas associadas ao MM.

Ref	Número de casos/ amostras	Técnicas empregadas	Principais achados
Cheng et al. ⁽⁵⁷⁾	40 linhagens celulares e 23 tumores primários	Southern Blot e Seq. alvo de p16	deleções homozigóticas em p16-INK em 85% em todas as linhagens celulares e 23% dos tumores
Xio et al. ⁽⁵⁸⁾	50 tumores primários	FISH for p15 e p16.	Codeleção de p15 e p16 em 72% dos casos.
Sekido et al. ⁽⁵⁹⁾	14 linhagens celulares e 10 tumores primários	SSCP e Southern Blot para NF2	Mutações em NF2 em 41% de casos.
Bianchi et al. ⁽⁶⁰⁾	15 linhagens celulares e 7 tumores primários	SSCP; Seq. alvo para NF2	Mutações em NF2 em 53% de casos.
Björkqvist et al. ⁽⁶¹⁾	34 tumores primários	CGH array; Southern Blot.	Perda em 4q, 6q e 14q e ganho em 15q e 7p
Prins et al. ⁽⁶²⁾	12 linhagens celulares	PCR; FISH	Deleção do cromossomo 9, incluindo CDKN2A, mas não CDKN2B.
Taniguchi et al. ⁽⁶³⁾	17 tumores primários e 9 linhagens celulares	CGH array; Southern Blot; Seq. alvo para NF2	Ganhos em 1q, 5p, 7p, 8q24 e 20p; Perda em 1p36.33, 1p36.1, 1p21.3, 3p21.3, 4q22, 6q25, 9p21.3, 10p, 13q33.2, 14q32.13, 18q e 22q.
Ivanov et al. ⁽⁶⁴⁾	22 tumores primários	CNA array	Deleções em 22q12.2, 19q13.32 e 17p13.1 em 55-74% em ganho em 5p, 18q, 8q e 17q em 23-55% dos casos.
Cheung et al. ⁽⁶⁵⁾	22 linhagens celulares	CNA array	Deleções de CDKN2A/ARF e CDKN2B, 1p36, 1p22, 3p21-22, 4q13-34, 11q23, 13q12-13, 14q32, 15q15, 18q12 e 22q12 em 55-90%.
Takeda et al. ⁽⁶⁶⁾	40 tumores primários	9p21 FISH	Deleção em 9p21 em 35 de 40 casos (88%).
Bott et al. ⁽⁶⁷⁾	53 tumores primários	CGH array, FISH; Seq. alvo	Deleções em 9p21, 22q e 3p21. Mutações em BAP1, NF2, LATS1.
Yoshikawa et al. ⁽⁶⁸⁾	23 tumores primários	Seq. alvo para BAP1	Alterações no gene BAP1 bialélico em 14 dos 23 MMs (61%).
Guo et al. ⁽⁶⁹⁾	22 tumores primários	Whole-exome Seq	Grandes mudanças em números de cópia: BAP1, NF2, CDKN2A, CUL1.
Lo Iacono et al. ⁽⁷⁰⁾	123 tumores primários	Seq. alvo para 52 genes	Alterações em p53/ reparo de DNA (TP53, SMACB1 e BAP1) e nas vias PI3K-AKT (PDGFRA, KIT, KDR, HRAS, PIK3CA, STK11 e NF2).
Nasu et al. ⁽⁷¹⁾	22 tumores primários	Seq. alvo para BAP1 Sanger Seq.; MLPA	Alteração em BAP1 em 63.6% dos casos.
Borczuk et al. ⁽⁷²⁾	48 tumores peritoneal e 41 pleurais	CNA array	Perda em BAP1, CDKN2A e NF2 em ambos tipos tumorais. Ganho em número de cópias mais comum no peritônio, perda mais comum na pleura.
Kato et al. ⁽⁷³⁾	42 tumores primários	Seq. alvo para 236 genes	Alterações em BAP1 (47,6%), NF2 (38,1%) e CDKN2A/B (35,7%).
Kang et al. ⁽⁷⁴⁾	78 tumores primários	Alvoed Seq of SETDB1	Mutações em 7 pacientes
Ugurluer et al. ⁽⁷⁵⁾	11 tumores primários	Seq. alvo para 236 genes	Mutações em 86% dos casos pleurais e 50% dos peritoneais. Os genes mais mutados foram BAP1 (36%), CDKN2A/B (27%) e NF2 (27%).
Chirac et al. ⁽⁷⁶⁾	33 tumores peritoneais primários	CGH array	Padrão genômico semelhante à mesotelioma pleural: perda em 3p21, 9p21 e 22q12. Inclusão de CNA inédito 15q26.2 e 8p11.22.
Bueno et al. ⁽⁷⁷⁾	216 tumores primários	Whole Exome Seq, Seq. alvo	BAP1, NF2, TP53, SETD2, DDX3X, ULK2, RYR2, CFAP45, SETDB1 e DDX51 genes significativamente mutados. Fusão genética e alterações de splice em NF2, BAP1 e SETD2. Alterações em Hipo, mTOR, metilação de histona, RNA helicase, via de sinalização de p53.
Yoshikawa et al. ⁽⁷⁸⁾	33 tumores primários	CGH array para 3p21; Seq. alvo para 4 genes	Inativação bialelica do gene SETD2 (9 dos 33, 27%), BAP1 (16 dos 33, 48%), PBRM1 (5 dos 33, 15%) e SMARCC1 (2 dos 33, 6%).

Tabela 2. Continuação...

Ref	Número de casos/ amostras	Técnicas empregadas	Principais achados
Desmeules et al. ⁽⁷⁹⁾	25 tumores primários	FISH	Identificação da fusão genica <i>EWSR1/FUS-ATF1</i> em 4 casos.
Hung et al. ⁽⁸⁰⁾	88 tumores peritoneais primários	FISH; Seq. alvo para ALK	Rearranjos de ALK em 3 casos com <i>ATG16L1</i> , <i>STRN</i> e <i>TPM1</i> .
Kim et al. ⁽⁹⁾	13 tumores peritoneais primários	Seq. alvo para 510 genes;	Inativação bialélica de <i>BAP1</i> (9/13 casos), mutação em <i>NF2</i> (3/13), <i>SETD2</i> (2/13) e <i>DDX3X</i> (2/13).
Hmeljak et al. ⁽⁸¹⁾	74 tumores primários	Whole Exome Seq.; CNA array	Inativação por mutação e CNA em: <i>BAP1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>NF2</i> , <i>TP53</i> , <i>LATS2</i> e <i>SETD2</i> . Subtipo molecular inédito (3% dos casos) com mutações em <i>TP53</i> e <i>SETDB1</i> .
Hassan et al. ⁽⁸²⁾	DNA genômico de 239 pacientes com MM	Seq. alvo para 73 genes	12% dos casos tiveram mutações germinativas: 16 em <i>BAP1</i> e 12 distribuídas entre <i>CHEK2</i> , <i>PALB2</i> , <i>BRCA2</i> , <i>MLH1</i> , <i>POT1</i> , <i>TP53</i> e <i>MRE11A</i> .
Nastase et al. ⁽⁸³⁾	121 tumores primários	CNA array, Whole Exome Seq.	<i>CDKN2A</i> deleção em 60% dos tumores; <i>BAP1</i> mutado ou deletado em 54%; amplificação de <i>RASSF7</i> em 33%; <i>RB1</i> deletado ou mutado em 26%; <i>NF2</i> mutado em 20%; <i>TP53</i> mutado em 8%; <i>SETD2</i> em 6%; <i>DDX3X</i> em 5% e <i>LATS2</i> em 5%.
Quetel et al. ⁽⁸⁴⁾	266 tumores primários	Seq. alvo para 21 genes	Mutações no promotor de <i>TERT</i> , <i>NF2</i> e <i>TP53</i> associadas à pior sobrevivência.

modificadores de histona, tais como *SETD2*, *SETDB1* e *SETD5*, membros de helicases de RNA *DDX3X* e *DDX51*, alvos de mTOR como *ULK2*, além de um componente de canal de cálcio *RYR2*.

Em outro estudo pioneiro envolvendo amostras de 74 casos de MM, o TCGA demonstrou a deleção de *CDKN2A* e perda de *NF2* por deleção ou mutação. Deleções de *CDKN2A* frequentemente envolvem *MTAP*, que codifica para metiltioadenosina fosforilase.⁽⁸¹⁾ A perda de *CDKN2A* foi fortemente associada a uma menor sobrevida e histologia não epitelióide.^(64,90-92)

Dois estudos, envolvendo 42 pacientes⁽⁷³⁾, e um de coorte mais amplo, com 266 casos,⁽⁸⁴⁾ empregaram sequenciamento-alvo de genes frequentemente mutados em MPM (incluindo *BAP1*, *NF2*, *TP53*, *SETD2*, *LATS2* e o promotor de *TERT*). Foi proposta uma classificação molecular entre grupo epitelióide e sarcomatóide, com alterações em *BAP1* encontradas preferencialmente no grupo epitelióide, enquanto as alterações em *TP53* e *LATS2* ocorreram principalmente no subtipo sarcomatóide.⁽⁸⁴⁾

Além das alterações consistentes em genes supressores tumorais, alterações genéticas mais raras também foram descritas. Por exemplo, mutações ativadoras nas vias de *MAPK* ou *PI3K/AKT* foram reportadas em duas coortes,^(70,101) mas não foram identificadas na coorte do TCGA.⁽⁸¹⁾ Uma amplificação inédita de *RASSF7* foi observada em um conjunto de 121 pacientes, sugerindo, juntamente a alterações em outros genes da via Hippo (*NF2*, *LATS1*, and *LATS2*), sua significativa contribuição nos processos tumorigênicos associados ao MM.⁽⁸³⁾

BAP1

Embora o risco de desenvolver MM seja muito maior entre trabalhadores da indústria do amianto,⁽¹⁰²⁾ nem todos os trabalhadores expostos desenvolvem a doença. Esse cenário levou a uma busca por fatores genéticos que possam predispor um indivíduo ao MM, especialmente em famílias com vários indivíduos afetados,⁽¹⁰³⁾ levando assim à identificação do papel do gene *BAP1*.

A *BAP1* é uma enzima da família hidrolase c-terminal com atividades pleiotrópicas encontradas em complexos de reparo de DNA associados à *BRCA1* e às funções de de-ubiquitinase.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ A expressão de *BAP1* é associada à redução do crescimento tumoral em vários modelos experimentais e interage com proteínas do ciclo celular.⁽¹⁰⁷⁾ Além disso, a *BAP1* forma vários complexos nucleares capazes de regular a transcrição gênica. Portanto, espera-se que a *BAP1* afete uma variedade de funções celulares, tais como remodelamento da cromatina, progressão do ciclo celular, diferenciação celular e reparo de DNA. Sabe-se, ainda, que a proteína *BAP1* desempenha um papel importante como inibidor da apoptose causado por estresse metabólico.⁽¹⁰⁸⁾

Deleções ou mutações em *BAP1* têm sido descritas em aproximadamente 60% dos MM,^(67,68,70,71,77,78,81) nos quais quase 85% dos tumores peritoneais possuem alterações no *BAP1*, em comparação a apenas 20-30% dos tumores pleurais.⁽¹⁰⁹⁾ *BAP1* é também consistentemente inativado no carcinoma renal de células claras, melanoma uveal e colangiocarcinoma.⁽¹¹⁰⁾ A maioria das mutações em *BAP1* são do tipo

“frameshift” ou “missense”, resultando em perda de expressão proteica.^(67,77,78) Deste modo, a perda de expressão proteica em BAP1 pode ser identificada por imuno-histoquímica no tecido tumoral, observada em aproximadamente 60% dos casos.⁽⁷¹⁾⁽¹¹¹⁾ Apesar da alta prevalência, a perda na expressão de BAP1 não parece influenciar a sobrevida global,⁽⁷¹⁾ mas afeta a resposta à quimioterapia.⁽¹⁰⁷⁾

Mutações pontuais também estão presentes em BAP1 e podem acarretar a substituição de aminoácido, cujo efeito na atividade proteica nem sempre é óbvio. Por exemplo, as mutações I47F, F81V, A95D e G178V causam perda de estabilidade proteica e agregação amiloide.⁽¹¹²⁾ Por outro lado, mutações como A95D, Y724X e 10 F679LfsX37 levam a uma mudança na localização subcelular de nuclear à citoplasmática.⁽¹¹³⁾

Mutações germinativas em BAP1 estão associadas a uma síndrome altamente penetrante que predispõe ao MM. A chamada síndrome de predisposição tumoral do BAP1 (BAP1-TPDS) foi identificada por três grupos de pesquisa independentes que investigaram o mesotelioma, melanoma cutâneo e melanoma uveal. Mais tarde, outros tipos de tumores, como colangiocarcinoma, carcinoma renal de células claras, carcinoma basocelular, câncer de pulmão, carcinoma de mama/ovário, meningioma, tumores neuroendócrinos e alguns tipos de sarcomas foram adicionados ao espectro da síndrome.^(89,114) Entretanto, os mecanismos moleculares envolvidos nesses tipos específicos de tumor e na progressão da doença ainda não são compreendidos. Assim como outros genes supressores tumorais, as mutações germinativas em BAP1 são transmitidas de uma forma autossômica dominante. Embora a penetrância seja incompleta e o tumor possa variar em diferentes membros da mesma família, mais de 80% dos portadores do gene são afetados por pelo menos um tipo de câncer.⁽¹¹⁵⁾

O MPM é o segundo tumor mais comumente identificado em BAP1-TPDS, abrangendo 22% dos tumores. Comparando ao MPM esporádico, a média de idade para o surgimento do MPM hereditário ocorre significativamente mais cedo (74 e 46 anos, respectivamente)⁽¹¹¹⁾ e as taxas de sobrevida são 7 vezes maiores.⁽¹¹⁶⁾

Apesar da forte relevância das mutações germinativas em BAP1 em relação ao maior risco de desenvolvimento de mesotelioma hereditário e outros tumores da síndrome, uma proporção significativa de famílias com múltiplos casos de mesotelioma não apresenta mutações nesse gene, sugerindo que outros genes possam oferecer predisposição a esses tumores.^(117,118) Nesse sentido, um estudo recente examinou 94 genes associados à predisposição a câncer hereditário em 93 pacientes com mesotelioma e detectou prováveis mutações patogênicas em 10% dos casos, com aumento nas mutações em genes de recombinação homóloga e via de reparo de DNA. Curiosamente, pacientes com mutações nesses genes reportaram ter sido expostos ao amianto com menos frequência.⁽¹¹⁸⁾

Perfil de expressão gênica

O conhecimento de que alterações gênicas que acarretam distúrbios fenotípicos produzem perfis de expressão gênica alterados, pode aumentar nosso entendimento a cerca das vias moleculares mais relevantes para o MM. Os primeiros estudos que usaram perfis de expressão gênica em MM sugeriram a existência de dois subtipos moleculares importantes associados à classificação histológica: epitelióide e sarcomatoide.⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾ Interessantemente, genes associados à transição epitélio-mesênquima (EMT) mostraram-se aumentados no grupo sarcomatoide, indicando um fenótipo mais mesenquimal.⁽¹²¹⁾ Um estudo sequencial sugeriu que 4 subtipos podem ser identificados e são associados ao espectro histológico de epitelióide a sarcomatoide, confirmando, também a expressão diferencial de genes EMT.^(77,81) Esse dado foi corroborado por meio de uma reanálise que demonstrou que grupos moleculares representam um gradiente contínuo ou histomolecular no qual os tumores podem ser dissecados em uma combinação das assinaturas dos tipos epitelióide (escore E) e sarcomatoide (escore S), cujas proporções são associadas ao prognóstico.⁽¹²²⁾

TRATAMENTO DO MPM

Fatores prognósticos

Os indicadores prognósticos estabelecidos, como subtipo histológico, idade e sexo, podem fornecer algumas informações para estimar a sobrevida do paciente, mas há poucos indicadores prognósticos específicos e definitivos que sejam rotineiramente usados para prever prováveis desfechos individuais. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer – sugere que baixo performance clínico, leucocitose, sarcomatoide e sexo masculino são fatores associados a um prognóstico ruim.⁽¹²³⁾ Por sua vez, o escore do CALGB inclui idade ≥ 75 anos, histologia não epitelióide, LDH >500 UI/L, comprometimento pleural, plaquetas >400.000 /mm³, dor no peito e baixo performance clínico como fatores prognósticos desfavoráveis.⁽¹²⁴⁾ Outros índices prognósticos são perda de peso, hemoglobina, albumina sérica⁽¹²⁵⁾ e contagens de leucócitos.⁽¹²⁶⁾

Além do seu envolvimento na patogênese, a inflamação sistêmica é também associada à sobrevida global e resposta ao tratamento. Fatores prognósticos baseados em resposta inflamatória, que incluem as combinações de proteína C-reativa e albumina, contagem de neutrófilos e linfócitos (relação neutrófilos/linfócitos, NLR) e contagem de plaqueta e linfócito, são associados à sobrevida em pacientes com diversos tipos de câncer, incluindo o MPM, com níveis mais elevados indicando pior prognóstico.⁽³⁹⁾

Cirurgia

No escopo das doenças ressecáveis, o tratamento do MPM é baseado em terapia trimodal: cirurgia,

quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia, especialmente em pacientes sem comprometimento dos gânglios linfáticos.⁽¹²⁷⁾

Geralmente, o prognóstico é desanimador, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta doença irresssecável no momento do diagnóstico ou são considerados inoperáveis devido à idade, performance clínica ou comorbidades. É importante que pacientes que são candidatos à cirurgia sejam submetidos a EBUS (ultrassom endobronquial) ou mediastinoscopia, uma vez que disseminação para gânglios linfáticos mediastinais é um fator de mau prognóstico em MPM.⁽¹⁴⁾

Para tumores ressecáveis, os três procedimentos cirúrgicos mais comumente utilizados no tratamento do mesotelioma são toracoscopia com pleurodese, pleurectomia/decorticação e pneumonectomia extrapleural.⁽⁴³⁾

A pleurectomia/decorticação é um procedimento cirúrgico cujo objetivo é reduzir a carga tumoral. É conduzido por meio de toracotomia aberta e consiste na remoção da pleura parietal, incluindo a porção adjacente ao mediastino, pericárdio e diafragma (frequentemente necessitando que a porção do diafragma seja removida) e retirada da pleura visceral para a decorticação do pulmão. O tratamento oferece alívio dos sintomas locais e previne a recidiva de efusão pleural, mas normalmente implica numa alta taxa de recidiva locorregional (80% a 90%) ou à distância (10% a 36%), além de não ser curativo.⁽⁴³⁾

O papel da pleurectomia/decorticação é discutível contudo. O ensaio MesoVATS comparou pleurodese por talco com pleurectomia parcial toracoscópica vídeo-assistida (VAT-PP). A VAT-PP não resultou em melhor SG (HR =1,04; 95%CI 0,76-1,42; p=0,81) e apresentou taxa mais alta de complicações cirúrgicas (31% x 14%, p=0,019). Além disso, uma melhor qualidade de vida em 6 meses foi indicada para o grupo VAT-PP.⁽¹²⁸⁾

A pneumonectomia extrapleural (EPP) é considerada uma técnica mais agressiva por envolver remoção em bloco de todo tecido no hemitórax, incluindo a pleura visceral e parietal, além de afetar o pulmão, os gânglios linfáticos mediastinais, o diafragma e o pericárdio. A técnica normalmente não é considerada para pacientes com comorbidades limitantes, baixo performance clínico, comprometimento dos gânglios linfáticos mediastinais ou histologia sarcomatoide devido à maior morbidade e mortalidade e pior prognóstico entre esses pacientes.⁽¹²⁹⁾

A pleurodese é um procedimento que remove o acúmulo de fluido no espaço pleural através de drenagem por meio de toracoscopia sob anestesia geral ou sedação ou, ainda, pela inserção de um tubo torácico por meio de toracostomia. Após a remoção do fluido, produtos químicos esclerosantes são introduzidos na cavidade pleural a fim de evitar que o fluido se acumule novamente.⁽¹³⁰⁾

Uma comparação entre pneumonectomia extrapleural e pleurectomia/decorticação em 663 pacientes apontou para diferenças significativas quanto à sobrevida, com

um risco 1,4 mais alto de morte para a pneumonectomia extrapleural (p=0,001) após ajuste para estágio da doença, histologia, gênero e terapia multimodal.⁽¹³¹⁾ Em outro ensaio, pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante à base de platina foram randomizados ou não para pneumonectomia extrapleural. Não foi identificada nenhuma diferença quanto à sobrevida ou qualidade de vida entre os grupos.⁽¹³²⁾

Radioterapia

As principais indicações atuais para radioterapia em casos de MPM são as seguintes: radioterapia hemitorácica antes e após a pneumonectomia extrapleural, radioterapia hemitorácica após decorticação/pleurectomia e radioterapia paliativa para o alívio de sintomas locais.⁽¹³³⁾

A radioterapia radical hemitorácica (RHR) pode ser conduzida após a pneumonectomia extrapleural para melhorar o controle local, embora esteja associada com uma taxa de falha no campo de irradiação de 15% e 35%.⁽¹³⁴⁾ Embora esse tema ainda necessite ser mais debatido, várias diretrizes de tratamento recomendam o uso de RHR, como, por exemplo, o NCCN (National Comprehensive Cancer Center).

O ensaio de fase II prospectivo, SAKK 17/04,⁽¹³⁵⁾ explorou o papel do adjuvante RHR após quimioterapia neoadjuvante à base de platina seguida de pneumonectomia extrapleural. Os pacientes foram randomizados para receberem radioterapia vs observação. Não houve diferença significativa entre os grupos. Mais recentemente, um estudo de fase III comparou RHR com radioterapia paliativa após cirurgia não radical poupadora de pulmão e quimioterapia, alcançando melhor SG no braço de RHR (SG de dois anos 58% x 28%; HR 0,58, 95CI 0,31-0,95, p=0,031) às custas de maior toxicidade de grau 3/4.⁽¹³⁶⁾

A razão para o uso da radioterapia hemitorácica neoadjuvante à pneumonectomia extrapleural parte da observação da disseminação frequente do tumor até o pulmão contralateral e peritônio, o que pode estar relacionado à cirurgia. A estratégia SMART (Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy – Cirurgia de Mesotelioma Após Radioterapia)⁽¹³⁷⁾ foi desenvolvida para alcançar taxas de disseminação associadas à intervenção cirúrgica mais baixas. Os autores observaram uma média de sobrevida global de 51 meses e uma média de sobrevida livre de doença de 47 meses para mesotelioma epiteloide pleural, sugerindo que a estratégia oferece algum benefício à população em questão.

Após a publicação dos dados controversos do estudo MARS-1, o uso de pneumectomia extrapleural tem diminuído nos últimos anos, sendo substituído por técnicas que buscam poupar o pulmão, tais como a pleurectomia/decorticação. O estudo IMPRINT, um ensaio de fase II prospectivo, demonstrou a segurança de se aplicar radioterapia com modulação de intensidade no hemitórax simultaneamente à quimioterapia em pacientes que foram submetidos à pleurectomia/decorticação.⁽¹³⁸⁾

No contexto paliativo, a radioterapia pode ser usada para controlar uma variedade de sintomas para os quais o tratamento medicamentoso pode ser inadequado, tais como dor associada à invasão da parede torácica, hemoptise, tosse ou dispneia, assim como para evitar compressão da medula espinhal.⁽¹³⁹⁾

Tratamento sistêmico

A quimioterapia sistêmica é o tratamento de escolha no escopo de doenças irresssecáveis, para pacientes considerados refratários ou aqueles que não desejam se submeter a cirurgias⁽⁹⁾ (Figura 4). Na quimioterapia de primeira linha, regimes que contêm platina têm taxas de resposta mais altas que regimes sem platina.⁽¹⁴⁰⁾ Regimes à base de pemetrexede têm sido a opção de quimioterapia sistêmica de primeira linha na maioria das instituições, embora ainda não exista consenso a cerca de qual(is) agente(s) deveria(m) ser empregado(s) para suplementar o pemetrexede.⁽⁹⁾ A substituição de cisplatina por carboplatina resultou em uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 25-29%, mas com um melhor perfil de toxicidade e SG semelhante.⁽¹⁴¹⁾

A adição do bevacizumabe à cisplatina e ao pemetrexede no cenário da primeira linha melhorou a SG (18,8 meses vs. 16,1 meses) e a sobrevida livre de progressão (SLP) (9,2 meses vs. 7,3 meses) em relação ao uso de cisplatina e pemetrexede num recente estudo de fase III (MAPS).⁽¹⁴²⁾ Entretanto, o uso de medicações antiangiogênicas em combinação com quimioterapia não é muito disseminado, uma vez que outros ensaios em que inibidores de angioquinase,

tais como cediranibe e nintedanibe, foram testados resultaram negativos.^(5,143,144) No entanto, ramucirumabe, um anticorpo anti-VEGFR-2, foi combinado a gencitabina em um ensaio randomizado de fase II (ensaio RAMES) e comparado ao uso de gencitabina como agente único em segunda linha para MPM sem tratamento prévio com medicações antiangiogênicas. A combinação dobrou a mediana de SG (7,5 x 13,8 meses) e de SLP (3,3 x 6,2 meses), embora nenhuma diferença tenha sido indicada para a TRO.⁽¹⁴⁵⁾

O uso de inibidores de checkpoints imune tem revolucionado o tratamento de vários tipos de tumor nos anos mais recentes.⁽²⁶⁾ A imunoterapia é uma modalidade de tratamento que explora o sistema imunológico do próprio paciente para promover a eliminação de células tumorais. Exemplos de imunoterapias atualmente em estudo incluem inibidores de checkpoints imune ou agonistas das vias de ativação da célula T, uso de citocinas como IL-12 e IL-15, vacinas terapêuticas, depleção de células imunossupressoras e modulação de outros componentes da resposta imune.⁽¹⁴⁶⁾

O CTLA4 é um receptor co-inibitório (checkpoint imuneZ) de célula T que desempenha um papel essencial na prevenção da hiperativação da célula T.⁽¹⁴⁷⁾ A sinalização de CTLA4 diminui a ativação da célula T e da habilidade de células T de memória sustentarem a resposta imune.⁽¹⁴⁸⁾ Maior inibição de crescimento do tumor foi observada após a administração de anticorpo monoclonal anti-CTLA4 entre ciclos de cisplatina em modelos murinos de mesotelioma.⁽¹⁴⁹⁾ Além disso, o bloqueio de CTLA4 alternadamente ao tratamento com

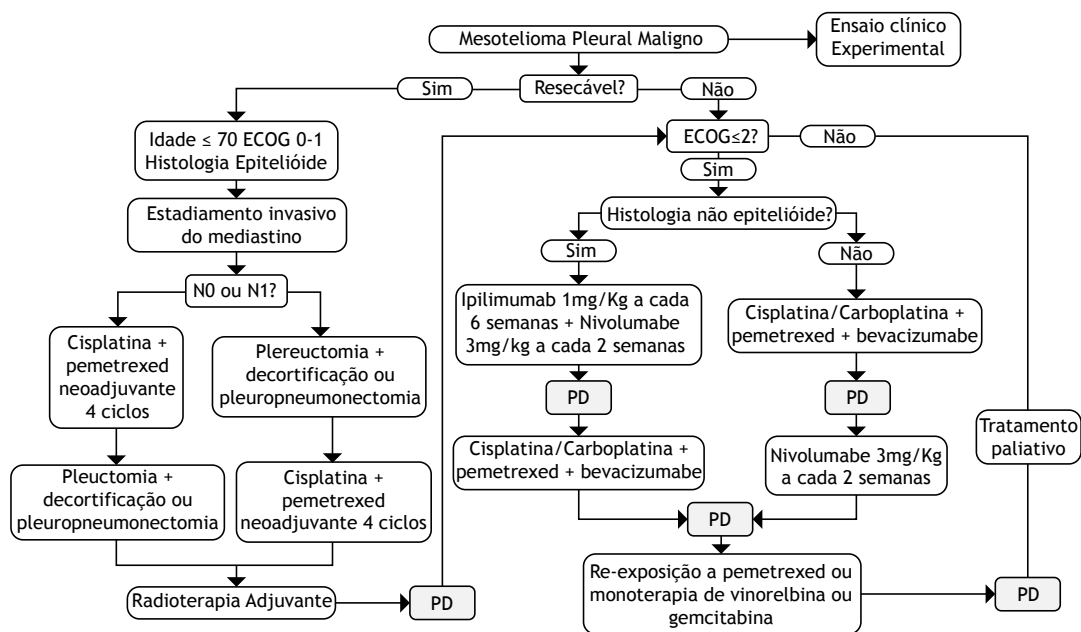


Figura 4. Diagrama resumindo o tratamento atual para MPM. É importante salientar que, caso disponível, a participação de todos os pacientes deve ser considerada em ensaios clínicos investigativos. As linhas tracejadas representam opções de tratamento que podem ser consideradas após ponderação individualizada de cada caso. PD: progressão de doença.

cisplatina inibiu a proliferação da célula tumoral, ao mesmo tempo em que aumentou o número de linfócitos T infiltrados no tumor. Apesar desses resultados, o estudo DETERMINE, um ensaio de fase IIB, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, não conseguiu demonstrar nenhuma melhora na SG com o uso de tremelimumabe (anticorpo anti-CTLA4) em relação ao placebo em segunda ou terceira linhas⁽¹⁵⁰⁾ (Tabela 3).

O PD1 também é um checkpoint imune e tem dois ligantes: PD-L1 e PD-L2. A superexpressão do receptor PD1 desempenha um papel-chave na exaustão da célula T e representa um importante fator durante a resposta imune normal a fim de prevenir o surgimento da autoimunidade.⁽¹⁵⁸⁾ O PD-L1 é altamente expresso no MPM,⁽¹⁵⁹⁾ sendo que sua expressão foi reportada em 40% de 106 espécimes de mesotelioma avaliados em um estudo (21% no subtipo epitelioide, 94% no subtipo sarcomatoide e 57% no subtipo bifásico).⁽¹⁶⁰⁾ Alguns estudos reportaram taxas de sobrevida menores em casos de MM com expressão tumoral de PD-L1,^(161,162) enquanto outros não encontraram diferença significativa quanto à sobrevida entre casos de MM com e sem expressão de PD-L1.⁽¹⁶³⁾

Vários ensaios de fase II analisaram a atividade dos anticorpos anti-PD1 como terapia de segunda linha para MPM e reportaram uma TRO de 9,4%-29% e uma SLP mediana de 2,6-6,2 meses. Recentemente, entretanto, um ensaio de fase III (PROMISE-meso)

incluiu 144 pacientes com MM avançado que haviam progredido após quimioterapia sistêmica prévia e randomizou-os para receberem pembrolizumabe ou quimioterapia (gencitabina ou vinorelbina). Não houve diferença significativa em SLP (parâmetro primário) ou SG, mas a taxa de resposta foi mais alta entre pacientes tratados com pembrolizumabe (22% x 6%). Não houve associação com a expressão de PD-L1.⁽¹⁶⁴⁾ Em contrapartida, o ensaio CONFIRM comparou o nivolumabe com um placebo na mesma situação e foi observada melhora na SG (9,2 vs 6,6 meses; HR 0,72; 95%CI 0,55-0,94; p=0,02) e SLP (3,0 vs 1,8 meses; HR 0,62; 95%CI 0,49-0,78; p 0,001)⁽¹⁶⁵⁾. Esses resultados sugerem que imunoterapia é ativa contra o MM, embora não seja superior à quimioterapia quando usados em segunda linha ou linhas posteriores.

Um estudo francês multicêntrico, randomizado de fase II (MAPS-2) comparou o uso de nivolumabe (anti-PD1) ao uso de nivolumabe em combinação com ipilimumabe (anti-CTLA4) em pacientes que não tiveram sucesso nas terapias de primeira e segunda linhas. A taxa de controle de doença em 12 semanas atingiu 44% para o grupo com nivolumabe e 50% para o grupo com a combinação. A alta expressão de PD-L1 foi associada a maior alta taxa de resposta.⁽⁵⁾ Outros estudos de fase II encontraram resultados semelhantes (Tabela 3).

Tabela 3. Ensaios para avaliar imunoterapia de segunda linha para MPM.

Ensaio	Fase	Braços	N	TRG (%)	SLP média (meses)	SG média (meses)	Expressão de PD-L1
DETERMINE	II	Tremelimumabe	569	5	2.8	7.7	NA
CHAVENOTE-028 ⁽¹⁵¹⁾	IB	Pembrolizumabe	25	20	5.4	18	Todos os tumores foram PD-L1+
Kindler et al. ⁽¹⁵²⁾	II	Pembrolizumabe	35	21	6.2	NR	SA
NivoMes ⁽¹⁵³⁾	II	Nivolumabe	34	24	2.6	11.8	Tendência a maior TRG
MERIT ⁽¹⁵⁴⁾	II	Nivolumabe	34	29	6.1	17.3w	Melhores SLP e SG
JAVELIN ⁽¹⁵⁵⁾	IB	Avelumabe	53	9,4	4.3	NR	Tendência a melhor SLP
NIBIT-MESO-1 ⁽¹⁵⁶⁾	II	Tremelimumabe + durvalumabe	40	25	5.7	16.6	Melhores TRG, SG e SLP
INITIATE ⁽¹⁵⁷⁾	II	Nivolumabe + ipilimumabe	36	29	6.2	NR	Melhor TRG
MAPS2	II (randomizado)	Nivolumabe + ipilimumabe	125	28	5.6	15.9	Nenhuma associação com SG ou SLP
		Nivolumabe		9	4.0	11.9	
PROMISE	III	Pembrolizumabe Gencitabina or Vinorelbina	144	20	2.5 3.4	10.7 12.4	SA
CONFIRM	III	Nivolumabe BSC	332	NR	4.2 2.8	9.1 9.7	SA

N: número de participantes; NA: não avaliado; SA: sem associação; NR: não reportado; MCA: melhores cuidados de apoio. SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global, TRG: taxa de resposta global.

Com base nesses resultados promissores, o ensaio randomizado de fase III, CheckMate-743, comparou a combinação de ipilimumabe e nivolumabe (IO+IO) com cisplatina/carboplatina associada a pemetrexede como terapia de primeira linha para MPM irressecável. O estudo mostrou uma SG mais longa no grupo de pacientes tratado com IO+IO (18,1 x 14,1 meses; HR 0,74 95%CI 0,6-0,91; p=0,002). A SG aos 2 anos foi de 41% e 27% para IO+IO e quimioterapia, respectivamente. Ambas as histologias se beneficiaram do tratamento com IO+IO, embora a melhora relativa tenha sido maior em pacientes com tumores não epitelioides. O CheckMate-743 estabeleceu a combinação de nivolumabe e ipilimumabe como o novo padrão de terapia de primeira linha para MPM metastático ou irressecável.

Não há consenso quanto à terapia sistêmica de segunda linha para mesotelioma pleural avançado, sendo que as medicações comumente usadas são associadas a taxas de resposta pobres e sobrevidas medianas curtas.⁽¹⁶⁶⁾ Pacientes que foram beneficiados pelo tratamento anterior com regimes contendo pemetrexede ou aqueles que não receberam pemetrexede previamente podem ser tratados com pemetrexede (re-expostos ou tratados de novo),^(167,168) caso contrário, os pacientes são tratados com gencitabina, vinorelbina ou doxorrubicina.⁽¹⁶⁹⁾ A vinorelbina é a única medicação diretamente comparada melhor suporte clínico como terapia de segunda linha em MM avançado em um ensaio randomizado (ensaio VIM), tendo sido associada a uma melh SLP (SLP mediana: 4,2 x 2,8 meses; HR

0,59; 95%CI 0,41-0,85; p unicaudado=0,0017), mas sem ter gerado impacto na SG.⁽¹⁶⁵⁾ A Figura 4 resume o tratamento atual do MPM.

Mais recentemente, dois ensaios fase II de um braço único investigaram o papel do durvalumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede no tratamento de primeira linha para MPM. O primeiro estudo (PrECOG 0505) mostrou uma SG mediana de 20,4 meses.⁽¹⁷⁰⁾ A SG foi de 70,4% aos 12 meses e de 44,2% aos 24 meses. O segundo estudo (DREAM) mostrou uma SG mediana de 18,4 meses, SLP mediana de 6,7 meses e TRO de 48%.⁽¹⁷¹⁾ Considerando os resultados promissores, um ensaio de fase III será iniciado em breve.

Atualmente, vários ensaios clínicos estão em curso para explorar novas terapias para o MPM (Tabela 4) e o futuro deve oferecer novas esperanças a esses pacientes.

CONCLUSÃO

O MPM pode ser amplamente prevenido, sendo assim, esforços em nível global devem ser empregados para que a indústria do amianto seja definitivamente banida. Apesar de alguns avanços recentes, essa rara, porém grave condição ainda representa uma necessidade médica não atendida e carente de estudos prospectivos robustos que ofereçam um melhor entendimento a cerca da sua fisiopatologia, bem como ensaios randomizados para a definição de tratamentos mais eficientes.

Tabela 4. Ensaios de fase III em andamento para tratamento de primeira linha para MPM.

TÍTULO	ID PRIMÁRIO	ID ENSAIO CLÍNICO
ENSAIO RANDOMIZADO DE FASE III DE PLEURECTOMIA/DECORTICAÇÃO MAIS QUIMIOTERAPIA COM OU SEM AJUVANTE HEMITORÁCICO INTENSIDADE MODULADA DE RADIAÇÃO PLEURAL TERAPIA (IMPRINT) PARA MPM.	NRG-LU006	NCT04158141
ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, FASE 2/3 EM INDIVÍDUOS COM MPM PARA AVALIAR ADI-PEG 20 COM PEMETREXED E CISPLATINA (ESTUDO ATOMIC-MESO FASE 2/3).	POLARIS2015-003	NCT02709512
ENSAIO DE FASE III, RANDOMIZADO, RÓTULO ABERTO DE NIVOLUMABE EM COMBINAÇÃO COM IPILIMUMABE VERSUS PEMETREXED COM CISPLATINA OU CARBOPLATINA COMO TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA EM MPM IRRESSECÁVEIS	CA209-743	NCT02899299
ENSAIO MULTICÊNTRICO RANDOMIZADO DE FASE III COMPARANDO ATEZOLIZUMABE MAIS BEVACIZUMABE E QUIMIOTERAPIA PADRÃO VERSUS BEVACIZUMABE E QUIMIOTERAPIA PADRÃO COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA PARA MPM AVANÇADO.	ETOP 13-18	NCT03762018
ESTUDO RANDOMIZADO, RÓTULO ABERTO, FASES II/III COM CÉLULAS DENDRÍTICAS COM CARGA DE LISADO DE CÉLULAS TUMORAIS ALOGÊNICAS (PHERALYS) EM INDIVÍDUOS COM MESOTELIOMA COMO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO (MESOPHER) APÓS QUIMIOTERAPIA.	MM04	NCT03610360

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo Instituto Nacional de Oncologia Translacional e Inovação (INCITO-INOTE). Agradecemos a concessão das bolsas CAPES para CHC e GV.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GNMH: revisão e submissão do manuscrito final, elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura,

construção de tabelas e gráficos. CHC: elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura. CALP: elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura, fotomicrografias dos espécimes patológicos. GV: elaboração do rascunho inicial, revisão da literatura. JRN: elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura. VCCL: revisão do manuscrito final, elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura, construção de tabelas e gráficos.

REFERÊNCIAS

- Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, Scarselli A, Verardo M, Mirabelli D, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer*. 2012;130(9):2146-54. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26229>. PMID:21647880.
- Grondin SC, Sugarbaker DJ. Malignant mesothelioma of the pleural space. *Oncology*. 1999;13(7):919-26. PMID:10442339.
- Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Les décès mondiaux par mésothéliome rapportés à l'Organisation mondiale de la Santé entre 1994 et 2008. *Bull World Health Organ*. 2011;89(10):716-24. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.11.086678>. PMID:22084509.
- Brida A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed*. 2007;9(2):32. PMID:17955087.
- Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):e161-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30100-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30100-1). PMID:29508763.
- Henley SJ, Larson TC, Wu M, Antao VC, Lewis M, Pinheiro GA, et al. Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003-2008. *Int J Occup Environ Health*. 2013;19(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.1179/2049396712Y.0000000016>. PMID:23582609.
- Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2081-90. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8523>. PMID:19255316.
- Ai J, Stevenson JP. Current issues in malignant pleural mesothelioma evaluation and management. *Oncologist*. 2014;19(9):975-84. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0122>. PMID:25061089.
- Kim J, Bhagvandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med*. 2017;5(11):236. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.03.96>. PMID:28706904.
- Price B, Ware A. Special Article. *J Am Med Assoc*. 1946;131(13):1053. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1946.02870300021006>.
- Algranti E, Saito CA, Carneiro APS, Moreira B, Mendonça EMC, Bussacos MA. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):687-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.007>. PMID:26320384.
- Pedra F, Tambellini AT, Pereira BB, da Costa ACC, Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. *Int J Occup Environ Health*. 2008;14(3):170-5. <http://dx.doi.org/10.1179/oeh.2008.14.3.170>. PMID:18686716.
- Pedra F, Silva PO, Mattos IA, Castro H. Mortalidade por mesotelioma no Brasil, 1980 a 2010. *Rev Bras Cancerol*. 2014;60(3):199-206. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2014v60n3.464>.
- Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, et al. Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):402-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21572>. PMID:31283845.
- Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2863-71. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5204>. PMID:30113886.
- Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, Emi M, Nasu M, Pagano I, et al. A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3485-94. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0352>. PMID:30376426.
- Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9(2-3):147-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-008-0067-z>. PMID:18709470.
- Capelozzi VL. Asbesto, asbestose e câncer: critérios diagnósticos. *J Pneumol*. 2001;27(4):206-18. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000400007>.
- Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002;29(1):2-17. <http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2002.30227>. PMID:11836664.
- Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, Simonelli M, Lorenzi E, Gianoncelli L, et al. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(7):543-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.01.001>. PMID:21288646.
- Driscoll KE, Maurer JK, Higgins J, Poynter J. Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *J Toxicol Environ Health*. 1995;46(2):155-69. <http://dx.doi.org/10.1080/15287399509532026>. PMID:7563215.
- Marchi E, Liu W, Broadus VC. Mesothelial cell apoptosis is confirmed in vivo by morphological change in cytokeratin distribution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(3):L528-35. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.3.L528>. PMID:10710525.
- Leard LE, Broadus VC. Mesothelial cell proliferation and apoptosis. *Respirology*. 2004;9(3):292-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00602.x>. PMID:15362999.
- Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: a review. *Chest*. 2004;125(3):1103-17. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.3.1103>. PMID:15006974.
- Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002;7(3):171-91. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1843.2002.00404.x>. PMID:12153683.
- Suzuki K, Kadota K, Sima CS, Sadelain M, Rusch VW, Travis WD, et al. Chronic inflammation in tumor stroma is an independent predictor of prolonged survival in epithelioid malignant pleural mesothelioma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(12):1721-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-011-1073-8>. PMID:21769693.
- Ramos-Nino ME, Testa JR, Altomare DA, Pass HI, Carbone M, Bocchetta M, et al. Cellular and molecular parameters of mesothelioma. *J Cell Biochem*. 2006;98(4):723-34. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.20828>. PMID:16795078.
- Lukacs NW, Hogaboam C, Chensue SW, Blease K, Kunkel SL. Type 1/type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. *Chest*. 2001;120(1, Suppl.):S5-S8. http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.1_suppl.S5. PMID:11451879.
- Manning CB, Cummins AB, Jung MW, Berlinger I, Timblin CR, Palmer C, et al. A mutant epidermal growth factor receptor targeted to lung epithelium inhibits asbestos-induced proliferation and proto-oncogene expression. *Cancer Res*. 2002;62(15):4169-75. PMID:12154012.
- Pfau JC, Li S, Holland S, Sentissi JJ. Alteration of fibroblast phenotype by asbestos-induced autoantibodies. *J Immunotoxicol*. 2011;8(2):159-69. <http://dx.doi.org/10.3109/1547691X.2011.562257>. PMID:21457077.
- Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, Elmishad AG, Chen Y, Liu Z, et al. TNF- α inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- κ B-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(27):10397-402. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0604008103>. PMID:16798876.
- Huang SXL, Jaurand M-C, Kamp DW, Whytner J, Hei TK. Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):179-245. <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2011.556051>. PMID:21534089.
- Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, Kelsey KT, Barchowsky A, Bonner JC. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):76-121. <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2011.556047>. PMID:21534086.

34. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04516>. PMID:16407889.
35. Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008;320(5876):674-7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1156995>. PMID:18403674.
36. Cornelissen R, Lieveense LA, Maat AP, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Bogers AJ, et al. Ratio of intratumoral macrophage phenotypes is a prognostic factor in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2014;9(9):e106742. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106742>. PMID:25192022.
37. Ujiie H, Kadota K, Nitadori J-I, Aerts JG, Woo KM, Sima CS, et al. The tumoral and stromal immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma: a comprehensive analysis reveals prognostic immune markers. *Oncolimmunology*. 2015;4(6):e1009285. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1009285>. PMID:26155428.
38. Linton A, van Zandwijk N, Reid G, Clarke S, Cao C, Kao S. Inflammation in malignant mesothelioma - friend or foe? *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(4):516-22. PMID:23977546.
39. Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2015;90(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.07.014>. PMID:26259877.
40. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(2):97-104. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semtcv.2009.06.007>. PMID:19822280.
41. Enewold L, Sharon E, Thomas A. Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. *Lung Cancer*. 2017;112:102-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.009>. PMID:29191582.
42. Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S, Vaporciyan AA, Antonoff M, et al. Long-term survival outcomes of cancer-directed surgery for malignant pleural mesothelioma: propensity score matching analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3354-62. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8401>. PMID:28817374.
43. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control*. 2006;13(4):255-63. <http://dx.doi.org/10.1177/107327480601300402>. PMID:17075562.
44. Otsuka H, Terazawa K, Morita N, Otomi Y, Yamashita K, Nishitani H. Is FDG-PET/CT useful for managing malignant pleural mesothelioma? *J Med Invest*. 2009;56(1-2):16-20. <http://dx.doi.org/10.2152/jmi.56.16>. PMID:19262009.
45. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, Pissaloux D, Churg A, Klebe S, et al. New insights on diagnostic reproducibility of biphasic mesotheliomas: a multi-institutional evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1189-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.023>. PMID:29723687.
46. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017: update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):89-108. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0124-RA>. PMID:28686500.
47. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, Sima CS, Rusch VW, Travis WD, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol*. 2012;25(2):260-71. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.146>. PMID:21983936.
48. Rosen LE, Karrison T, Ananthanarayanan V, Gallan AJ, Adusumilli PS, Alchami FS, et al. Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study. *Mod Pathol*. 2018;31(4):598-606. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.170>. PMID:29327706.
49. Meyerhoffer RR, Yang C-FJ, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res*. 2015;196(1):23-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.01.043>. PMID:25791825.
50. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S. Pleural mesothelioma classification update. *Virchows Arch*. 2021;478(1):59-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-021-03031-7>. PMID:33475835.
51. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer*. 1993;72(2):389-93. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19930715\)72:2<389::AID-CNCR2820720213>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19930715)72:2<389::AID-CNCR2820720213>3.0.CO;2-V). PMID:8319170.
52. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol*. 2020;15(1):29-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.2506>. PMID:31546041.
53. Churg A, Naso JR. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(11):e100-12. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001565>. PMID:32826526.
54. Henderson DW, Reid G, Kao SC, Van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):847-53. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201303>. PMID:23814259.
55. Karpathiou G, Hiroshima K, Peoc'h M. Adenomatoid tumor: a review of pathology with focus on unusual presentations and sites, histogenesis, differential diagnosis, and molecular and clinical aspects with a historic overview of its description. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(6):394-407. <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0000000000000278>. PMID:32769378.
56. Hung YP, Chirieac LR. Pathology of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(4):367-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.08.007>. PMID:33012427.
57. Cheng JQ, Jhanwar SC, Klein WM, Bell DW, Lee WC, Altomare DA, et al. p16 alterations and deletion mapping of 9p21-p22 in malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1994;54(21):5547-51. PMID:7923195.
58. Xio S, Li D, Vijj J, Sugarbaker DJ, Corson JM, Fletcher JA. Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma. *Oncogene*. 1995;11(3):511-5. PMID:7630635.
59. Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res*. 1995;55(6):1227-31. PMID:7882313.
60. Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ, Klein WM, Jhanwar SC, Seizinger B, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(24):10854-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.24.10854>. PMID:7479897.
61. Björkqvist A-M, Wolf M, Nordling S, Tammilehto L, Knuutila A, Kere J, et al. Deletions at 14q in malignant mesothelioma detected by microsatellite marker analysis. *Br J Cancer*. 1999;81(7):1111-5. PMID:10584869.
62. Prins JB, Williamson KA, Kamp MM, Van Hezik EJ, Van der Kwast TH, Hagemeijer A, et al. The gene for the cyclin-dependent-kinase-4 inhibitor, CDKN2A, is preferentially deleted in malignant mesothelioma. *Int J Cancer*. 1997;95(4):649-53. PMID:9466670.
63. Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, Yokoyama T, Tagawa H, Yokoi K, et al. Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci*. 2007;98(3):438-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00386.x>. PMID:17270034.
64. Ivanov SV, Miller J, Lucito R, Tang C, Ivanova AV, Pei J, et al. Genomic events associated with progression of pleural malignant mesothelioma. *Int J Cancer*. 2009;124(3):589-99. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23949>. PMID:18973227.
65. Cheung M, Pei J, Pei Y, Jhanwar SC, Pass HI, Testa JR. The promyelocytic leukemia zinc-finger gene, PLZF, is frequently downregulated in malignant mesothelioma cells and contributes to cell survival. *Oncogene*. 2010;29(11):1633-40. <http://dx.doi.org/10.1038/nc.2009.455>. PMID:20010871.
66. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. Genomic gains and losses in malignant mesothelioma demonstrated by FISH analysis of paraffin-embedded tissues. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):77-82. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200208>. PMID:22081786.
67. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43(7):668-72. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.855>. PMID:21642991.
68. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci*. 2012;103(5):868-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02223.x>. PMID:22321046.
69. Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, Heguy A, Dolgalev I, Carbone M, et al. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res*. 2015;75(2):264-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1008>. PMID:25488749.

70. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, Grosso F, Libener R, Vatrano S, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):492-9. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000436>. PMID:25514803.
71. Nasu M, Emi M, Pastorino S, Tanji M, Powers A, Luk H, et al. High incidence of somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):565-76. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000471>. PMID:25658628.
72. Borczuk AC, Pei J, Taub RN, Levy B, Nahum O, Chen J, et al. Genome-wide analysis of abdominal and pleural malignant mesothelioma with DNA arrays reveals both common and distinct regions of copy number alteration. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(3):328-35. <http://dx.doi.org/10.1080/15384047.2016.1145850>. PMID:26853494.
73. Kato S, Tomson BN, Buys TPH, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. Genomic landscape of malignant mesotheliomas. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2498-507. <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0229>. PMID:27507853.
74. Kang HC, Kim HK, Lee S, Mendez P, Kim W, Woodard G, et al. Whole exome and targeted deep sequencing identify genome-wide allelic loss and frequent SETDB1 mutations in malignant pleural mesotheliomas. *Oncotarget*. 2016;7(7):8321-31. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7032>. PMID:26824986.
75. Ugurluer G, Chang K, Gamez ME, Arnett AL, Jayakrishnan R, Miller RC, et al. Genome-based mutational analysis by next generation sequencing in patients with malignant pleural and peritoneal mesothelioma. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2331-8. PMID:27127140.
76. Chirac P, Maillet D, Leprêtre F, Isaac S, Glehen O, Figeac M, et al. Genomic copy number alterations in 33 malignant peritoneal mesothelioma analyzed by comparative genomic hybridization array. *Hum Pathol*. 2016;55:72-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.04.015>. PMID:27184482.
77. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet*. 2016;48(4):407-16. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3520>. PMID:26928227.
78. Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, Ohmura M, Sato A, Tsujimura T, et al. High-density array-CGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(47):13432-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1612074113>. PMID:27834213.
79. Desmeules P, Joubert P, Zhang L, Al-Ahmadie HA, Fletcher CD, Vakiani E, et al. A subset of malignant mesotheliomas in young adults are associated with recurrent EWSR1/FUS-ATF1 fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):980-8. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000864>. PMID:28505004.
80. Hung YP, Dong F, Watkins JC, Nardi V, Bueno R, Dal Cin P, et al. Identification of ALK rearrangements in malignant peritoneal mesothelioma. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):235-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2918>. PMID:28910456.
81. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, et al. Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1548-65. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0804>. PMID:30322867.
82. Hassan R, Morrow B, Thomas A, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited predisposition to malignant mesothelioma and overall survival following platinum chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(18):9008-13. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1821510116>. PMID:30975761.
83. Nastase A, Mandal A, Lu SK, Anbunathan H, Morris-Rosendahl D, Zhang YZ, et al. Multiple therapeutic pathways in malignant mesothelioma identified by genomic mapping. *medRxiv*. 2020. In press.
84. Quétel L, Meiller C, Assié JB, Blum Y, Imbeaud S, Montagne F, et al. Genetic alterations of malignant pleural mesothelioma: association with tumor heterogeneity and overall survival. *Mol Oncol*. 2020;14(6):1207-23. <http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12651>. PMID:32083805.
85. Cheng JQ, Lee WC, Klein MA, Cheng GZ, Jhanwar SC, Testa JR. Frequent mutations of NF2 and allelic loss from chromosome band 22q12 in malignant mesothelioma: evidence for a two-hit mechanism of NF2 inactivation. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(3):238-42. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199903\)24:3<238::AID-GCC9>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199903)24:3<238::AID-GCC9>3.0.CO;2-M). PMID:10451704.
86. De Rienzo A, Archer MA, Yeap BY, Dao N, Sciaranghella D, Sideris AC, et al. Gender-specific molecular and clinical features underlie malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res*. 2016;76(2):319-28. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0751>. PMID:26554828.
87. Lindholm PM, Salmenkivi K, Vauhkonen H, Nicholson AG, Anttila S, Kinnula VL, et al. Gene copy number analysis in malignant pleural mesothelioma using oligonucleotide array CGH. *Cytogenet Genome Res*. 2007;119(1-2):46-52. <http://dx.doi.org/10.1159/000109618>. PMID:18160781.
88. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol*. 1999;180(2):150-7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199908\)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H). PMID:10395284.
89. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43(10):1022-5. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.912>. PMID:21874000.
90. Jennings CJ, Murr B, O'Grady A, Hearn LM, Harvey BJ, Kay EW, et al. Differential p16/INK4A cyclin-dependent kinase inhibitor expression correlates with chemotherapy efficacy in a cohort of 88 malignant pleural mesothelioma patients. *Br J Cancer*. 2015;113(1):69-75. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.187>. PMID:26057448.
91. López-Ríos F, Chuai S, Flores R, Shimizu S, Ohno T, Wakahara K, et al. Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res*. 2006;66(6):2970-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3907>. PMID:16540645.
92. Dacic S, Kothmaier H, Land S, Shuai Y, Halbwed I, Morbini P, et al. Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch*. 2008;453(6):627-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-008-0689-3>. PMID:18958493.
93. Li W, You L, Cooper J, Schiavon G, Pepe-Caprio A, Zhou L, et al. Merlin/NF2 suppresses tumorigenesis by inhibiting the E3 ubiquitin ligase CRL4(DCAF1) in the nucleus. *Cell*. 2010;140(4):477-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.029>. PMID:20178741.
94. Mizuno T, Murakami H, Fujii M, Ishiguro F, Tanaka I, Kondo Y, et al. YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle-promoting genes. *Oncogene*. 2012;31(49):5117-22. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.5>. PMID:22286761.
95. Urso L, Calabrese F, Favaretto A, Conte P, Pasello G. Critical review about MDM2 in cancer: possible role in malignant mesothelioma and implications for treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:220-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.019>. PMID:26358421.
96. Walter RFH, Mairinger FD, Ting S, Vollbrecht C, Mairinger D, et al. MDM2 is an important prognostic and predictive factor for platin-pemetrexed therapy in malignant pleural mesotheliomas and deregulation of P14/ARF (encoded by CDKN2A) seems to contribute to an MDM2-driven inactivation of P53. *Br J Cancer*. 2015;112(5):883-90. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.27>. PMID:25668009.
97. Vaslet CA, Messier NJ, Kane AB. Accelerated progression of asbestos-induced mesotheliomas in heterozygous p53+/- mice. *Toxicol Sci*. 2002;68(2):331-8. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/68.2.331>. PMID:12151629.
98. Severson DT, De Rienzo A, Bueno R. Mesothelioma in the age of "Omics": before and after The Cancer Genome Atlas. *J Thorac Cardiovasc Res*. 2020;160(4):1078-83.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.02.141>. PMID:32475501.
99. Hylebos M, Van Camp G, Van Meerbeeck JP, Op de Beeck K. The genetic landscape of malignant pleural mesothelioma: results from massively parallel sequencing. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10):1615-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.020>. PMID:27282309.
100. Bueno R, de Rienzo A, Dong L, Gordon GJ, Hercus CF, Richards WG, et al. Second generation sequencing of the mesothelioma tumor genome. *PLoS One*. 2010;5(5):e10612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010612>. PMID:20485525.
101. Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, Akamatsu H, Abe M, Imai H, et al. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;86(1):35-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.004>. PMID:25174276.
102. IARC: International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: WHO Press; 2012. Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite and Anthophyllite); p. 92.
103. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012;227(1):44-58. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22724>. PMID:21412769.
104. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):153-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3459>. PMID:23550303.
105. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor

- that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res.* 2008;68(17):6953-62. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0365>. PMID:18757409.
106. Fang Y, Fu D, Shen X-Z. The potential role of ubiquitin c-terminal hydrolases in oncogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1806(1):1-6. PMID:20302916.
 107. Lund-Andersen C, Nakken S, Nygård S, Fromm B, Aasheim LB, Davidson B, et al. Integrative genomic analysis of peritoneal malignant mesothelioma: understanding a case with extraordinary chemotherapy response. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(2):1-15. <http://dx.doi.org/10.1101/mcs.a003566>. PMID:30862609.
 108. Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(3):270-8. <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2017.05.03>. PMID:28713672.
 109. Joseph NM, Chen YY, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, et al. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol.* 2017;30(2):246-54. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.188>. PMID:27813512.
 110. Luchini C, Veronese N, Yachida S, Cheng L, Nottegar A, Stubbs B, et al. Different prognostic roles of tumor suppressor gene BAP1 in cancer: A systematic review with meta-analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(10):741-9. <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.22381>. PMID:27223342.
 111. Haugh AM, Njauw C-N, Bublej JA, Verzi AE, Zhang B, Kudalkar E, et al. Genotypic and phenotypic features of BAP1 cancer syndrome: a report of 8 new families and review of cases in the literature. *JAMA Dermatol.* 2017;153(10):999-1006. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2330>. PMID:28793149.
 112. Hanpude P, Bhattacharya S, Dey AK, Maiti TK. Deubiquitinating enzymes in cellular signaling and disease regulation. *IUBMB Life.* 2015;67(7):544-55. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1402>. PMID:26178252.
 113. Hakiri S, Osada H, Ishiguro F, Murakami H, Murakami-tonami Y, Yokoi K, et al. Functional differences between wild-type and mutant-type BRCA1-associated protein 1 tumor suppressor against malignant mesothelioma cells. *Cancer Sci.* 2015;106(8):990-9. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.12698>. PMID:26011428.
 114. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet.* 2011;43(10):1018-21. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.910>. PMID:21874003.
 115. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol.* 2018;30(2):102-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2018.02.005>. PMID:29988936.
 116. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis.* 2015;36(1):76-81. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgu227>. PMID:25380601.
 117. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J, Howard SE, Howard TD, Hesdorffer M, et al. Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer. *Cancer Res.* 2016;76(2):206-15. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0295>. PMID:26719535.
 118. Betti M, Casalone E, Ferrante D, Aspesi A, Morleo G, Biasi A, et al. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett.* 2017;405:38-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.028>. PMID:28687356.
 119. Gordon GJ, Rockwell GN, Jensen RV, Rheinwald JG, Glickman JN, Aronson JP, et al. Identification of novel candidate oncogenes and tumor suppressors in malignant pleural mesothelioma using large-scale transcriptional profiling. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1827-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62492-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62492-3). PMID:15920167.
 120. Hoang CD, D'Cunha J, Kratzke MG, Casmey CE, Frizelle SP, Maddaus MA, et al. Gene expression profiling identifies matrilysin overexpression in malignant mesothelioma. *Chest.* 2004;125(5):1843-52. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.5.1843>. PMID:15136399.
 121. Reyniès A, Jaurand MC, Renier A, Couchy G, Hysi I, Elarouci N, et al. Molecular classification of malignant pleural mesothelioma: identification of a poor prognosis subgroup linked to the epithelial-to-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1323-34. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2429>. PMID:24443521.
 122. Blum Y, Meiller C, Quetel L, Elarouci N, Ayadi M, Tashtanbaeva D, et al. Dissecting heterogeneity in malignant pleural mesothelioma through histomolecular gradients for clinical applications. *Nat Commun.* 2019;10(1):1333. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-09307-6>. PMID:30902996.
 123. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeek J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):145-52. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.145>. PMID:9440736.
 124. Herndon JE 2nd, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest.* 1998;113(3):723-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.3.723>. PMID:9515850.
 125. Brims FJH, Meniawy TM, Duffus I, De Fonseca D, Segal A, Creaney J, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4):573-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.108>. PMID:26776867.
 126. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: A report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):856-64. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000181>. PMID:24807157.
 127. De Perrot M, Feld R, Cho BCJ, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1413-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5604>. PMID:19224855.
 128. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9948):1118-27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60418-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60418-9). PMID:24942631.
 129. Rusch VW, Plantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(1):1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36577-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36577-8). PMID:2072706.
 130. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002916. PMID:14973997.
 131. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):620-6.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.054>. PMID:18329481.
 132. Treasure T, Lang-lazdunski L, Waller D, Bliss JMM, Tan C, Entwistle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70149-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70149-8). PMID:21723781.
 133. Gomez DR, Rimmer A, Simone CB 2nd, Cho BCJ, de Perrot M, Adjei AA, et al. The use of radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma: expert opinion from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.030>. PMID:31125736.
 134. Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, Hoffmann H, Roeder F, Safi S, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):267. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0575-5>. PMID:26715491.
 135. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenbein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1651-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00208-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00208-9). PMID:26538423.
 136. Trovo M, Relevant A, Polesel J, Muraro E, Barresi L, Drigo A, et al. Radical hemithoracic radiotherapy vs. palliative radiotherapy in non-metastatic malignant pleural mesothelioma: results from a phase III, randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1368-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.057>. PMID:33259933.
 137. de Perrot M, Feld R, Leigh NB, Hope A, Waddell TK, Keshavjee S, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):468-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.129>. PMID:26614413.
 138. Rimmer A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2761-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2675>. PMID:27325859.

139. Simone CB 2nd, Vapiwala N, Hampshire MK, Metz JM. Palliative care in the management of lung cancer: analgesic utilization and barriers to optimal pain management. *J Opioid Manag.* 2012;8(1):9-16. <http://dx.doi.org/10.5055/jom.2012.0091>. PMID:22479880.
140. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2006;1(6):591-601. [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)30366-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(15)30366-X). PMID:17409924.
141. Campbell NP, Kindler HL. Update on malignant pleural mesothelioma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):102-10. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1272874>. PMID:21500129.
142. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10026):1405-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6). PMID:26719230.
143. Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Heymach JV, Fossella FV, et al. Phase II trial of cediranib in combination with cisplatin and pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (SWOG S0905). *J Clin Oncol.* 2019;37(28):2537-47. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.00269>. PMID:31386610.
144. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Nakano T, van Meerbeeck J, Popat S, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(7):569-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30139-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30139-0). PMID:31103412.
145. Pagano M, Ceresoli GL, Zucali PA, Pasello G, Garassino MC, Grosso F, et al. Randomized phase II study on gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma (MPM): results of Italian Rames Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(15, Supl.):9004. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9004.
146. Hassan R, Alley EW, Kindler HL, Antonia SJ, Jahan TM, Jacobs-Small M, et al. Antimesothelin vaccine CRS-207 plus chemotherapy as front-line treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol.* 2014;32(15, Supl.):7532. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7532.
147. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Kausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-67. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0214-OA>. PMID:22929121.
148. Chambers CA, Sullivan TJ, Truong T, Allison JP. Secondary but not primary T cell responses are enhanced in CTLA-4-deficient CD8+ T cells. *Eur J Immunol.* 1998;28(10):3137-43. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199810\)28:10<3137::AID-IMMU3137>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10<3137::AID-IMMU3137>3.0.CO;2-X). PMID:9808182.
149. Bonelli MA, Fumarola C, La Monica S, Alfieri R. New therapeutic strategies for malignant pleural mesothelioma. *Biochem Pharmacol.* 2017;123:8-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.07.012>. PMID:27431778.
150. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1261-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30446-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30446-1). PMID:28729154.
151. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):623-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30169-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30169-9). PMID:28291584.
152. Kindler H, Karrison T, Tan YHC, Rose B, Ahmad M, Strausand C, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients with Malignant Mesothelioma (MM): Interim Analysis. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(1):293-294.
153. Quispel-Janssen J, Noort V, Vries JF, Zimmerman M, Lalezari F, Thunnissen E, et al. Programmed Death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):1569-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.038>. PMID:29908324.
154. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, japanese phase ii study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5485-92. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0103>. PMID:31164373.
155. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, Patel MR, Bennaoua J, Chen FL, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):351-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5428>. PMID:30605211.
156. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):451-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30151-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30151-6). PMID:29773326.
157. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, Noort V, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):260-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30420-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30420-X). PMID:30660511.
158. Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001;22(5):265-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906\(01\)01888-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906(01)01888-9). PMID:11323285.
159. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-34. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>. PMID:11015443.
160. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutait O, Fazio C, Annesi D, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):301-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00092-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00092-2). PMID:25819643.
161. Combaz-Lair C, Galateau-Sallé F, McLeer-Florin A, Le Stang N, David-Boudet L, Duruisseau M, et al. Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol.* 2016;52:9-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.01.010>. PMID:26980049.
162. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One.* 2015;10(3):e0121071. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121071>. PMID:25774992.
163. Khanna S, Thomas A, Abate-Daga D, Zhang J, Morrow B, Steinberg SM, et al. Malignant mesothelioma effusions are infiltrated by CD3+ T cells highly expressing PD-L1 and the PD-L1+ tumor cells within these effusions are susceptible to ADCC by the anti-PD-L1 antibody avelumab. *J Thorac Oncol.* 2016;11(11):1993-2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.033>. PMID:27544053.
164. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1734-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.009>. PMID:32976938.
165. Fennell DA, Casbard AC, Porter C, Rudd R, Lester JF, Nicolson M, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15, Supl.):8507. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8507.
166. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):24-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.09.003>. PMID:19879055.
167. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol.* 2007;2(2):147-52. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31802f3813>. PMID:17410031.
168. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1698-704. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.9887>. PMID:18375898.
169. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer.* 2015;89(3):223-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.018>. PMID:26162564.
170. Forde PM, Sun Z, Agnostoni V, Kindler HL, Purcell WT, Goulart BHL, et al. PRE0505: phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): a PRÉCOG LLC study. *J Clin Oncol.* 2020;38(15, Supl.):9003. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9003.
171. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, Brown C, Hughes BG, Karikios DJ, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1213-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30462-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30462-9). PMID:32888453.



Cenários de doenças infecciosas em uma visão pós-vacina da COVID-19 e futuras pandemias

João Paulo Cola¹, Ethel Leonor Noia Maciel¹

AO EDITOR,

Na epidemiologia das doenças infecciosas, são estudados os possíveis cenários epidêmicos e endêmicos e definidos, para cada doença, os indicadores que devem ser considerados para determinar quando uma doença atingiu seu controle, eliminação ou erradicação.⁽¹⁾

O controle é classicamente definido como o conjunto de medidas, ações, programas ou atividades em andamento que visam reduzir a incidência e a prevalência de doenças a níveis suficientemente baixos para deixarem de ser consideradas um problema de saúde pública. O nível de controle depende da doença, da disponibilidade de recursos e do comportamento da população.⁽¹⁾ Um exemplo é o acompanhamento de indivíduos com sintomas respiratórios na comunidade, uma medida eficaz para a detecção de casos de tuberculose (TB), visando reduzir a transmissão da tuberculose pulmonar e, consequentemente, minimizar o número de casos na comunidade.⁽²⁾

A eliminação acompanha o controle da doença e é alcançada quando não há mais casos de doença, ou eles são em número mínimo,⁽¹⁾ mesmo que as causas que podem potencialmente produzi-la persistam. Por exemplo, a TB será considerada eliminada quando houver uma redução de 90% no número de casos e de 95% nas mortes por TB até 2035 (em relação a 2015); um baixo impacto econômico para as famílias afetadas pela doença.⁽²⁾ A OMS definiu os seguintes indicadores para considerar a TB como eliminada no Brasil: diminuição da incidência de casos de TB de 34,3 casos/100 mil habitantes em 2015 para 10 casos/100 mil habitantes em 2035 e da mortalidade por TB de 2,3 óbitos/100 mil habitantes para 1 óbito/100 mil habitantes.

A erradicação de uma doença se dá com a aplicação de medidas populacionais que visem o alcance de uma situação de zero casos ou óbitos,⁽¹⁾ ou seja, em que não só os casos de TB tenham sido eliminados, mas também as causas da doença, em particular, o microrganismo.^(1,3) É importante ressaltar que a erradicação de uma doença só pode ser alcançada em escala global. Até o momento, só conseguimos chegar a esse cenário com o vírus da varíola.

No caso da COVID-19, o mundo ainda se encontra em situação de pandemia e longe do controle global da doença. Em conjunto com o Conselho Científico Internacional,⁽⁴⁾ a OMS tem conduzido pesquisas com um painel de especialistas para mapear os possíveis caminhos a seguir e informar as decisões que influenciarão o desfecho da pandemia. No entanto, ainda temos um longo caminho a percorrer. Alguns pesquisadores⁽¹⁾ debatendo os

cenários de controle global da COVID-19 sugeriram dois subcenários: de coabitação e de conflagração.

Na coabitação, as medidas de controle garantem a prevenção das formas graves da doença, mas não asseguram a interrupção da cadeia de transmissão. Com o avanço da cobertura vacinal global, a circulação viral é reduzida, embora seja frequente a ocorrência de transmissão local do vírus, principalmente na população não vacinada. Nesse aspecto, a vacinação pode conferir imunidade, mas é necessário reforçar medidas não farmacológicas além da vacina para manter baixos os níveis de circulação do vírus.⁽¹⁾

Por outro lado, na conflagração, a dificuldade de acesso às vacinas, a baixa cobertura vacinal e a ausência de medidas regulamentadas de controle não farmacológico levam a um cenário caracterizado por níveis endêmicos da doença.⁽¹⁾ Nessa situação, a circulação do vírus com novas variantes em uma população não vacinada e sem medidas eficazes para conter a transmissão mantém uma incidência em níveis moderados a altos com transmissão local do vírus.⁽⁵⁾

No Brasil, ainda não estamos na fase de controle, mas, dependendo da cobertura vacinal, podemos conter a progressão do vírus, com a possibilidade de poucas variantes. É possível que possamos alcançar o controle e permanecer entre a conflagração e a coabitação durante algum tempo. Sem uma coordenação nacional de medidas de controle para que estados e municípios legislem e com poucas opções não farmacológicas de contenção do vírus (baseadas não na redução da transmissão, mas na minimização da ocupação dos leitos das unidades de terapia intensiva), parece que passaremos por um longo período de conflagração ou coabitação com a COVID-19.

O controle da doença e mesmo a erradicação da COVID-19 apenas com vacinas requer a imunidade da população global para neutralizar possíveis novas variantes.^(1,3) As vacinas sozinhas dificilmente acabarão com a pandemia. O que vem depois dos avanços da vacinação dependerá de decisões governamentais e de novas evidências científicas. É possível que o vírus seja controlado e eliminado em áreas com alta cobertura vacinal e medidas não farmacológicas continuadas. Entretanto, o controle da doença nessas regiões dependerá do controle global do vírus; caso contrário, essas áreas serão constantemente vulneráveis a cenários de coabitação e conflagração. É essencial alinhar ciência e governança com decisões que reforcem medidas não farmacológicas e que sejam baseadas em evidências que são demonstradas e, consequentemente, modificadas ao longo do caminho.⁽⁶⁾

1. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES), Brasil.

A comunidade global terá de se preparar para as próximas pandemias no futuro. No Brasil, em um cenário pós-pandêmico, será necessária a formação de um comitê científico composto por pesquisadores independentes do governo que possa subsidiar as ações a serem realizadas pelos Serviços de Vigilância Epidemiológica estaduais e municipais. Manter esses serviços ativos, que foram reestruturados em 2020 para responder à pandemia da COVID-19, é necessário para alcançar avanços no controle de doenças e outras

condições. Destituir esses serviços pós-pandemia será uma falácia em respostas rápidas e eficazes a futuras epidemias.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JPC e ELNM contribuíram para a concepção e planejamento do estudo, a interpretação dos achados, a redação e revisão da versão preliminar e final e a aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Kofman A, Kantor R, Adashi EY. Potential COVID-19 Endgame Scenarios: Eradication, Elimination, Cohabitation, or Conflagration? JAMA. 27 Jul 2021; 326(4):303-304. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11042>.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.232 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
3. Skegg D, Glukman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. The Lancet. 27 Feb 2021; 397(10276):777-778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00424-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00424-4).
4. International Science Council [homepage on the Internet]. COVID-19 Scenarios Project. A statement from the International Science Council. [updated 2021 Feb 17; cited 2021 July 25]. Disponível em: <https://council.science/covid-19-scenarios>.
5. World Health Organization. Considerations for implementing and adjusting public health and social measures in the context of COVID-19. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020.13 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19-interim-guidance>.
6. Nature Editorial. How epidemiology has shaped the COVID pandemic. The international journal of science. 27 Jan 2021; 589:491-492. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00183-z>.



Uso de drogas antifibróticas na pneumonia intersticial familiar: análise de uma família

Deborah dos Reis Estrella¹, Eliane Viana Mancuzo^{1,2},
Ricardo de Amorim Corrêa^{1,2}

AO EDITOR,

A pneumonia intersticial familiar (PIF) é definida como a ocorrência de doença pulmonar intersticial (DPI) em dois ou mais indivíduos de uma mesma família.^(1,2) A maioria dos familiares com PIF apresenta herança autossômica dominante com um padrão de penetrância incompleta.⁽²⁾ A prevalência de fibrose pulmonar idiopática (FPI) entre pacientes com PIF é de 0,5% - 20,0%; no entanto, a PIF também foi relatada na pneumonite de hipersensibilidade fibrótica (PHf) e DPI associada a doença do tecido conjuntivo.^(2,3)

Embora a pneumonia intersticial usual (PIU) seja o padrão de TCAR mais prevalente na PIF, outras TCAR e padrões histológicos dentro da mesma família foram relatados em 40% - 45% dos casos.^(1,3) Anormalidades pulmonares intersticiais (API) têm sido encontradas em parentes de primeiro grau assintomáticos de pacientes com PIF e esse padrão de pneumonia intersticial tem sido associado a um risco de progressão para DPI.⁽²⁾ O tratamento farmacológico adequado da PIF ainda não foi definido.^(3,4) Aqui descrevemos seis casos de PIF em uma mesma família e discutimos os resultados relacionados ao tratamento.

A presente série de casos envolveu seis irmãos que foram acompanhados no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado na cidade de Belo Horizonte (MG), Brasil. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos e atualizados por meio de entrevistas com os pacientes utilizando um formulário elaborado na clínica. As imagens de TCAR e as amostras histológicas foram classificadas por um radiologista e um patologista, ambos com experiência em DPI.⁽⁵⁾ Testes de função pulmonar (TFPs) foram realizados de acordo com as recomendações atuais.⁽⁶⁾ Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo fez parte de um projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE no. 44843215.5.0000.5149).

Entre 17 irmãos de uma mesma família, oito foram diagnosticados com DPI, dois dos quais morreram antes do início deste estudo. As características dos seis irmãos restantes com DPI estão detalhadas na Tabela 1. Em cinco deles, a DPI foi identificada apenas após o início dos sintomas, quando a função pulmonar já estava prejudicada.

De acordo com a classificação atual,⁽⁵⁾ os padrões de TCAR encontrados incluíram "PIU" (n = 2), "PIU provável"

(n = 2), "consistente com outros diagnósticos" (n = 1) e "indeterminado para PIU" (n = 1). Um dos pacientes com padrão de TCAR "PIU provável" e outro com "consistente com outros diagnósticos" foram submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica. O paciente com padrão de TCAR "PIU provável" teve "PIU" confirmado por histologia e, portanto, apresentava o fenótipo FPI. Já o paciente com um padrão de TCAR "consistente com outros diagnósticos" exibiu um padrão histológico de "fibrose intersticial centrada nas vias aéreas", com PHf como fenótipo. O outro participante com um padrão de "PIU provável" não foi submetido à biópsia pulmonar pois foi diagnosticado depois de seus três irmãos afetados, tendo sido excluído a exposição a antígenos transportados pelo ar e DPI associada a doenças do tecido conjuntivo. Assim, ele foi considerado portador de PIF com fenótipo FPI. O paciente com padrão "indeterminado para PIU" vem evoluindo com estabilidade clínica, funcional e tomográfica e, portanto, não foi submetido à biópsia. No diagnóstico, os resultados da espirometria evidenciaram algum grau de doença pulmonar restritiva em cinco dos seis pacientes.

Dentre os seis pacientes avaliados, cinco vêm sendo tratados com antifibróticos, com exceção do paciente com padrão de TCAR "indeterminado para PIU". Dos cinco pacientes em tratamento com antifibróticos, apenas um apresentou progressão da doença após 12 meses. Notavelmente, esse paciente tinha PHf e, apesar de evitar o antígeno, evoluiu para óbito devido à exacerbação. A escolha do antifibrótico foi baseada em uma decisão compartilhada com cada paciente.⁽⁵⁾ Podemos inferir que o uso de antifibróticos preveniu a progressão da doença nos outros quatro irmãos.

Os padrões de TCAR e os diagnósticos finais diferiram entre os seis irmãos aqui analisados, corroborando os achados descritos em outros estudos.^(4,7) Embora a PIU seja o padrão de TCAR mais comumente relatado na literatura, padrões consistentes com outros diagnósticos também já foram relatados.^(1,7) A maioria dos irmãos desta série tinha o fenótipo FPI, que se mostrou presente em 20% dos pacientes com PIF; outros estudos relataram taxas ainda maiores, variando de 54,5% a 85,9%.^(1,4) No presente estudo, não foi possível classificar o fenótipo do irmão com um padrão de TCAR "indeterminado para PIU", talvez porque a doença foi diagnosticada num estágio muito precoce. Na PIF, esse padrão tem prevalência de 31,4% - 55% e pode estar associado ao início precoce dos sintomas.⁽⁷⁾

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

Tabela 1. Características dos seis irmãos com pneumonia intersticial familiar (PIF).

Variável	Paciente					
	1	2	3	4	5	6
	Caso - índice					
Sexo	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino
Idade (anos)	81	79	75	69	65	60
Tempo do aparecimento dos sintomas até a primeira consulta (meses)	8	6	6	6	14	0
Diagnóstico	FPI	FPI	PHf	FPI	FPI	Indeterminado
Tabagismo	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
Exposição	Nenhuma	Nenhuma	Bolor	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
DRGE	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Tratamento	Pirfenidona	Nintedanibe	Nintedanibe	Nintedanibe	Nintedanibe	Não
Exacerbação	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
Padrão TCAR	PIU	Provável PIU	Consistente com outros diagnósticos	PIU	Provável PIU	Indeterminado para PIU
Histologia	-	-	FICVA	-	FPI	-
Escore MRCm (em 1/12/24 meses)	2/3/4	1/2/2	2/4/-	1/2/2	0/0/0	0/0/0
CVF, L (%)						
Basal	3,27 (81%)	3,16 (81%)	1,35 (54%)	3,54 (80%)	2,99 (65%)	4,20 (94%)
12 meses	3,24 (81%)	3,03 (78%)	1,13 (46%)	3,50 (75%)	2,83 (62%)	4,25 (97%)
24 meses	3,06 (77%)	3,07 (78%)	-	3,41 (74%)	2,96 (65%)	4,10 (92%)
Óbito	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

FPI: fibrose pulmonar idiopática; PHf: pneumonite de hipersensibilidade fibrótica; DRGE: doença de refluxo gastroesofágico; PIU: pneumonia intersticial usual; FICVA: fibrose intersticial centrada em vias aéreas; mMRC: Medical Research Council modificada (escala de dispneia); e CVF: capacidade vital forçada

A triagem para PIF em indivíduos com DPI tem assumido uma maior importância recentemente. Um estudo mostrou que parentes de pacientes com PIF têm maior risco de desenvolver DPI do que a população geral.⁽²⁾ Os resultados do mesmo estudo, ao investigar parentes assintomáticos de pacientes com PIF, mostrou que API estavam presentes na avaliação inicial em 22,9% dos indivíduos; dentre eles, 63% apresentaram progressão da doença em até cinco anos.⁽²⁾ A exposição ao tabaco e bolores deve ser identificada e interrompida devido à correlações com a progressão da doença.⁽²⁾ Embora se saiba que biomarcadores genéticos estão associados à PIF, testes genéticos ainda não foram aprovados ou não estão acessíveis para uso clínico.⁽⁴⁾ Apesar de crescente comprovação científica, diretrizes específicas para a triagem de PIF ainda não estão disponíveis. Um estudo sugeriu a realização de TCAR em pacientes com sintomas respiratórios ou exame clínico anormal e propôs o TCAR em pacientes assintomáticos aos 40 ou 10 anos antes da idade de início no probando; segundo os autores daquele estudo, na ausência de DPI, eles sugerem repetir a TCAR após 5 anos de seguimento.⁽⁸⁾ A despeito da baixa sensibilidade dos TFPs, os autores também recomendaram que esses testes sejam realizados na avaliação inicial para todos os familiares de pacientes com PIF e, na ausência de DPI na TCAR, os testes devem ser repetidos em até 5 anos.⁽⁸⁾ Considerando essas evidências, nossa sugestão

seria o acompanhamento de parentes de primeiro grau de pacientes com PIF conforme descrito acima, especialmente aqueles com sinais de progressão da doença.

Os dados sobre tratamentos antifibróticos específicos para PIF são escassos. Em um estudo, o tratamento com pirfenidona reduziu a progressão da doença em pacientes com telômeros curtos.⁽⁹⁾ Outro estudo, embora não específico para PIF, mostrou que o nintedanibe foi eficaz em retardar a progressão de formas não-FPI de DPI, como PHf.⁽¹⁰⁾ Tais resultados sugerem que a terapia antifibrótica pode desempenhar um papel na PIF fibrótica progressiva, embora novos estudos sejam recomendados.

Desta forma, a triagem de DPI em familiares de indivíduos com PIF é necessária para o reconhecimento precoce dessa entidade. Além disso, os medicamentos antifibróticos podem ter benefícios no tratamento desta doença.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRE, EVM e RAC: concepção e planejamento do estudo; coleta e tabulação de dados; análise estatística e criação da tabela; redação e revisão do manuscrito; formatação do manuscrito de acordo com as instruções do JBP para os autores e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(9): 1146-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1104OC>.
2. Salisbury ML, Hewlett JC, Ding G, Markin CR, Douglas K, Mason W, et al. Development and Progression of Radiologic Abnormalities in Individuals at Risk for Familial Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(10): 1230-39. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1834OC>.
3. Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE, Martinez Manzano JM, Poli De Frias S, Baumgartner MA, et al. Interstitial Lung Disease in Relatives of Patients with Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(10): 1240-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1571OC>.
4. Kropski JA. Familial Interstitial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(2): 229-37. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708054>.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(5): e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>.
6. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26(5): 948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
7. Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2012; 142(6):1577-83. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2812>.
8. Borie R, Kannengiesser C, Sicre De Fontbrune F, Gouya L, Nathan N and Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(144):160122. <https://doi.org/10.1183/16000617.0122-2016>.
9. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(8): 603-14. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30135-8).
10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381(18): 1718-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.



Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose: 20 anos de história na luta contra a Tuberculose

Ethel L. Maciel¹, Ricardo A. Arcêncio¹, José R. Lapa e Silva¹

AO EDITOR,

Em julho de 2001, um grupo de pesquisadores de diferentes áreas de conhecimento se reuniu no auditório da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) com a intenção ousada de criar uma rede de pesquisa voltada para questões relacionadas à tuberculose (TB) por meio de uma abordagem sinérgica e compreensiva. Embora a ideia de lançar uma rede colaborativa fosse incomum na época, visto que os pesquisadores recrutados muitas vezes competiam entre si no passado devido ao escasso financiamento e promoção da ciência no Brasil, após 20 anos, essa decisão se destacou como fundamental para o desenvolvimento da pesquisa sobre TB no país.⁽¹⁾

Em 2003, a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDE-TB) tornou-se uma organização não governamental sem fins lucrativos envolvida não apenas em auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos, novas vacinas, novos testes diagnósticos e novas estratégias de controle da TB, mas também em validar tais inovações tecnológicas antes de sua comercialização no país ou incorporação ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

Durante os últimos 20 anos, a REDE-TB tem contribuído para 1) o desenvolvimento/capacitação de profissionais da saúde, 2) melhorias na qualidade da pesquisa no Brasil, com a introdução da TB como tema prioritário nas políticas de saúde, agendas de saúde e financiamento da pesquisa e 3) o reconhecimento internacional das publicações da rede, seus esforços para reduzir a carga da doença por sincronismo e o estabelecimento de alianças essenciais entre pesquisadores, a sociedade civil organizada, gestores, profissionais da saúde e estudantes, entre outros atores-chave. Por causa dessa abordagem original, estratégica e bem-sucedida, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a rede como uma das conquistas mais relevantes e recomendou essa estratégia para outros países também afetados pela TB.⁽²⁾

Em relação à qualificação e treinamento de profissionais da saúde, uma das iniciativas de maior sucesso foi o desenvolvimento do Projeto ICOHRTA AIDS/TB, financiado pelo *National Institutes of Health* (NIH), EUA, um consórcio envolvendo três conceituadas Universidades norte-americanas (Johns Hopkins, Cornell e UC Berkeley) e as contrapartes brasileiras. O projeto foi executado entre 2002 e 2016 e treinou mais de 2.000 profissionais da

saúde em TB para conduzir pesquisas em seus respectivos locais de trabalho.

Com relação à qualidade da pesquisa no Brasil, diversas publicações têm evidenciado o impacto da REDE-TB, seja no aumento do número e impacto das publicações ou no *networking* entre seus membros, potencializando colaborações nacionais e internacionais.^(3,4) A rede tem ajudado a melhorar a competitividade de seus membros, resultando em projetos de financiamento colaborativo. Um exemplo é o grupo RePORT BRAZIL, um consórcio entre membros e não membros da REDE-TB financiado pelo NIH e pelo Ministério da Saúde, que foi fundamental para criar e consolidar esses grupos de pesquisa no Brasil e ajudar a alcançar a competitividade internacional.⁽⁵⁾

Além disso, é reconhecido que a produção científica da REDE-TB tem contribuído para impulsionar as publicações no Brasil. Em 2019, Migliori et al.⁽⁶⁾ mostraram que o Brasil era o país com maior número de artigos sobre tuberculose, respondendo por 208 (52,7%) do total de 395 artigos da América Latina, e que os autores mais citados eram membros do grupo REDE-TB. O reconhecimento internacional da rede também pode ser observado com sua participação no BRICS, onde atua na elaboração e operacionalização da rede de pesquisa em tuberculose nos países associados ao bloco BRICS. Ademais, a OMS incluiu a REDE-TB em um estudo de caso para a construção de uma estrutura de ação global para a pesquisa da TB em apoio ao terceiro pilar da estratégia da OMS para o fim da TB, que foi elaborada com a colaboração de seus membros.⁽²⁾

A REDE-TB é um exemplo de como o modelo de colaboração científica, muito mais do que aproximar pessoas, pode ser uma estratégia inteligente para a eliminação da TB e de outras doenças. No entanto, no Brasil, essa ainda é uma tarefa para poucos devido à falta de recursos ou financiamento inexpressivo. É essencial que os governos entendam que investir nessas redes colaborativas é a forma mais promissora de cumprir as metas de desenvolvimento sustentável da OMS.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ELM, RAA e JRLS contribuíram na concepção, planejamento, interpretação e redação desta carta. Todos os autores aprovaram a versão final submetida.

REFERÊNCIAS

1. Kritski A, Dalcomo MP, Mello FCO, Carvalho ACC, Silva DR, Oliveira MM, et al. The role of the Brazilian Tuberculosis Research Network in national

and international efforts to eliminate tuberculosis. J Bras Pneumol. 2018 Apr;44(2):77-81. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000435>.

1. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. World Health Organization. (2015). Geneva: World Health Organization. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's end TB strategy. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/a-global-action-framework-for-tb-research-in-support-of-the-third-pillar-of-who-s-end-tb-strategy>.
3. Silva DR, Rendon A, Alffenaar J, Chakaya JM, Sotgiu G, Esposito S, et al. Global TB Network: working together to eliminate tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018 Set-Oct;44(5):347-349. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562018000000279>.
4. Kritski A, Dalcolmo MP, Mello FCQ, Carvalho ACC, Silva DR, Oliveira MM, et al. The role of the Brazilian Tuberculosis Research Network in national and international efforts to eliminate tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2018 Apr;44(2):77-81. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000435>.
5. Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT) – Brazil [Accessed 6 August 2021]. Disponível em: <https://reportbrazil.org/>.
6. Migliori GB, Centis R, D'Ambrosio L, Silva DR, Rendon A. International collaboration among medical societies is an effective way to boost Latin American production of articles on tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019 Apr 25;45(2): e20180420. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180420>.



Um estudo observacional de centro único sobre o hábito de tabagismo e medidas preventivas para COVID-19

Sérgio Renato da Rosa Decker^{1,2}, Eduardo Dambros³, Eduardo Gehling Bertoldi⁴

AO EDITOR,

Estudos mostram que pessoas que vivem com doenças cardiovasculares e respiratórias apresentam desfechos desfavoráveis associados à COVID-19,^(1,2) ambas as condições sendo mais comuns entre fumantes.⁽³⁾ Liu et al.⁽⁴⁾ analisaram fatores que indicam prognósticos ruins em pacientes hospitalizados com COVID-19 e descobriram que a história de tabagismo foi um fator de risco independente para a progressão da doença. Comentários, revisões e dados observacionais publicados recentemente descrevem alguns fatores que podem explicar a relação entre a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, e o hábito de tabagismo, como a regulação positiva do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 e função imunológica deprimida.⁽⁵⁾ Portanto, é importante analisar os padrões de hábito de tabagismo durante o período pandêmico, visto que alguns estudos encontraram um impacto bidirecional: pessoas com menor dependência de nicotina e instabilidade financeira foram mais propensas a tentar parar de fumar, enquanto, em outros grupos, o hábito de fumar piorou.⁽⁶⁾ Além disso, um estudo recente em idosos mostrou que, durante o período pandêmico, o uso de máscara era mais comum em ex-fumantes do que em fumantes ativos.⁽⁷⁾ No entanto, a verdadeira relação entre o uso de tabaco e a baixa adesão ao comportamento de autocuidado justifica uma exploração mais aprofundada.

Nesse sentido, nosso estudo teve como objetivo analisar a relação entre o status tabágico e o percentual de adesão às medidas preventivas contra a COVID-19 em uma população jovem residente em um país em desenvolvimento. Além disso, foram analisados o status tabágico e a adesão às medidas preventivas de acordo com o status socioeconômico.

Uma breve análise e relatório, aninhado em um estudo transversal maior, foi conduzido de acordo com as diretrizes do STROBE e incluiu uma amostra de militares de uma unidade do exército localizado no sul do Brasil. Usando um questionário digital do Google Forms, foram coletados dados sociodemográficos, autorrelatos do status tabágico (fumante ativo, ex-fumante ou nunca fumou), e informações sobre comorbidades e adesão a medidas preventivas. O status socioeconômico foi subdividido de acordo com a renda mensal e categorizado em < 2, 2-4, 4-10 ou > 10 salários mínimos mensais. Para fins descritivos, os fumantes ativos também relataram o número de cigarros fumados por dia e se o período pandêmico intensificou seu hábito de tabagismo.

A adesão às medidas preventivas contra a COVID-19 foi avaliada com base em seis pontos: isolamento social fora do ambiente de trabalho, meio de transporte para o trabalho, frequência do uso de máscara, frequência de lavagem das mãos, frequência de hóspedes em casa e o nível de concordância com as recomendações para prevenção da COVID-19. A maioria das questões foram formuladas em formato de escala ordinal. Um sistema de pontuação foi desenvolvido, resumindo a adesão ao comportamento saudável e preventivo para COVID-19 em uma porcentagem quantitativa, variando de 0% (nenhuma das perguntas foi respondida com a escolha ideal) a 100% de adesão às medidas preventivas (todas as seis perguntas foram respondidas com a escolha ideal).

O teste de ANOVA foi realizado de acordo com o método de Bonferroni como uma análise post hoc quando um nível de significância de < 0,05 (valor-p) foi encontrado na avaliação inicial, afim de documentar o impacto do status tabágico na porcentagem média de adesão ao comportamento preventivo. O eta quadrado parcial foi calculado para medir o tamanho do efeito. O mesmo processo foi usado para analisar o status socioeconômico. Finalmente, quando apropriado, o teste Qui-quadrado ou de Fisher foi realizado para medir a associação entre o status socioeconômico e o status tabágico e para definir se o tabagismo era um fator de risco independente. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética de nossa instituição, foi realizado de acordo com os padrões de ética e todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido. A análise estatística foi realizada usando o software IBM SPSS Statistics, Ed. 24.

Um total de 475 participantes foram incluídos, dos quais 9 não responderam sobre o hábito de tabagismo, 2 não responderam a questões relacionadas ao status socioeconômico e 7 não responderam a questões relacionadas à adesão às medidas preventivas contra a COVID-19. Os dados foram coletados em julho (20,5%) e agosto (78,9%) de 2020, concomitante ao primeiro pico de casos novos de COVID-19 no sul do Brasil;⁽⁸⁾ os 0.6% restantes dos dados foram coletados em setembro. A maioria dos participantes era do sexo masculino (97,7%), com baixa renda (58,6% recebiam < 2 salários mínimos por mês), sem problemas de saúde (87,4%) e nunca fumou (69,7%). A mediana da porcentagem de adesão às medidas preventivas, de acordo com o sistema de pontuação elaborado, foi de 50% (IIQ 50% - 79,2%). Dentre os participantes do estudo, 46,2% tiveram o hábito de fumar piorado, com aumento na mediana de 6 cigarros por dia (IIQ 5 - 10 cigarros).

1. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Hospital Escola de Santa Maria, Departamento de Anestesiologia, Santa Maria (RS), Brasil.

4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS), Brasil.

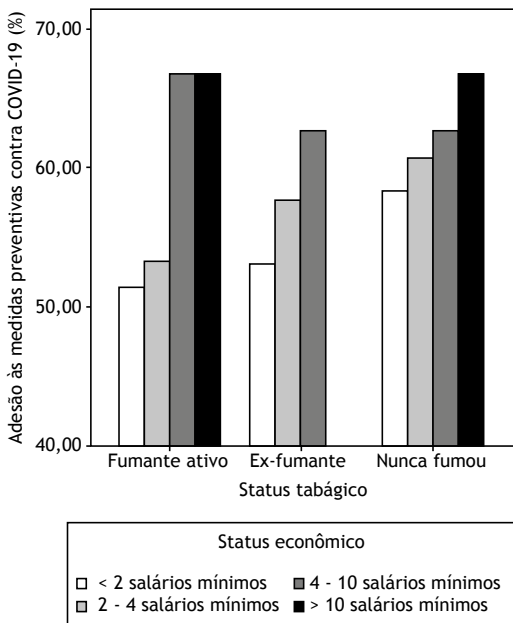


Figura 1. Porcentagem média de adesão às medidas preventivas de acordo com o status tabágico e o status sociodemográfico.

Foram encontradas diferenças significantes com relação à adesão às medidas preventivas contra a COVID-19 de acordo com o status tabágico ($F(2, 463) = 4,380$; $p = 0,013$; $\eta^2_p = 0,019$) e o status socioeconômico ($F(2, 464) = 2,943$; $p = 0,033$; $\eta^2_p = 0,019$). Na análise post hoc de Bonferroni, foi observada uma diferença significativa entre o status de fumante ativo e o de quem nunca fumou ($p = 0,014$) e entre o grupo que recebia < 2 salários mínimos em relação ao grupo que recebia de 4 a 10 salários mínimos mensais ($p = 0,037$), conforme mostrado na Figura 1. Também foi encontrada uma associação significativa entre o status tabágico e o status socioeconômico ($p = 0,002$).

Nosso estudo sugere associações importantes de renda familiar, hábito de tabagismo e o conjunto

de ações consideradas essenciais para a prevenção da COVID-19. Pode-se observar uma clara relação dose-resposta na adesão às medidas preventivas, à medida que as taxas de renda diminuem e o hábito de tabagismo aumenta (Figura 1). O status tabágico pareceu ter maior influência no subgrupo de menor renda. Tal achado corrobora com outro estudo brasileiro com uma população idosa que mostrou uma relação na mesma direção.⁽⁷⁾ Outros estudos já demonstraram que populações de baixa renda apresentam pior comportamento de autocuidado e maior frequência de tabagismo,⁽⁹⁾ ambos os quais podem ser fatores importantes para a apresentação de quadros mais graves de COVID-19.^(4,10)

Este estudo apresentou algumas limitações. A amostra analisada foi composta por militares e incluiu indivíduos do sexo masculino e jovens; portanto, devemos ter cuidado ao extrapolar os resultados encontrados para a população geral. O delineamento transversal do nosso estudo impede a diferenciação de causalidade e correlação. Além disso, a análise, que foi baseada no método do eta quadrado parcial, revelou um tamanho de efeito modesto. Isso pode ter ocorrido devido às limitações inerentes à nossa métrica de medidas preventivas. Outras formas de quantificar o cumprimento das medidas de prevenção poderiam resultar em uma maior diferença entre grupos.

Por fim, nosso estudo destaca um aspecto importante do hábito de fumar: pode funcionar como um marcador de tendência pessoal a comportamentos indesejáveis no autocuidado, impactando no risco de doenças transmissíveis ou não transmissíveis.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SRRD, ED e EGB: concepção e delineamento do estudo. SRRD e ED: coleta de dados. SRRD e EGB: análise e interpretação de dados. SRRD: análise estatística. SRRD: redação do manuscrito. EGB: revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual.

REFERÊNCIAS

- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–10. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature [Internet].* 2020;584(7821):430–6. <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. 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):2337–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01169-7).
- Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1032–8. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>.
- van Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med [Internet].* 2020;8(7):664–5. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30239-3](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30239-3).
- Siddiqi K, Siddiqui F, Khan A, Ansaari S, Kanaan M, Khokhar M, et al. The Impact of COVID-19 on Smoking Patterns in Pakistan: Findings From a Longitudinal Survey of Smokers. *Nicotine Tob Res.* 2020;1–5. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa207>.
- Peixoto SV, Nascimento-Souza MA, de Melo Mambrini JV, de Andrade FB, Malta DC, Lima-Costa MF. Health behaviours and the adoption of individual protection measures during the new coronavirus pandemic: The ELSI-COVID-19 initiative. *Cad Saude Publica.* 2020;36. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00195420>.
- Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul R. Painel Coronavírus RS [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 4]. Disponível em: <https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>.
- Allen L, Williams J, Townsend N, Mikkelsen B, Roberts N, Foster C, et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Heal [Internet].* 2017;5(3):e277–89. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30058-X](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30058-X).
- Mutambudzi M, Niedwiedz C, Macdonald EB, Leyland A, Mair F, Anderson J, et al. Occupation and risk of severe COVID-19: Prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants. *Occup Environ Med.* 2021;78(5):307–14. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106731>.



Pneumomediastino e pneumorraque como complicações da dermatomiosite

Tatiana Almeida Gonçalves¹, Daniella Braz Parente^{1,2},
Miriam Menna Barreto¹

Uma mulher de 45 anos de idade com diagnóstico de dermatomiosite foi admitida com edema do pescoço e da parede anterior do tórax e com disfonia há 3 dias. Crepitações subcutâneas foram palpadas na parede anterior do tórax. Suas mãos exibiam sinais de dermatomiosite (pápulas de Gottron, "mãos de mecânico" e fenômeno de Raynaud) (Figura 1A). A TC de tórax evidenciou enfisema subcutâneo extenso dissecando os planos musculares do pescoço e da parede torácica, pneumomediastino, pneumotórax direito e pneumorraque. Doença pulmonar intersticial também foi observada (Figuras 1B e 1C). O contraste oral excluiu ruptura esofágica. Uma TC de tórax realizada 9 meses antes revelou uma bolha subpleural no lobo superior esquerdo e alterações intersticiais (Figura 1D). A paciente foi tratada de maneira conservadora e recebeu alta para acompanhamento.

O pneumomediastino espontâneo é uma complicação incomum da dermatomiosite. A ruptura de bolhas

subpleurais ou o infarto subpleural decorrente de vasculite são possíveis mecanismos.^(1,2) No caso aqui relatado, a ruptura da bolha subpleural observada anteriormente foi considerada a causa do pneumomediastino e do pneumotórax. Em raras situações, o ar pode dissecar através dos planos fasciais do mediastino posterior ou espaço retrofaríngeo através do forame neural para o espaço epidural, causando pneumorraque. Essa condição geralmente é autolimitada e tratada de forma conservadora.⁽³⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

TAG: delineamento do estudo, coleta de dados e redação e revisão do manuscrito. DBP e MMB: supervisão da edição do manuscrito, redação e revisão do manuscrito. TAG, DBP e MMB: revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

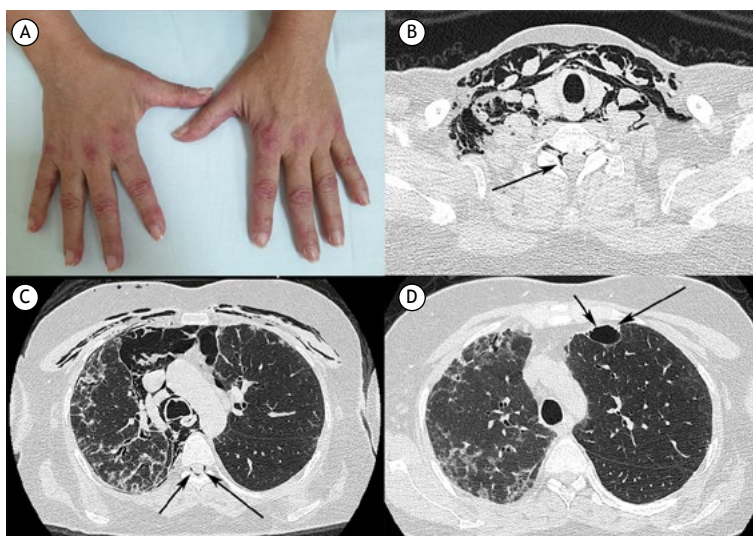


Figura 1. Mulher de 45 anos de idade com dermatomiosite. (A) Pápulas de Gottron foram notadas em suas mãos devido à dermatomiosite. (B, C) Imagens de TC axial na admissão evidenciaram enfisema subcutâneo extenso no pescoço e na parede torácica, pneumomediastino, pneumotórax direito e pneumorraque (setas pretas). (D) Imagem de TC axial realizada nove meses antes mostrando uma bolha subpleural no lobo superior esquerdo (setas pretas) e doença pulmonar intersticial, que foi mais pronunciada no pulmão direito.

REFERÊNCIAS

1. Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. *Seminars in Respiratory Critical Care Medicine* 2014; 35(2):239-248. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371528>.
2. Civit C, Porcel JM. Spontaneous Pneumomediastinum in Dermatomyositis. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(10):668. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.003>.
3. Hochegger B, Mattos JN, Marchiori E. Pneumorrhachis: an uncommon finding in patients with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0095. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0095-2021>.



Adenocarcinoma do cólon: uma causa incomum de metástases pulmonares calcificadas

Thiago Franchi Nunes¹, Rodrigo Augusto Melão Martinho², Edson Marchiori³

Um homem de 52 anos apresentou dor no peito, tosse e dor no quadril direito com irradiação para os membros inferiores há 2 meses. TC de tórax, abdome e pelve demonstraram a presença de uma massa com calcificações puntiformes no pulmão direito (Figura 1A), uma massa calcificada no fígado (Figura 1B) e uma lesão lítica no ísquio direito (Figura 1C). PET/TC mostrou uma alta captação de fluorodeoxiglicose em todas as lesões (Figura 1D).

O paciente apresentava história de adenocarcinoma sigmoide moderadamente diferenciado, tratado há 6 anos. Os exames de TC de tórax e abdome realizados na época não mostraram outras lesões. As lesões

pulmonares, hepáticas e isquiáticas foram biopsiadas e todas correspondiam a metástases de adenocarcinoma intestinal. O paciente recebeu quimioterapia paliativa.

Calcificações em nódulos primários sugerem uma natureza benigna, geralmente correspondendo a granulomas ou hamartomas. Diversos tumores primários extrapulmonares, entretanto, estão associados a metástases pulmonares calcificadas ou ossificadas. Estes incluem sarcomas ósseos, particularmente osteossarcomas, adenocarcinomas papilares e mucinosos, tumores testiculares e ovarianos e carcinomas medulares da tireoide.^(1,2)

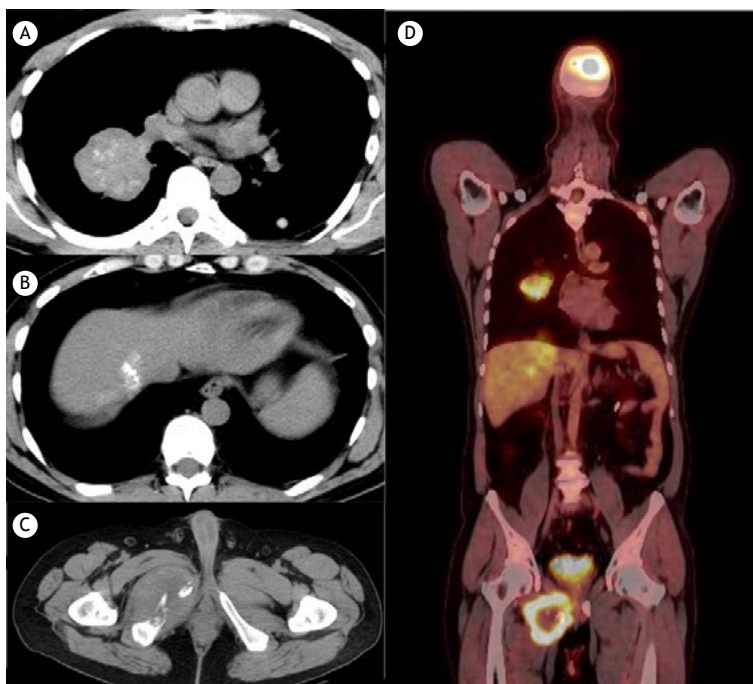


Figura 1. Em A, imagem axial de TC de tórax mostrando uma massa no pulmão direito com calcificações puntiformes. Note a presença de outro nódulo no pulmão esquerdo. As TC abdominal e pélvica demonstraram a presença de uma massa calcificada no fígado (B) e uma lesão lítica no ísquio direito (C). Em D, PET/TC mostrou uma alta captação de fluorodeoxiglicose em todas as lesões.

REFERÊNCIAS

1. Kavanagh E, Gleeson T, Hargaden G, Fenlon H. Metastatic colorectal carcinoma: an unusual cause of calcified pulmonary metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Dec;183(6):1841-3. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.6.01831841>.
2. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001;21(2):403-17. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr17403>.

1. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS), Brasil.

2. Instituto do Câncer Brasil, Três Lagoas (MS), Brasil.

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



Resposta a “A pandemia de COVID-19 e a oportunidade de acelerar o monitoramento remoto de pacientes”

Marco Antonio Batisti Pasquali¹, Pedro Henrique Geremias Redivo¹,
Viviane Mezzomo¹, Aline Oenning Baggio¹,
Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon¹

O editorial publicado no número 4 do Jornal Brasileiro de Pneumologia de 2021 por Nassar Junior⁽¹⁾ destacou a importância do monitoramento remoto de pacientes, estimulado pela pandemia de COVID-19. O autor mostrou que a telemedicina pode ser uma aliada dos serviços de saúde, reduzindo a necessidade de atendimento presencial e priorizando os casos mais graves.⁽¹⁾

Durante a pandemia de COVID-19, houve a necessidade de prestar atendimento remoto, pois isso não só ajuda a reduzir o número de consultas presenciais, que requerem, além dos profissionais de saúde, uma infraestrutura de apoio incluindo tanto salas de espera quanto salas de atendimento, mas também contribui para reduzir a exposição e o contato de pacientes infectados com outras pessoas que ainda não contraíram o vírus.⁽²⁾ Sistemas de atendimento pré-clínico foram implementados em cidades brasileiras, como Curitiba, Florianópolis e Recife.⁽²⁾

O atendimento remoto prestado pelo núcleo de telessaúde técnico-científico do Rio Grande do Sul, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (TelessaúdeRS-UFRGS), que está em funcionamento há mais de 10 anos, demonstra a importância e destaca os benefícios dessa abordagem. Até setembro de 2020, o TelessaúdeRS-UFRGS já havia realizado mais de 200 mil teleconsultas e feito mais de 80 mil telediagnósticos. Com relação à pandemia de COVID-19, no período de abril a julho de 2020, o TelessaúdeRS-UFRGS prestou atendimento remoto a um grupo específico de pacientes — casos de revisões de altas hospitalares pós-internação por COVID-19 — dos quais apenas 2,7% (151 de 3.951) necessitaram de atendimento presencial.⁽³⁾

Além disso, da mesma forma que foram aplicadas ferramentas de atendimento remoto em algumas cidades do país, o Ministério da Saúde implementou os serviços de teleconsulta do Sistema Único de Saúde (SUS), o TeleSUS, cujo sistema inclui um aplicativo de *smartphone* e um número de telefone. Assim, essa estratégia serviu para ampliar o alcance dos serviços de saúde, uma vez que foram recebidas cerca de 17 mil ligações entre abril de 2020 e abril de 2021, sendo que 5.500 delas foram classificadas como de alto risco e os indivíduos foram posteriormente encaminhados para teleconsulta com profissionais capacitados, agilizando o atendimento e reduzindo a exposição do paciente.⁽⁴⁾

Além de ser utilizada no atendimento inicial dos pacientes, a telemedicina também foi utilizada para disseminar conhecimentos e para padronizar o atendimento de pacientes com COVID-19. Um serviço de telemedicina de UTI foi implementado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; nesse projeto, os dados dos pacientes são coletados e inseridos em uma plataforma desenvolvida especificamente para esse fim, de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei n. 13.853 de 2019). Além do mais, ele possui recursos de webconferência para discussão de casos. Após a implementação desse serviço, constatou-se que o tempo de internação na UTI foi reduzido em 1 dia e o tempo de internação hospitalar foi reduzido em 5 dias.⁽⁵⁾

Pensando além da COVID-19, já há outras iniciativas de telessaúde em funcionamento que trazem grandes benefícios para os pacientes, como a de um centro de referência para pacientes com diabetes mellitus. Esse serviço de telessaúde voltado para o diabetes fornece informações aos pacientes e cuidadores para que possam tratar e resolver as crises de diabetes sem a necessidade de sair de casa. Quanto à satisfação dos usuários, mais de 80% consideram boas ou ótimas as orientações e o atendimento fornecidos, a utilidade, a qualidade dos profissionais de saúde e a duração das ligações.⁽⁶⁾

É preciso estar ciente de que serviços de saúde remotos já existiam antes da pandemia de COVID-19, mas eles estão autorizados apenas durante a pandemia. A explicação é que há um problema jurídico, pois, embora o Conselho Federal de Medicina tenha uma lei de telemedicina, o Código de Ética Médica proíbe a prescrição de medicamentos e procedimentos a um paciente sem uma avaliação presencial.⁽⁷⁾

É evidente que a telemedicina é extremamente útil em todas as etapas, incluindo triagem, atendimento primário, atendimento hospitalar e até atendimento pós-alta hospitalar. Além de aprimorar os protocolos, a telemedicina também ajuda a reduzir as já conhecidas sobrecargas nos sistemas de saúde. Portanto, diante disso, o Código de Ética Médica deve ser alterado para permitir o uso efetivo da telemedicina além das fronteiras da COVID-19, trazendo ganhos para os profissionais de saúde e principalmente para aqueles que estão mais vulneráveis na busca por ajuda, ou seja, os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Nassar Junior AP. COVID-19 pandemic and the opportunity to accelerate remote monitoring of patients. J Bras Pneumol. 2021;47(4):e20210238. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210238>
2. Celuppi IC, Lima GS, Rossi E, Wazlawick RS. Uma análise sobre

1. Faculdade de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – *Ringgold Standard Institution*, Tubarão (SC) Brasil.

- o desenvolvimento de tecnologias digitais em saúde para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil e no mundo [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2021;37(3):e00243220. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00243220>
3. Silva RSD, Schmtiz CAA, Harzheim E, Molina-Bastos CG, Oliveira EB, Roman R, et al. The Role of Telehealth in the Covid-19 Pandemic: A Brazilian Experience. *Cien Saude Colet*. 2021;26(6):2149-2157. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021266.39662020>
 4. Paloski GR, Barlem JGT, Brum AN, Barlem ELD, Rocha LP, Castanheira JS. Contribuição do telessaúde para o enfrentamento da COVID-19 [Article in Portuguese]. *Esc Anna Nery*. 2020;24(spe) <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0287>
 5. Macedo BR, Garcia MVF, Garcia ML, Volpe M, Sousa MLA, Amaral TF, et al. Implementation of Tele-ICU during the COVID-19 pandemic. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200545. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200545>
 6. Schroder AC, Vanz AP, Geremia C, Trindade CS, Canabarro ST. Telehealth in a reference center in Diabetes Mellitus: a cross-sectional analysis. *Esc Anna Nery*. 2021;25(1) <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0046>
 7. Garcia MVF, Garcia MAF. Telemedicine, legal certainty, and COVID-19: where are we?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200363. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200363>



Relação de revisores do volume 47 (1-6) 2021

Adelmir Souza-Machado - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Adrian Ceccato - Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas - Buenos Aires, Argentina
Adriana Lunardi - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP
Adriana Siviero Miachon - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Alberto Cukier - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Aldo Agra de Albuquerque Neto - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Aleksandar Sovtic - The Institute for Health Protection of Mother and Child Serbia
Alessandro Mariani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Amaral - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Dias Mançano - Hospital Anchieta - Taguatinga - DF
Alfredo Nicodemos Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF
Ana Alice Amaral Ibiapina Parente - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ
Ana Azereido - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Ana Cristina Tannuri - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Ana Hortense - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Ana Paula Santos - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ
Anderson Carvalho - UNICEPLAC Centro Universitario do Planalto - Gama - DF
Andre Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
André Nathan Costa - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Anna Myrna Jaguaribe de Lima - Universidade Federal Rural de Pernambuco - Recife - PE
Antoinette Moran - University of Minnesota System - Minnesota - United States.
Antonio Nassar Junior - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP
Arsênio Barbosa - Centro Hospitalar Universitario de São João - Porto - Portugal
Arthur Soares Souza Júnior - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto - SP
Atsushi Sano - The University of Tokyo Hospital - Tokyo - Japan
Benoit Bibas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Berne Eriksson - University of Gothenburg - Sweden
Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
Bruno Hochegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Carlos Almeida - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará - Marabá - PA
Carlos Augusto Alberio - Universidade Federal do Pará - Belém - PA
Carlos Camillo - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Carlos Gustavo Verrastro - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP
Carlos Pompilio - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carmen Sílvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carolina Mesquita - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Christiano Perin - Mae de Deus Center LABSONO - Porto Alegre - RS
Christina Shiang - Instituto do Cancer Doutor Arnaldo Vieira de Carvalho - São Paulo - SP
Claudia Henrique Costa - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Claudia Moreno - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Cristiane Gallasch - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Cristina Dias - Centro Universitário Augusto Motta - Bonsucesso - Rio de Janeiro
Daniel Winter - Universidade de Uberaba - Campus Aeroporto - Uberaba - MG
Daniele Cataneo - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Danielle Climaco - Hospital Otávio de Freitas - Recife - PE
David Bennett - Hospital Universitário de Siena - Itália
Débora Chong e Silva - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Deborah Estrella - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Diana Penha - Liverpool Heart and Chest Hospital - Liverpool - Reino Unido
Dirceu Solé - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP
Eanes Barros Pereira - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Ebru Calik Kutukcu - Hacettepe University - Turkey
Edmilson Bastos de Moura - Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília - DF
Edna Santos de Souza - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ
Eduardo Algranti - Fundacentro - São Paulo - SP
Eduardo Bethlem - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eduardo Ponte - Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí - SP
Eduardo Weltman - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eitan Berezin - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP
Écio dos Santos Oliveira Vianna - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP
Eliane Viana Mancuzo - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Elisabetta Zampogna - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy

Eliseo Eugenin - University of Texas Medical Branch - Galveston - United States
Eliseu Waldman - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Ellen Caroline Toledo do Nascimento - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eloara Vieira Machado Ferreira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Enrico Lombardi - University Hospital Meyer - Florence - Italy.
Ercy Ramos - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Presidente Prudente - SP
Erica Hasimoto - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Erika Treptow - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP
Ernesto Crisafulli - University of Parma Medicine and Surgery - Parma - Italy.
Eserval Rocha Junior - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fabiano Di Marco - University of Milan, Italy
Fabio Amorim - Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS - Brasília - DF
Fabio Arimura - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fabio Kuschner - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Fábio Pitta - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Federico Garcia Cipriano - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Felipe von Ranke - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Felippe Lazar - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ
Fernando Kay - UT Southwestern Medical Center - Texas - United States
Francisco Almeida - Cleveland Clinic Pulmonary - Cleveland - United States
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fredi Diaz-Quijano - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Gabriela Cristofoli Barni - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Gediel Cordeiro Junior - Hospital Julia Kubitschek - Belo Horizonte - MG
Gilberto Castro Junior - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer - São Paulo - SP
Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy
Giulia Maria Pellegrino - University of Milan - Milan - Italy
Giuseppe Francesco Sferrazza Papa - University of Milan - Milan - Italy
Gustavo Prado - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Gustavo Wandalsen - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Haiana Charifker Schindler - FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Aggeu Magalhães - Recife - PE
Heloisa Carvalho - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Igor Benedetto - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Inis Hormann - Queen Mary University of London - London - United Kingdom
Ioulianos Apeessos - Aristotle University of Thessaloniki - Thessaloniki - Greece
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Jefferson Gross - A.C. Camargo Câncer Center - São Paulo - SP
Jinping Zhang - Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine - Shanghai - China
João Alves de Araújo Filho - Universidade Federal de Goiás - Goiânia - Goiás.
Joaquim Sousa Júnior - Hospital Sírio-Libanês - Brasília - DF
Jordi Rello - Universitat Internacional de Catalunya - Barcelona - Spain
José Ângelo Rizzo - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE
Jose Cauduro Marostica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Juliana Ferreira - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Karin Storrer - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Karina Giassi - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP
Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester, United Kingdom
Leonardo Bastos - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Leonardo Brand - Hospital Madre Teresa Cirurgia Torácica - Belo Horizonte - MG
Lia Possuelo - Universidade de Santa Cruz do Sul - Santa Cruz - Rio Grande do Sul - RS
Liana Coelho - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Lilian Caetano - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP
Lucas Matos Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luciana Chiavegato - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luciana Palombini - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Luciana Soares Souza - Ultra-X - Medicina Diagnóstica - São José do Rio Preto - SP
Luiz Carlos Marques Vanderlei - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Luiz Henrique Araujo - Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro - RJ
Luiz Vicente da Silva Filho - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marc Beaumont - Centre Hospitalier des Pays de Morlaix - Bretagne - France
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Marcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS
Marcelo Beraldo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marcelo Terra - Complexo Hospitalar de Niterói - Niterói - RJ
Marcelo Velloso - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Márcia Barbosa - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Márcia Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Marcio Bittencourt - Harvard Medical School - Boston - United States
Márcio Sawamura - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marco Vicenzi - University of Milan - Milan - Italy
Marcos Abdo Arbex - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Marcos Samano - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Maria Augusta Gibelli - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Maria Costa - Universidade Federal do Maranhão - São Luís - MA

Maria do Socorro Simoes - Faculdade do Litoral Sul Paulista - Praia Grande - SP
Maria Montes de Oca - Universidad Central de Venezuela - Caracas - Venezuela
Maria Vera Cruz de Oliveira - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP
Mariangela Macchione - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marina Buarque de Almeida - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marina Castro - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Mark Wanderley - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Mateus de Oliveira Taveira - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP
Matheus Zanon - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Maurício Jamami - Universidade Federal de São Carlos - São Carlos - SP
Maurício Saueressig - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Mauro Zamboni - Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro - RJ
Maycon Reboredo - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Miriam Menna Barreto - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Monica Firmida - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Mônica Pereira - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Natalia S. Causada Calo - University of Ottawa - Ottawa - CA
Nicolau Guerreiro - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP
Nicole Souza - Ministério da Saúde - Brasília - DF
Otávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona, Espanha
Patricio Maskin - Center for Medical Education and Clinical Research "Norberto Quirno" - Buenos Aires
Paula Cristina Almeida - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA
Paula Ugalde Figueroa - Laval University - Québec - CA
Pauliane Santana - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo Augusto Moreira Camargos - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa - Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto - MG
Paulo de Tarso Dalcin - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Paulo Paulo M. Pêgo-Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo Savoia - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo Scordamaglio - Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP
Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araújo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Reck dos Santos - University of Pittsburgh - Pennsylvania - United States
Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
Rafael Futoshi Mizutani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Regina Carvalho-Pinto - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Renata Di Francesco - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Renata Ferrari - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Renata Marques - Centro Universitário Christus - Fortaleza - CE
Ricardo de Amorim Côrrea - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Ricardo Luiz de Menezes Duarte - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Ricardo Martins - Universidade de Brasília Faculdade de Medicina - Brasília - DF
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
Roberta Pulcheri Ramos - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP
Roberta Sales - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Roberto Rodrigues Júnior - Faculdade de Medicina do ABC - Santo André - SP
Rodolfo Spinoza - Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro - RJ
Rodrigo Abensur Athanzio - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rodrigo Biondi - Hospital Brasília - Brasília - DF
Rodrigo Chate - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Roger Pirath Rodrigues - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Rogério Souza - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
Rosana de Souza Rodrigues - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Rosemeri Maurici - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Rudolf Oliveira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Rui Haddad - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Saad Nseir - Université de Lille - France
Samia Rached - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Sérgio Amantea - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Sergio Paiva - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Silvia Terraneo - University of Milan - Milan - Italy
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP
Spencer Camargo - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Spyridon Fortis - Iowa City VA Health Care System - Iowa City - United States.
Stella Martins - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Telma Nery - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Teresa Takagaki - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Thiago Bártholo - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
Ulku Baser - Istanbul University - Istanbul - Turkey
Veronica Moreira Amado - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Vladimir Lima - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Wanderley Bernardo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
William Lorenzi - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Wolfgang Aguiar - Universidade Federal Rural de Pernambuco - Recife - PE
Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium



No artigo "Consenso de terminologia em radiologia torácica em português do Brasil e de Portugal", com número de DOI 10.36416/1806-3756/e20200595, publicado no periódico Jornal Brasileiro de Pneumologia, 47(5):e20200595,2020, na 1ª página:

Onde se lia:

Marcel Koeningan Santos

Leia-se:

Marcel Koenigkam Santos



No artigo "Versão Brasileira do teste da Função Física em Unidades de Terapia Intensiva e do *De Morton Mobility Index*: tradução e adaptação transcultural e propriedades clinimétricas", com número de DOI <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180366>, publicado no periódico Jornal Brasileiro de Pneumologia, 46(4):e20180366,2020, na 1ª página:

Onde se lia:

Hilana Nadiele

Leia-se:

Hillana Nadiele Santos Alves

E no cabeçalho das páginas ímpares:

Onde se lia:

Nadiele H

Leia-se:

Santos HNS



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)

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