



ISSN (ON-LINE): 1806-3756

Volume 48, Número 1
janeiro | fevereiro
2022

Jornal Brasileiro de **Pneumologia**
PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 48, Número 1 | janeiro | fevereiro
2022

DESTAQUE

**Uso do remdesivir na
COVID-19**

**Achados incidentais no
rastreamento do câncer
de pulmão**

**Fatores prognósticos
da sarcoidose: estudo
brasileiro**

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

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

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 1, janeiro/fevereiro 2022

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 - Canadá

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. 48, n. 1, janeiro/fevereiro 2022

EDITORIAL

Rumo a uma nova definição de bronquiectasia não fibrocística

Miguel Ángel Martínez-García, Grace Oscullo, Alberto García-Ortega

A capacidade de prever o curso clínico da sarcoidose pulmonar a partir de dados que estão bem à nossa frente

Marc A. Judson

Algo não tão novo para a linfangioleiomiomatose: VEGF-D é um copo meio vazio ou meio cheio?

Alexandre Franco Amaral, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Bruno Guedes Baldi

ELMO: uma interface inovadora para ventilação não invasiva

Bruno Valle Pinheiro, Edimar Pedrosa Gomes, Erich Vidal Carvalho

Não basta a prescrição: a importância da adesão ao tratamento farmacológico na DPOC

Eanes Delgado Barros Pereira, Antonio George de Matos Cavalcante

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Espessamento peribroncovascular

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Por que realizar ensaios clínicos de não inferioridade?

Patricio Maskin, Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia María Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Respirando demais! Ineficiência ventilatória e dispnéia ao esforço na hipertensão pulmonar

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

ARTIGO ORIGINAL

COVID-19

ELMO, uma nova interface do tipo capacete para CPAP no tratamento da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI: estudo de viabilidade

Betina Santos Tomaz, Gabriela Carvalho Gomes, Juliana Arcanjo Lino, David Guabiraba Abitbol de Menezes, Jorge Barbosa Soares, Vasco Furtado, Luiz Soares Júnior, Maria do Socorro Quintino Farias, Debora Lilian Nascimento Lima, Eanes Delgado Barros Pereira, Marcelo Alcantara Holanda

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Evidências da associação entre adesão ao tratamento e mortalidade em pacientes com DPOC acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença no Brasil

Aramís Tupinã Alcantara de Moreira, Charleston Ribeiro Pinto, Antônio Carlos Moreira Lemos, Lindemberg Assunção-Costa, Gisélia Santana Souza, Eduardo Martins Netto

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

Características prognósticas da evolução da sarcoidose em uma coorte brasileira

Marina Dornfeld Cunha Castro, Carlos Alberto de Castro Pereira, Maria Raquel Soares

FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Pressões respiratórias máximas são preditores de sarcopenia em idosos?

Rhaine Borges Santos Pedreira, Marcos Henrique Fernandes, Thaís Alves Brito, Paloma Andrade Pinheiro, Raildo da Silva Coqueiro, José Ailton Oliveira Carneiro



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 1, janeiro/fevereiro 2022

PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Oscilometria intra-breath para avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes com história de prematuridade

Bruna Freire Accorsi, Frederico Orlando Friedrich, Andréa Lúcia Corso,
Juliana Pontes da Rosa, Marcus Herbert Jones

REABILITAÇÃO PULMONAR

Efeitos da técnica de *breath stacking* após cirurgia abdominal alta: ensaio clínico randomizado

Débora da Luz Fernandes, Natiele Camponogara Righi, Léo José Rubin Neto,
Jéssica Michelon Bellé, Caroline Montagner Pippi, Carolina Zeni do Monte Ribas,
Lidiane de Fátima Ilha Nichele, Luis Ulisses Signori, Antônio Marcos Vargas da Silva

ENSAIO PICTÓRICO

Achados incidentais no rastreamento de câncer de pulmão: ensaio pictórico e lista de verificação sistemática

Diana Penha, Erique Pinto, Colin Monaghan, Bruno Hochegger, Edson Marchiori,
Luís Taborda-Barata, Klaus Irion, Sofia Ravara, Hans-Ulrich Kauczor

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Uso de remdesivir em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise

Suzana E Tanni, Antonio Silvinato, Idevaldo Floriano, Hélio A Bacha,
Alexandre Naime Barbosa, Wanderley M Bernardo

Desempenho diagnóstico do VEGF-D para linfangioleiomiomatose: meta-análise

Min Li, Wen-Ye Zhu, Ji Wang, Xiao-Dong Yang, Wei-Min Li, Gang Wang

CARTAS AO EDITOR

Anos potenciais de vida perdidos devido à COVID-19 no estado do Espírito Santo e mortalidade proporcional por idade.

Keila Cristina Mascarello, Anne Caroline Barbosa Cerqueira Vieira,
Paula de Souza Silva Freitas, Helaine Jacinta Salvador Mocelin, Ethel Leonor Noia Maciel

Tratamento de hemangioma subglótico infantil com tubo T e propranolol

Paula Duarte D'Ambrosio, Paulo F. Guerreiro Cardoso, Priscila Loria da Silva,
Paulo Manoel Pêgo Fernandes, Hélio Minamoto

Broncoscopia flexível: primeira opção para a remoção de corpo estranho de vias aéreas em crianças

Evelise Lima, Bianca Fidelix Espindola, Isadora Oliveira Moraes, Paulo Rogério Scordamaglio,
Ascédio José Rodrigues

Frequência de detecção espontânea de trombos arteriais pulmonares em aquisição não contrastada de tomografia computadorizada do tórax em pacientes portadores de tromboembolismo pulmonar

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres, Marcelo Fouad Rabahi, Alexandre Dias Mançano,
Sílvia Helena Rabelo dos Santos, Edson Marchiori

Adultos com asma tratados com terapia adicional com omalizumabe relatam menor limitação nas atividades da vida diária

Joice Mara de Oliveira, Alcindo Cerci Neto, Fatima Mitsie Chibana Soares, Fabio Pitta,
Karina Couto Furlanetto

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Síndrome de POEMS: uma causa incomum de derrame pleural

Clarissa Canella, Bruno Schau, Edson Marchiori



Rumo a uma nova definição de bronquiectasia não fibrocística

Miguel Ángel Martínez-García^{1,2}, Grace Oscullo¹, Alberto García-Ortega¹

Uma das peculiaridades mais óbvias da bronquiectasia é que ela é uma doença enormemente heterogênea em sua apresentação e evolução,⁽¹⁾ além de ser de natureza complexa quanto ao fenótipo⁽²⁾ e endótipo.⁽³⁾ Isso provavelmente ocorre, pelo menos em parte, em virtude de muitas diferentes etiologias pulmonares e extrapulmonares⁽⁴⁾ serem capazes de causar danos irreversíveis à parede brônquica e do variável quadro clínico pulmonar e sistêmico,^(5,6) incluindo exacerbações,^(7,8) que caracteriza essa doença.

Desde a década de 1990, a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) é o padrão ouro no diagnóstico da bronquiectasia e uma série de critérios diagnósticos radiológicos foi estabelecida. Esses critérios são utilizados até hoje, tanto na prática clínica quanto em ensaios, e incluem basicamente o seguinte: aumento no diâmetro da luz brônquica em relação ao do vaso adjacente — esse é o critério mais utilizado (relação broncoarterial > 1); ausência de afilamento brônquico; e presença de brônquios dilatados adjacentes à pleura.⁽⁹⁾ No entanto, o uso crescente da TCAR e a melhora na interpretação das imagens de TCAR revelaram também vários problemas adicionais. Primeiro, brônquios dilatados com relação broncoarterial ≥ 1 podem ser encontrados em até 20% dos indivíduos com mais de 70 anos de idade sem comorbidades ou sintomas respiratórios,⁽¹⁰⁾ e parece que algo semelhante é encontrado em indivíduos que vivem em altas altitudes. Segundo, algumas doenças intersticiais ou pós-infecciosas (provavelmente incluindo bronquiectasia após pneumonia por COVID-19) e doenças com componente enfisematoso também podem estar associadas a áreas de bronquiectasia de tração e pouco ou nenhum componente clínico.⁽¹¹⁾ Terceiro, em consequência da variação do diâmetro dos vasos adjacentes ao brônquio em pacientes com doenças pulmonares crônicas, a bronquiectasia pode ser subdiagnosticada (em virtude do aumento do diâmetro dos vasos em pacientes com hipertensão pulmonar) ou superdiagnosticada (em pacientes com vasoconstrição hipóxica).⁽¹²⁾ Quarto, a visualização e quantificação do espessamento da parede brônquica (reflexo do processo inflamatório subjacente das vias aéreas), com consequente aumento do diâmetro do brônquio, vêm melhorando constantemente. Por fim, além de tudo isso, há disparidades na interpretação radiológica das imagens, dependendo dos leitores e dos profissionais especializados disponíveis em um determinado centro.

Obviamente, as questões supracitadas, sem dúvida, têm impacto tanto no manejo clínico diário de tais indivíduos quanto na homogeneidade de sua inclusão em ensaios

clínicos, cujos resultados, em grande parte, serão incluídos em diretrizes para a prática clínica.

Dessa maneira, um grande grupo de especialistas (incluindo clínicos e radiologistas) de todo o mundo se reuniu recentemente para chegar a uma definição consensual de bronquiectasia baseada na combinação das perspectivas radiológica e clínica. Embora essa definição possa variar ao longo do tempo, ela garante a homogeneidade do diagnóstico para fins clínicos e de pesquisa.⁽¹³⁾

Talvez o ponto-chave dessa definição consensual seja a afirmação de que o diagnóstico de bronquiectasia deve incluir tanto fatores radiológicos quanto clínicos. Isso reflete o fato de que a chamada “bronquiectasia radiológica assintomática”, que geralmente inclui a bronquiectasia observada em indivíduos saudáveis ou com doenças pulmonares fibróticas, não tem significado claro e não requer, por enquanto, nenhum tipo de abordagem terapêutica.⁽¹³⁾

Os critérios estabelecidos a partir da perspectiva radiológica são semelhantes aos já conhecidos, sendo a alteração mais relevante provavelmente a adição da espessura da parede brônquica à medida do diâmetro. Portanto, uma relação broncoarterial entre diâmetro interno (somente o diâmetro do lúmen brônquico) e diâmetro externo (o diâmetro do lúmen brônquico mais a espessura da parede brônquica) ≥ 1 pode ser considerada bronquiectasia se for acompanhada de sintomas relacionados. De qualquer forma, do ponto de vista puramente radiológico, a maior certeza diagnóstica foi estabelecida como relação broncoarterial $\geq 1,5$, na tentativa de evitar ao máximo pequenas dilatações brônquicas em indivíduos saudáveis (embora, do ponto de vista clínico, elas geralmente não estejam ativas). Do ponto de vista científico, recomenda-se a leitura centralizada das imagens.⁽¹³⁾

As discrepâncias são maiores nos critérios clínicos, pois não há sintomas característicos e facilmente reconhecíveis que sejam atribuíveis à bronquiectasia. Tendo essa limitação como pressuposto, estabeleceu-se como critério a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas ou sinais: tosse na maioria dos dias da semana, produção de escarro na maioria dos dias da semana e histórico de exacerbações. De qualquer forma, faz-se necessária uma série de considerações a esse respeito. Primeiro, a definição consensual supracitada tem uma finalidade fundamentalmente científica, ou seja, sua aplicação é recomendada, sobretudo, para a homogeneização do tipo de paciente apto para inclusão em um ensaio

1. Área Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitari i Polytècnic La Fe, Valencia, España.

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

clínico. Embora os parâmetros possam ser utilizados no ambiente clínico, os casos precisam ser individualizados, pois os pacientes podem apresentar outros sintomas ou sinais relacionados à bronquiectasia radiologicamente relevante, e esses sintomas ou sinais podem ser modificados pelo tratamento. Segundo, os sintomas descritos devem ser atribuíveis à bronquiectasia, de forma que é importante fazer todos os esforços para identificar tanto as possíveis etiologias da bronquiectasia quanto as doenças pulmonares frequentemente associadas a ela, como a DPOC e a asma. Terceiro, com o tempo e o aumento do conhecimento sobre a bronquiectasia, podem ocorrer mudanças na interpretação clínica dessa doença e do impacto relativo de cada sintoma no paciente.⁽¹³⁾

Em suma, é muito importante conseguir encontrar homogeneidade na heterogeneidade, e poucas

doenças pulmonares são mais heterogêneas do que a bronquiectasia. Esse ponto é absolutamente essencial na comparação dos resultados dos ensaios clínicos que servirão de base para diretrizes que orientarão as ações diagnósticas e terapêuticas para a maioria dos nossos pacientes na prática clínica. No entanto, não devemos perder a perspectiva do senso comum e de nossa própria experiência, e devemos estar cientes de que cada paciente tem um fenótipo clínico único e deve ser tratado de forma individualizada.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para este trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Martinez-Garcia MA, Aksamit TR, Agusti A. Clinical Fingerprinting: A Way to Address the Complexity and Heterogeneity of Bronchiectasis in Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(1):14-19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0604PP>
- Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1113-1122. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2015>
- Martinez-Garcia MA. Bronchiectasis and eosinophils. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:671-672. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.001>
- Martinez-Garcia MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Maiz L, García-Clemente M, et al. RIBRON: The Spanish Online Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):28-35. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.11.010>
- Nucci MCNM, Fernandes FLA, Salge JM, Stelmach R, Cukier A, Athanasio R. Characterization of the severity of dyspnea in patients with bronchiectasis: correlation with clinical, functional, and tomographic aspects. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20190162. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190162>
- Martinez-Vergara A, Girón-Moreno RM, Martínez-García MA. Dyspnea in bronchiectasis: a complex symptom of a complex disease. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20200281. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200281>
- Posadas T, Oscullo G, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, et al. C-Reactive Protein Concentration in Steady-State Bronchiectasis: Prognostic Value of Future Severe Exacerbations. Data From the Spanish Registry of Bronchiectasis (RIBRON). *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):21-27. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.12.022>
- Chen CL, Huang Y, Yuan JJ, Li HM, Han XR, Martinez-Garcia MA, et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(10):621-629. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.12.014>
- Naidich DP, McCauley DL, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6(3):437-444. <https://doi.org/10.1097/00004728-198206000-00001>
- Tan WC, Hague CJ, Leipsic J, Bourbeau J, Zheng L, Li PZ, et al. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166745>
- Martinez-Garcia MA, Aksamit TR, Aliberti S. Bronchiectasis as a Long-Term Consequence of SARS-COVID-19 Pneumonia: Future Studies are Needed. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(12):739-740. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.021>
- Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1800328. <https://doi.org/10.1183/13993003.00328-2018>
- Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(21)00277-0. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00277-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00277-0)



A capacidade de prever o curso clínico da sarcoidose pulmonar a partir de dados que estão bem à nossa frente

Marc A. Judson¹ 

O curso natural da sarcoidose é altamente variável. É uma doença que pode ser assintomática e nunca causar comprometimento funcional. No entanto, a sarcoidose pode causar sintomas angustiantes que prejudicam muito a qualidade de vida. A sarcoidose também pode causar disfunção orgânica significativa que pode incapacitar os pacientes e levar à morte. A maioria dos desfechos negativos da sarcoidose está relacionada ao desenvolvimento de fibrose pulmonar⁽¹⁾ e envolvimento de órgãos específicos (coração e sistema nervoso central).⁽²⁾ Além disso, mesmo a doença crônica bem controlada é muitas vezes debilitante devido à necessidade de corticoterapia crônica e suas complicações resultantes.⁽³⁾

Essa ampla variação nos resultados da sarcoidose cria problemas para quem trata de pacientes recém-diagnosticados com a doença. O clínico quer evitar tratamentos excessivamente agressivos em casos sem grandes consequências, bem como tratar adequadamente os casos destinados a um desfecho ruim. Claramente, o atendimento ao paciente com sarcoidose pode ser melhorado pela construção de ferramentas de prognóstico confiáveis. No entanto, no momento, tais ferramentas não estão disponíveis, incluindo algoritmos de triagem confiáveis para sarcoidose cardíaca⁽⁴⁾ e biomarcadores confiáveis quanto ao desenvolvimento de fibrose pulmonar.⁽⁵⁾ Os biomarcadores prognósticos propostos para sarcoidose incluem estudos de imagem e testes técnicos genéticos, proteômicos ou imunológicos, bem como testes de transcrição gênica, todos não comprovados e indisponíveis na maior parte do mundo.^(5,6)

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Castro et al.⁽⁷⁾ realizaram uma análise retrospectiva longitudinal da apresentação clínica e dos resultados de exames médicos de rotina em 200 pacientes com sarcoidose pulmonar atendidos em três centros médicos brasileiros. Esses autores registraram dados demográficos dos pacientes, início dos sintomas, data do diagnóstico, resultados de exames de imagem do tórax de rotina e envolvimento de órgãos por sarcoidose. Todos esses dados clínicos são padrão, e um clínico deve obtê-los no manejo rotineiro de um paciente com sarcoidose. Esses autores⁽⁷⁾ analisaram então a associação desses dados clínicos com o desfecho sarcoidose de doença autolimitada versus doença persistente em dois anos. Os autores realizaram esta análise em 160 pacientes sem fibrose, pois seria esperado que aqueles com doença fibrótica tivessem sintomas pulmonares crônicos e frequentemente necessitassem de tratamento, embora nem sempre seja o caso. Em uma análise multivariada, as seguintes características clínicas foram estatisticamente associadas à doença persistente

em pacientes com sarcoidose pulmonar não fibrótica: CVF reduzida, presença de dispneia, envolvimento pulmonar parenquimatoso na imagem radiográfica, envolvimento de ≥ 2 órgãos não torácicos por sarcoidose e atraso no diagnóstico de sarcoidose > 12 meses após o início dos sintomas. Os autores passaram a construir um sistema de pontuação baseado na ponderação desses fatores que foi capaz de discriminar a probabilidade de doença persistente em dois anos após o diagnóstico entre 13% (baixo escore) e 82% (alto escore).

Essa análise tem vários problemas e limitações. Em primeiro lugar, muitos dos fatores que foram associados a desfechos ruins de sarcoidose não eram novos e foram identificados em estudos anteriores. Tais fatores incluem sintomas versus ausência de sintomas,⁽⁸⁾ doença parenquimatosa versus ausência de doença parenquimatosa,⁽⁹⁾ doença extrapulmonar⁽⁹⁾ e CVF reduzida.⁽¹⁰⁾ Em segundo lugar, os resultados podem não ser generalizáveis para outras populações que vivem onde há uma baixa prevalência da tuberculose. A tuberculose não é apenas uma doença pulmonar granulomatosa muito comum no Brasil, mas um diagnóstico errôneo de tuberculose como sarcoidose pode resultar em tratamento inadequado com corticosteroides com consequências desastrosas. Portanto, apesar da associação de diagnóstico tardio de sarcoidose e doença persistente em dois anos, pode ser prudente retardar o diagnóstico e o tratamento da sarcoidose em áreas de alta prevalência de tuberculose para garantir que essa última doença seja claramente excluída. Em outras palavras, um diagnóstico rápido de sarcoidose pode melhorar os desfechos da sarcoidose, mas não está claro quais consequências podem resultar do diagnóstico errôneo de tuberculose como sarcoidose, especialmente em áreas com alta frequência de tuberculose. Finalmente, um diagnóstico rápido de sarcoidose pode ter sido associado a um bom prognóstico simplesmente porque médicos com conhecimento no manejo da sarcoidose podem estabelecer o diagnóstico mais rapidamente.

Apesar dessas questões, esses pesquisadores⁽⁷⁾ devem ser elogiados por realizar essa análise. Embora muitos dos fatores que esses autores identificaram como associados ao prognóstico de sarcoidose pulmonar sejam conhecidos, muitas vezes eles não são apreciados pelo clínico. Além disso, esses fatores prognósticos envolvem testes clínicos de rotina que devem estar disponíveis. Aguardamos biomarcadores precisos e mais confiáveis para distinguir claramente o curso clínico da sarcoidose pulmonar. No entanto, enquanto isso, o clínico deve usar todas as ferramentas que estão atualmente disponíveis.

1. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Albany Medical College, Albany (NY) USA.

A utilidade prognóstica desse sistema de pontuação é precisa o suficiente para fornecer ao paciente com sarcoidose pulmonar uma estimativa razoável de um desfecho de longo prazo e fornecer ao médico uma estrutura quanto à agressividade de monitoramento e tratamento desses pacientes.

CONFLITO DE INTERESSE

MAJ recebeu apoio financeiro da Mallinckrodt, *Foundation for Sarcoidosis Research*. Ele é consultor da Star Therapeutics, Xentria e Riovant.

REFERÊNCIAS

1. Judson MA. Strategies for identifying pulmonary sarcoidosis patients at risk for severe or chronic disease. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(2):111-118. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1281745>
2. Baughman RP, Wells A. Advanced sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):497-504. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000612>
3. Judson MA. Endpoints in sarcoidosis: More like IPF or asthma?. *Respir Med*. 2018;138S:S3-S4. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.010>
4. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437-1447. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.019>
5. Patterson KC, Hogarth K, Husain AN, Sperling AI, Niewold TB. The clinical and immunologic features of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Transl Res*. 2012;160(5):321-331. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.03.005>
6. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol*. 2020;11:1443. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01443>
7. Castro MDC, Pereira CAC, Soars MR. Prognostic features of sarcoidosis course in a Brazilian cohort. *J Bras Pneumol*. 2022;48(1):e20210366.
8. Judson MA, Preston S, Hu K, Zhang R, Jou S, Modi A, et al. Quantifying the relationship between symptoms at presentation and the prognosis of sarcoidosis. *Respir Med*. 2019;152:14-19. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.012>
9. Silva AL, Melo N, Caetano Mota P, Lima B, Pereira JM, Cunha R, et al. Pulmonary Sarcoidosis: Prognostic Factors at Diagnosis in Patients from North of Portugal. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(6):468-472. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.10.004>
10. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, Yeager H, Rossman M, Knatterud GL, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM*. 2006;99(5):307-315. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl038>



Algo não tão novo para a linfangioleiomiomatose: VEGF-D é um copo meio vazio ou meio cheio?

Alexandre Franco Amaral¹, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹,
Bruno Guedes Baldi^{1,2,3}

Um cisto pulmonar isolado em TCAR de tórax geralmente é apenas um achado incidental sem significado clínico relevante⁽¹⁾; no entanto, basta encontrar mais alguns cistos para que se torne um verdadeiro quebra-cabeça diagnóstico. A TCAR, juntamente com uma avaliação clínica completa, é na verdade uma ferramenta inicial essencial para tentar diminuir a ampla gama de diagnósticos diferenciais, mas em vários pacientes com doenças pulmonares císticas difusas (DPCD) um diagnóstico definitivo ainda não pode ser alcançado sem investigações adicionais.⁽²⁾

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica rara de baixo grau que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva em sua forma esporádica ou associada ao complexo esclerose tuberosa. A LAM é caracterizada por pequenos cistos pulmonares difusos, finos, regulares e bem definidos na TCAR, cujas imagens tornaram-se uma modalidade essencial no diagnóstico da doença. No entanto, o diagnóstico de LAM só pode ser estabelecido na presença de outras características extratorácicas, caso contrário, pode exigir confirmação histopatológica.⁽³⁾ Mesmo quando uma apresentação tomográfica "típica" de LAM é considerada, diagnósticos alternativos e menos comuns, como bronquiólite, provaram ser possíveis.⁽⁴⁾

A quantificação de VEGF-D sérico surgiu como uma potencial ferramenta diagnóstica com grande especificidade e sensibilidade razoável para diferenciar LAM de outras DPCD e de controles saudáveis.⁽⁵⁻⁷⁾ Além disso, desde a primeira avaliação prospectiva de VEGF-D, ele demonstra indicar informações prognósticas e ser útil como um biomarcador de gravidade da doença e resposta ao tratamento.⁽⁷⁻⁹⁾ Uma implicação importante de concentrações elevadas de VEGF-D na abordagem de DPCD é evitar a necessidade de biópsia pulmonar, o que levou a *American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society* em suas diretrizes de prática clínica,⁽¹⁰⁾ apesar de sua confiança moderada, a recomendar fortemente o uso desse biomarcador como uma ferramenta de diagnóstico na suspeita de LAM antes da amostragem por biópsia tecidual. Bem, o assunto parece estar resolvido então, mas nem tudo são flores.

Primeiro, o limiar ideal do nível sérico de VEGF-D ainda não está determinado. Atualmente, um valor de corte ≥ 800 pg/mL tem alta especificidade e é recomendado como parâmetro diagnóstico para LAM, mas os valores medianos são extremamente variáveis, e usar esse

limiar para discriminar pacientes com LAM de pacientes sem LAM carece de sensibilidade: quase metade dos pacientes com LAM pode apresentar resultados falso-negativos.⁽⁶⁾ Nosso grupo⁽⁷⁾ também descreveu uma coorte de pacientes brasileiros com LAM com concentrações séricas de VEGF-D um pouco menores do que em relatos anteriores.^(5,6) Embora tais variações nos níveis de VEGF-D podem ser atribuídas a verdadeiras diferenças nas características intrínsecas da população, elas também podem ser parcialmente explicadas por discrepâncias nas análises laboratoriais, como coleta, armazenamento e processamento de amostras; tempo de diagnóstico; e outras características individuais do paciente, como envolvimento linfático, que está associado a níveis mais altos de VEGF-D.⁽⁷⁾ Maior gravidade da doença e progressão mais rápida da doença associada a níveis basais elevados de VEGF-D foram demonstrados em alguns estudos, mas esses achados não puderam ser replicados em outros.⁽³⁾ Além disso, o tratamento com sirolimo pode levar a uma diminuição dos níveis séricos de VEGF-D,⁽⁸⁾ mas a magnitude desse declínio não está bem correlacionada com a melhora funcional.⁽¹¹⁾

Neste número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Li et al.⁽¹²⁾ ajudam a esclarecer o assunto. Os autores conduziram uma rigorosa revisão sistemática e meta-análise sobre o desempenho diagnóstico de VEGF-D para LAM. Dez estudos realizados entre 2009 e 2019 foram incluídos na meta-análise, resultando em um total de quase mil indivíduos, um número provavelmente inatingível no cenário de uma doença rara. Os achados podem parecer esperados, mas ainda são de alguma forma tranquilizadores. O estudo mostrou um excelente desempenho diagnóstico do VEGF-D com grande precisão geral, além de uma AUC de 0,98. Nenhum efeito no limiar adotado, na composição do grupo de controle ou na localização do sítio foi observado, o que nos faz inferir uma razoável generalização dos achados. No entanto, a qualidade dos resultados foi considerada baixa com base no sistema GRADE, principalmente devido ao alto risco de viés e heterogeneidade entre os estudos. Além disso, embora a especificidade mal tenha atingido unidade, a sensibilidade foi menor e apresentou maior variabilidade, com intervalo de confiança mais amplo.

Tais informações podem não ser novas, uma vez que o VEGF-D já foi recomendado como ferramenta diagnóstica padrão, mas revisitando conceitos estabelecidos com a adição de novas evidências, especialmente no cenário de achados conflitantes, dúvidas sobre valores ideais e

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

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

3. Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil

sobre a extensão de conclusões tiradas de estudos anteriores são definitivamente muito bem-vindas.

O estudo de Li et al.⁽¹²⁾ confirmou a utilidade do VEGF-D como biomarcador para evitar um procedimento invasivo em vários pacientes com LAM e ratificou um valor de corte, embora conservador, de 800 pg/mL como o de maior acurácia possível dentro da variabilidade. A implicação clínica direta de uma intervenção tão segura justifica o fato de os autores⁽¹²⁾ terem recomendado fortemente o uso da quantificação de VEGF-D sérico na suspeita de LAM. Por outro lado, o estudo reforça que, mesmo com a determinação dos níveis séricos de VEGF-D, alguns pacientes ainda precisarão realizar biópsia pulmonar para confirmar o diagnóstico de LAM. A incorporação do VEGF-D na prática clínica também está longe de ser viável para a maioria dos profissionais de saúde, uma vez que sua ampla disponibilidade e

acesso a testes padronizados com qualidade controlada ainda não fazem parte da realidade local, mesmo em centros de referência.⁽³⁾

Por fim, o papel do VEGF-D sérico no diagnóstico da LAM parece estar bem estabelecido, com seus pontos fortes e fracos corroborados pelo estudo de Li et al.⁽¹²⁾ Afinal, VEGF-D ainda é o melhor método diagnóstico para a abordagem de pacientes com suspeita de LAM sem outras características clínicas e tomográficas confirmatórias? A resposta é sim, mas há limitações e questões relevantes que ainda precisam ser abordadas. Ou seja, o copo continua meio cheio ou meio vazio. Portanto, a avaliação de biomarcadores emergentes no soro ou no líquido de LBA, talvez em combinação com VEGF-D, é justificada e deve ser mais explorada na abordagem da LAM e de outras DPCD como auxílio ao diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- Hochegger B, Marchiori E, Rodrigues R, Mançano A, Jasinowodolinski D, Chate RC, et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in Portuguese used in Brazil and in Portugal [published correction appears in J Bras Pneumol. 2022 Jan 10;47(6):e20200595errata]. J Bras Pneumol. 2021;47(5):e20200595. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200587>
- Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. J Bras Pneumol. 2017;43(2):140-149. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000341>
- McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1313-1327. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00228-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00228-9)
- de Oliveira MR, Dias OM, Amaral AF, do Nascimento ECT, Wanderley M, Carvalho CRR, et al. Diffuse cystic lung disease as the primary tomographic manifestation of bronchiolitis: A case series. Pulmonology. 2020;26(6):403-406. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.01.006>
- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. Chest. 2010;138(3):674-681. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0573>
- Terraneo S, Lesma E, Ancona S, Imeri G, Palumbo G, Torre O, et al. Exploring the Role of Matrix Metalloproteinases as Biomarkers in Sporadic Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex. A Pilot Study. Front Med (Lausanne). 2021;8:605909. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.605909>
- Amaral AF, de Oliveira MR, Dias OM, Arimura FE, Freitas CSG, Acencio MMP, et al. Concentration of Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-D) and Its Correlation with Functional and Clinical Parameters in Patients with Lymphangioleiomyomatosis from a Brazilian Reference Center. Lung. 2019;197(2):139-146. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00191-3>
- Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. Lancet Respir Med. 2013;1(6):445-452. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70090-0)
- Nijmeh J, El-Chemaly S, Henske EP. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis. Expert Rev Respir Med. 2018;12(2):95-102. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1409622>
- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(6):748-761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
- Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Long-Term Effect of Sirolimus on Serum Vascular Endothelial Growth Factor D Levels in Patients With Lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2018;153(1):124-132. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.012>
- Li M, Zhu WY, Yang XD, Li WM, Wang G. Diagnostic performance of the vascular endothelial growth factor-D for lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. J Bras Pneumol. 2022;48(1):e20210337.



ELMO: uma interface inovadora para ventilação não invasiva

Bruno Valle Pinheiro^{1,2} , Edimar Pedrosa Gomes^{1,3} , Erich Vidal Carvalho^{1,2}

Durante a pandemia de COVID-19, muitos pacientes foram admitidos em UTIs devido à insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (IRHA) e necessitaram de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo. A mortalidade desses pacientes foi alta em muitas regiões.^(1,2) Pacientes com doença grave, a sobrecarga de UTIs e a falta de equipamentos, incluindo ventiladores capazes de oferecer ventilação mecânica segura e eficiente, podem ter contribuído para a mortalidade excessiva.⁽³⁾

Nesse cenário, uma força-tarefa multidisciplinar no estado do Ceará, Brasil, desenvolveu uma nova interface para a aplicação de ventilação não invasiva (VNI), que foi denominada ELMO. Os resultados de um estudo preliminar que avaliou a viabilidade, a resposta aguda e os efeitos adversos do uso de ELMO estão publicados neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia.⁽⁴⁾

O ELMO é uma interface tipo capacete que permite a aplicação de CPAP = 8-15 cmH₂O, com FIO₂ de até 100%. A pressão positiva é gerada por dois fluxômetros de ar comprimido (até 30 L/min cada) e uma válvula PEEP acoplada a uma saída de ar. Um fluxo total de gás superior a 40 L/min é suficiente para evitar a reinalação de CO₂.⁽⁴⁾ O ELMO permite aplicar VNI sem ventilador, o que é uma vantagem significativa, especialmente durante a pandemia de COVID-19, quando o número de ventiladores disponíveis era praticamente insuficiente em algumas regiões.⁽⁵⁾

Os resultados desse estudo preliminar mostraram que a aplicação do CPAP com ELMO (ELMOcpap) é viável. Apenas um paciente em cada dez (10%) não tolerou o ELMOcpap e o utilizou por menos de 40 min. A mediana do número de dias de uso do ELMOcpap foi de 2 (IIQ: 1-5 dias), com mediana de 310 min de uso diário (IIQ: 60-1.230 min). Durante o uso do ELMOcpap, os pacientes permaneceram confortáveis e não foram necessários sedativos ou analgésicos. O ELMOcpap foi associado a aumentos na PaO₂, SaO₂ e PaO₂/FiO₂, bem como à redução do escore de dispneia de Borg. A reinalação de CO₂ não foi detectada. Foram observados apenas efeitos colaterais leves: tosse, boca seca, irritação nos olhos, regurgitação e desconforto cervical/axilar.⁽⁴⁾ A taxa de sucesso do ELMOcpap foi de 60%, resultado semelhante ao encontrado em outros estudos que aplicaram VNI em pacientes com IRHA por COVID-19.⁽⁶⁾ Quatro pacientes falharam: um não tolerou a interface e recebeu oxigenoterapia convencional e três tiveram piora do quadro respiratório e foram intubados. Desses três pacientes, dois faleceram.⁽⁴⁾

A eficácia da VNI com capacete em IRHA foi previamente demonstrada em uma meta-análise que incluiu ensaios clínicos randomizados que compararam *high-flow nasal oxygen* (HFNO, terapia nasal de alto fluxo), VNI com máscara facial, VNI com capacete e oxigenoterapia padrão.⁽⁷⁾ Esses autores mostraram que a VNI aplicada com capacete associou-se a menor risco de intubação traqueal e morte quando comparada com as outras três opções. Os seguintes fatores podem explicar os melhores resultados da VNI com capacete: 1. melhor tolerância com a interface do capacete minimiza as interrupções na terapia e pode aumentar sua eficácia; e 2. a interface do capacete diminui os vazamentos e pode ser mais eficaz na entrega de níveis mais elevados de PEEP, aumentando o recrutamento alveolar e a oxigenação.⁽⁸⁾ A interface ELMO foi bem tolerada e permitiu a aplicação de níveis de PEEP de 8 a 12 cmH₂O, mostrando que pode ser eficaz no tratamento da IRHA.⁽⁴⁾ No entanto, esses resultados são preliminares e mais estudos são necessários para determinar o real papel do ELMOcpap no tratamento da IRHA.

Em pacientes com IRHA por COVID-19 em particular, a eficácia do tratamento com VNI com capacete foi demonstrada. Um ensaio clínico randomizado⁽⁹⁾ que incluiu pacientes com COVID-19 e IRHA de moderada a grave (PaO₂/FIO₂ < 200 mmHg) mostrou que o tratamento com VNI com capacete, quando comparado com HFNO, melhorou a oxigenação, reduziu a dispneia, reduziu a taxa de intubação endotraqueal (OR = 0,41; IC95%: 0,18-0,89; p = 0,03), e aumentou o número de dias livres de ventilação mecânica invasiva em 28 dias: mediana = 28 dias (IIQ: 13-28 dias) vs. 25 dias (IIQ: 4-28 dias); p = 0,04. Apesar desses melhores resultados, a VNI com capacete não reduziu a mortalidade em UTI ou a mortalidade hospitalar quando comparada com HFNO.⁽⁹⁾

Uma importante limitação da VNI em pacientes com IRHA é a taxa de mortalidade entre aqueles que falharam e foram intubados, que geralmente é maior do que aqueles que são intubados sem receber VNI previamente.^(8,10) Em consonância com esses achados, no estudo em questão,⁽⁴⁾ entre os quatro pacientes que apresentaram falha no tratamento de VNI, dois faleceram (50%). A principal hipótese para explicar a maior mortalidade em pacientes que são intubados após receber VNI é o atraso na intubação. Esse atraso pode estar associado a eventos isquêmicos cardíacos, fadiga muscular respiratória e complicações da intubação de emergência, fatores que podem piorar os desfechos dos pacientes.^(8,10) Para reduzir as taxas de falha da VNI, estudos para identificar pacientes de alto risco e estabelecer parâmetros objetivos para indicar a intubação são necessários.

1. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Regional Dr João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Juiz de Fora (MG) Brasil.

Iniciativas inovadoras capazes de aumentar de forma efetiva e segura o tratamento de pacientes críticos são extremamente importantes e, no Brasil, ainda são poucas e raras. Portanto, o notável desenvolvimento do ELMOcpap deve ser considerado um exemplo de como enfrentar um evento adverso e catastrófico, a pandemia de COVID-19, de forma criativa e engenhosa.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

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

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):139-148. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30459-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30459-8)
2. 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)
3. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2034266. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34266>
4. 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.
5. Dar M, Swamy L, Gavin D, Theodore A. Mechanical-Ventilation Supply and Options for the COVID-19 Pandemic. Leveraging All Available Resources for a Limited Resource in a Crisis. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):408-416. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-317CME>
6. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, Tschoellitsch T, et al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit Care*. 2021;25(1):175. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03580-y>
7. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerf B, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(1):57-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9524>
8. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374(9685):250-259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60496-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60496-7)
9. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1731-1743. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>
10. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452-2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032736>



Não basta a prescrição: a importância da adesão ao tratamento farmacológico na DPOC

Eanes Delgado Barros Pereira¹, Antonio George de Matos Cavalcante¹

A DPOC é uma doença crônica e progressiva caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e redução do fluxo aéreo, secundária a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões devido à inalação de partículas nocivas ou gases tóxicos e influenciada por fatores do hospedeiro, incluindo desenvolvimento pulmonar anormal e suscetibilidade genética. Além de afetar os pulmões, a DPOC também é acompanhada de manifestações sistêmicas que têm sério impacto na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes.⁽¹⁾

Os dados sobre a prevalência da DPOC variam muito devido a diferenças nos métodos de pesquisa e critérios diagnósticos. Apesar das complexidades, estão surgindo dados que permitem estimativas mais precisas sobre a prevalência da DPOC. O Projeto Latino-Americano de Investigação de Doenças Pulmonares Obstrutivas (PLATINO)⁽²⁾ investigou a prevalência de limitação do fluxo aéreo após o uso de broncodilatador em indivíduos > 40 anos residentes em cinco países da América Latina. As prevalências variaram de 7,8% na Cidade do México (México) a 19,7% em Montevideu (Uruguai).⁽²⁾

Segundo a OMS,⁽³⁾ a DPOC é a terceira causa de morte no mundo, e 80% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda. A DPOC representa um fardo humano considerável devido a sua alta prevalência, morbidade e mortalidade, criando um desafio enorme para os sistemas de saúde.^(3,4)

Pacientes com DPOC geralmente apresentam sintomas respiratórios, comorbidades, declínio da função pulmonar e episódios de exacerbação aguda. A gravidade e a frequência das exacerbações estão fortemente correlacionadas com o prognóstico do paciente. Pacientes com maior frequência de exacerbações apresentam declínio acelerado da função pulmonar, má qualidade de vida relacionada à saúde e aumento da mortalidade. O manejo da doença requer diagnóstico precoce, remoção de fatores de risco, bem como tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.^(1,4)

A terapia farmacológica para a DPOC estável inclui broncodilatadores inalatórios de longa duração (antagonistas muscarínicos de longa duração e β_2 -agonistas de longa duração) que podem ser usados individualmente ou em combinação com corticosteroides inalatórios como terapia dupla ou tripla. Evidências crescentes oriundas de ensaios clínicos randomizados sugerem que os tratamentos farmacológicos podem causar benefícios significativos em uma série de desfechos, incluindo dispneia, qualidade de vida relacionada à saúde, frequência de exacerbações e mortalidade.⁽⁵⁻⁷⁾

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Moreira et al.⁽⁸⁾ relataram uma associação entre a não

adesão ao tratamento farmacológico e a mortalidade geral em pacientes com DPOC acompanhados em um programa público de gestão de doenças do sistema público de saúde brasileiro. Eles observaram, entre os pacientes com DPOC moderada a grave, uma taxa de adesão geral de 87,2%. Usando um modelo de regressão de Cox ajustado, os pesquisadores observaram que a chance de mortalidade era quase duas vezes maior em pacientes não aderentes.

Os autores reconhecem que utilizaram um método indireto para avaliar a adesão ao tratamento. No entanto, é importante notar que não existe um método padrão ouro para avaliar a adesão aos medicamentos inalatórios.⁽⁹⁾ Um dos métodos mais precisos é a administração diretamente observada, mas isso é impraticável no cenário da prática clínica e protocolos de pesquisa.

Os crescentes avanços da medicina resultam em benefícios para a saúde humana, embora os custos também sejam crescentes e muitas vezes atinjam um ponto economicamente insustentável. Portanto, é importante que os recursos sejam utilizados de forma eficiente para beneficiar o maior número possível de pacientes.

Diretrizes para o tratamento da DPOC e outras doenças são baseadas principalmente em evidências coletadas de ensaios clínicos randomizados que avaliam a eficácia de medicamentos.⁽¹⁾ No entanto, evidências coletadas de estudos observacionais da vida real que avaliam a eficácia também são importantes. A não adesão é apontada como um importante contribuinte para a redução da eficácia.

A não adesão ao tratamento da DPOC pode ser primária, quando o paciente não segue a prescrição, ou secundária, quando a medicação não é utilizada na dose recomendada ou o dispositivo inalatório é utilizado incorretamente. Tanto a não adesão primária e secundária contribuem para reduzir a eficácia do tratamento.^(9,10)

Vários fatores são identificados como modificadores do nível de adesão, incluindo aqueles relacionados aos medicamentos e aqueles relacionados ao paciente. A qualidade da comunicação entre aqueles que prescrevem as medicações e os pacientes influencia o nível de adesão ao tratamento. A comunicação de boa qualidade, com informações sobre a doença, medicamentos e técnicas de uso do dispositivo, pode melhorar a adesão primária e secundária.^(9,10)

A via de administração também pode influenciar a adesão. Em geral, os medicamentos orais têm taxas de adesão mais altas do que os medicamentos inalatórios da mesma classe. Isso é particularmente um problema para pacientes com asma ou DPOC, uma vez que o uso de medicamentos inalatórios é desejável devido à

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

menor incidência de efeitos colaterais. Erros na técnica inalatória são comuns e interferem na administração adequada do medicamento.^(9,10)

O sistema público de saúde brasileiro oferece acesso a medicamentos inalatórios gratuitamente para pacientes com DPOC a fim de reduzir o pesado ônus social e econômico da doença.

Consideramos que os resultados do estudo de Moreira et al.⁽⁸⁾ são de grande importância para alertar médicos e gestores de saúde quanto à necessidade de se avaliar o nível de adesão primária e secundária e implementar

ações que visem aumentar a eficácia do tratamento e a eficiência dos cuidados de saúde.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os autores contribuíram de forma equânime na realização deste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD; [cited 2022 Feb 10]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021. Available from: www.goldcopd.org
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [cited 2022 Feb 10]. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
4. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, López Varela MV, Salvi S, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1131-1141. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0397>
5. Hurst JR, Siddiqui MK, Singh B, Varghese P, Holmgren U, de Nigris E. A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1303-1314. <https://doi.org/10.2147/COPD.S296696>
6. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-963. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201518>
7. Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:145. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0138-4>
8. Moreira ATA, Pinto CR, Lemos ACM, Assunção-Costa L, Souza GS, Martins Netto E. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;48(1):e20210120. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210120>
9. Sanduzzi, A., Balbo, P., Candoli, P, Catapano GA, Contini P, Mattei A, et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):60. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-60>
10. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831-838. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086041>



Espessamento peribroncovascular

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹

Homem, 48 anos, com história de tosse seca seguida de dispnéia a grandes esforços e emagrecimento de 4 kg há cinco meses. Realizada TC de tórax que demonstrou espessamento peribroncovascular difuso (Figura 1).

A distribuição principalmente peribroncovascular representa um padrão identificável na TC, tendo como causas afecções relacionadas com as vias aéreas, artérias pulmonares e vasos linfáticos do interstício central ou axial.

Os brônquios e as artérias pulmonares são circundados e envolvidos por uma bainha de tecido conjuntivo, denominada interstício peribroncovascular (IPBV), estendendo-se dos hilos pulmonares até a periferia do

pulmão. O espessamento do IPBV pode ser observado em uma ampla variedade de doenças. O aspecto na TC pode ser liso, nodular ou irregular, dependendo da causa subjacente. Muitas das doenças que afetam o IPBV são condições que apresentam predileção por vias linfáticas, como sarcoidose, linfangite carcinomatosa e doenças linfoproliferativas, especialmente os linfomas. Existem outras afecções que comprometem principalmente o IPBV sem uma distribuição perilinfática predominante, como edema pulmonar hidrostático, granulomatose de Wegener e pneumonia em organização, entre outras. Em pacientes imunodeficientes, o sarcoma de Kaposi deve ser lembrado.^(1,2)

A correlação dos achados de imagem com os aspectos clínicos e laboratoriais é fundamental para o diagnóstico correto do paciente. Quando o comprometimento peribroncovascular é identificado na TC, informações clínicas específicas e achados de imagem associados podem ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial. Deve ser ressaltado que a distribuição peribroncovascular das lesões permite elevados percentuais de positividade na biópsia transbrônquica.

Na sarcoidose, o espessamento do IPBV em geral assume aspecto nodular, determinado pela presença de granulomas. Frequentemente se acompanha de nódulos em outras regiões perilinfáticas, como as superfícies pleurais. Na linfangite carcinomatosa, doença também de distribuição perilinfática, além dos nódulos subpleurais, é comum o espessamento nodular de septos interlobulares. A presença de um tumor primário conhecido pode ajudar na suspeição diagnóstica. Nos linfomas, outros achados associados, como consolidações, nódulos/massas ou linfonodomegalias, podem orientar o diagnóstico. A pneumonia em organização pode ser primária ou secundária. Quando secundária, o conhecimento de processos prévios, por exemplo, infecções, pode ajudar no diagnóstico. Na granulomatose de Wegener, os exames laboratoriais, especialmente a positividade do *antineutrophil cytoplasmic antibody*, direciona o diagnóstico.^(1,2)

Nosso paciente apresentava linfonodomegalias em diferentes cadeias. Foi realizada biópsia transbrônquica, e o diagnóstico final foi linfoma pulmonar.

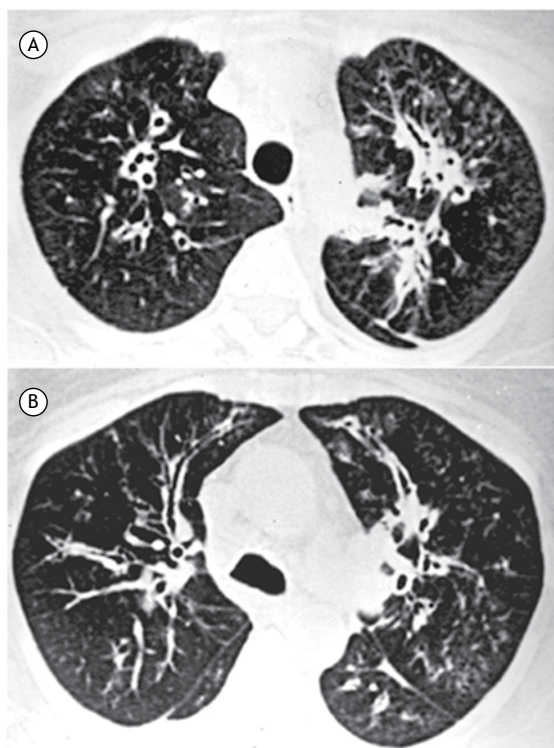


Figura 1. TC de tórax com cortes axiais nos lobos superiores mostrando acentuado espessamento do interstício peribroncovascular bilateral.

REFERÊNCIAS

1. Castañer E, Gallardo X, Pallardó Y, Branera J, Cabezu MA, Mata JM. Diseases affecting the peribronchovascular interstitium: CT findings and pathologic correlation. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2005;34(2):63-75. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2004.12.002>
2. Ko JP, Girvin F, Moore W, Naidich DP. Approach to Peribronchovascular Disease on CT. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019;40(3):187-199. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.12.002>



Por que realizar ensaios clínicos de não inferioridade?

Patricio Maskin^{1,2}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,3}, Cecilia María Patino^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de não inferioridade avaliou a eficácia da adição de cinco dias extras de tratamento com β -lactâmicos (amoxicilina mais clavulanato) versus placebo após três dias dessa terapia na cura clínica de adultos clinicamente estáveis e moderadamente graves com pneumonia adquirida na comunidade internados em 16 hospitais na França.⁽¹⁾ Os resultados mostraram que 77% dos participantes do grupo placebo e 68% dos participantes do grupo β -lactâmicos foram considerados clinicamente curados — a diferença entre os grupos foi 9,4% (IC 95%: -0,38 a 20,04). Os autores concluíram que o tratamento por três dias foi não inferior ao tratamento por oito dias, e que esses resultados poderiam levar a importantes reduções no consumo de antibióticos e diminuir os custos hospitalares.

ENSAIOS DE NÃO INFERIORIDADE

Entre os tipos de ensaios clínicos randomizados, os ensaios de superioridade são os mais comuns. No entanto, às vezes é importante avaliar se uma nova intervenção é não inferior (igual ou não pior) do que um tratamento existente em termos de eficácia, mas apresenta outros benefícios adicionais, como custos mais baixos, menos efeitos colaterais/adversos, administração mais fácil ou melhor adesão ao tratamento.⁽²⁾ Em nosso exemplo, os autores escolheram um ensaio clínico de não inferioridade porque seu objetivo era avaliar se um tratamento antibiótico mais curto não era pior

do que a terapia padrão, dentro de uma margem de não inferioridade (MNI) predefinida. A MNI é definida como uma diferença clinicamente aceitável na eficácia que resulta numa troca por outras vantagens do novo tratamento, como duração mais curta em nosso exemplo. Desde que o novo tratamento não seja pior do que o tratamento padrão por essa margem, o novo tratamento é considerado não inferior.

A MNI é a maior redução na eficácia do novo tratamento em comparação com o tratamento padrão que é aceitável para a comunidade de especialistas, e pode ser difícil de estabelecer. Se a largura da MNI for muito estreita, uma intervenção alternativa clinicamente aceitável pode ser considerada inferior, e se for muito larga, uma intervenção inferior pode ser considerada não inferior. A escolha da MNI requer consideração estatística e clínica, e é definida a priori e relatada no protocolo do estudo. Diretrizes recomendam definir a MNI com base em uma revisão abrangente das evidências históricas da eficácia do tratamento padrão atual, que também deve ser o comparador.

Uma vez definida a MNI (< 10% em nosso exemplo),⁽¹⁾ a hipótese do estudo é descrita. A hipótese nula (H_0) afirma que a diferença entre os grupos é maior que a margem de não inferioridade (ou seja, a nova intervenção é inferior) e a hipótese alternativa (H_1) é que a diferença entre os grupos é menor que a margem de não inferioridade (ou seja, a nova intervenção pelo menos não é pior). A abordagem estatística envolve calcular o IC95% da diferença média (no nosso exemplo)⁽¹⁾ de eficácia entre

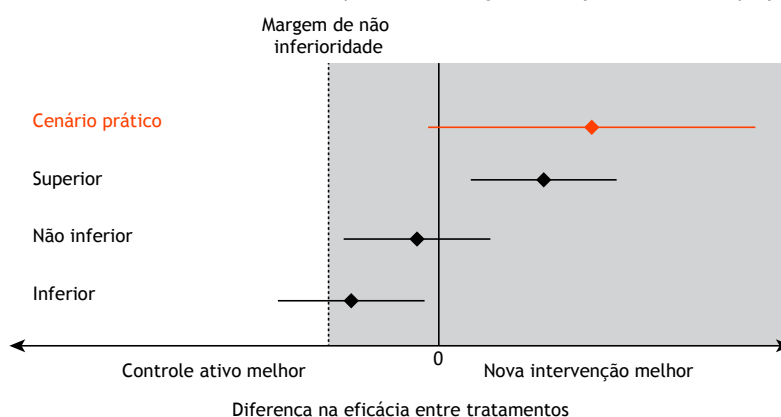


Figura 1. A figura mostra possíveis cenários de resultados de um ensaio clínico de não inferioridade. São mostradas as diferenças médias entre os grupos (círculo preto) e respectivos IC95% (barras de erro pretas) para três cenários potenciais comparando a nova intervenção com o controle ativo. A hipótese nula é que a diferença entre a nova intervenção e o controle ativo está além da margem de não inferioridade, mostrada na área sombreada. Em nosso exemplo (em vermelho),⁽¹⁾ o limite inferior do IC95% está dentro da margem de não inferioridade; portanto, a hipótese nula é rejeitada e a não inferioridade pode ser confirmada.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Unidad de Terapia Intensiva, Sección Neumonología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas – CEMIC – Buenos Aires, Argentina
3. División de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

os grupos e avaliar se o limite inferior do IC95% é maior que a margem de não inferioridade (Figura 1). A hipótese nula é rejeitada, e a não inferioridade pode ser confirmada, quando o limite inferior do IC95% for menor que essa margem.

PONTOS-CHAVE

1) Um ensaio de não inferioridade é o desenho apropriado para responder a uma pergunta de estudo

quando não se espera que uma nova intervenção seja superior ao tratamento padrão em termos de eficácia, mas também não é inaceitavelmente inferior e oferece vantagens adicionais.

2) A MNI é a maior redução na eficácia do novo tratamento em comparação com o tratamento padrão que é aceitável para que o novo tratamento não seja "inaceitavelmente pior". Essa margem predefinida deve ser baseada em considerações clínicas e estatísticas.

REFERÊNCIA

1. Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial [published correction appears in Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2150]. Lancet. 2021;397(10280):1195-1203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00313-5)
2. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority Trials: Is a New Treatment Almost as Effective as Another?. JAMA. 2015;313(23):2371-2372. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6645>



Respirando demais! Ineficiência ventilatória e dispneia ao esforço na hipertensão pulmonar

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

CONTEXTO

A dispneia e a intolerância ao exercício são marcas registradas da hipertensão pulmonar (HP). O conhecimento existente na área advém principalmente de estudos envolvendo pacientes com hipertensão arterial pulmonar.⁽¹⁾ Menos se sabe sobre os determinantes da dispneia aos esforços na HP tromboembólica crônica,⁽²⁾ causa muito mais frequente de HP na prática clínica.

PANORAMA

Mulher de 29 anos, não fumante, queixava-se de dispneia progressiva — pontuação na escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC) = 4 — após tromboembolismo pulmonar com alta carga de coágulos dois anos antes. Espirometria normal coexistia com redução moderada da DLco (Figura 1A). A ecocardiografia revelou HP, e o cateterismo cardíaco direito confirmou HP pré-capilar. Após angiotomografia pulmonar que demonstrou falhas de enchimento residuais nas artérias pulmonares para os lobos inferiores, a paciente foi submetida à endarterectomia pulmonar (EAP). A melhora da dispneia durante as atividades cotidianas (mMRC = 1) após a

cirurgia foi acompanhada por um aumento significativo da DLco (Figura 1A) e do consumo de O₂ (V̇O₂) em uma determinada taxa de trabalho (WR, do inglês *work rate*) e no pico do exercício (Figura 1B). A diminuição das demandas de V̇E para uma determinada produção de CO₂ (V̇CO₂) a partir do início do exercício e a demora para atingir o ponto de compensação respiratória (PCR) para acidose láctica foram associadas a menores pontuações de dispneia ao longo do exercício (Figura 1C).

Em indivíduos saudáveis, a eficiência das trocas gasosas pulmonares melhora durante o exercício, uma vez que uma fração menor do VT é desperdiçada no espaço morto (V_D, do inglês *dead space*) fisiológico (anatômico e alveolar; V_{D_{rs}}). Assim, menos V̇E é necessária para eliminar uma determinada quantidade de CO₂, isto é, observa-se uma redução no menor valor de V̇E/V̇CO₂ (nadir) durante o exercício (Figura 1C, Gráfico 2). Se o V_{D_{rs}} não melhora como esperado (ou até aumenta) (a) e/ou o indivíduo hiperventila diminuindo a PaCO₂ (b), a V̇E/V̇CO₂ aumenta, trazendo falta de ar.⁽³⁾ A importância relativa de (a) ou (b) para aumentar a V̇E/V̇CO₂ parece variar, dependendo da localização dos coágulos oclusivos: enquanto a doença proximal dos grandes vasos aumenta acentuadamente

A	Pré-EAP	% prev	Pós-EAP	% prev	B	Pré-EAP	% prev	Pós-EAP	% prev
CVF, L	3,50	91	3,42	89	V̇O ₂ no pico, L/min	0,706	42	1,230	74
VEF ₁ , L	3,02	94	2,85	88	WR no pico, W	44	29	96	65
VEF ₁ , CVF	0,86		0,83		ΔV̇O ₂ /ΔWR, mL/min/W	5,7	57	9,3	93
DLco, mmol/min/kPa	4,71	51	8,04	88	SpO ₂ no pico, %	95		94	

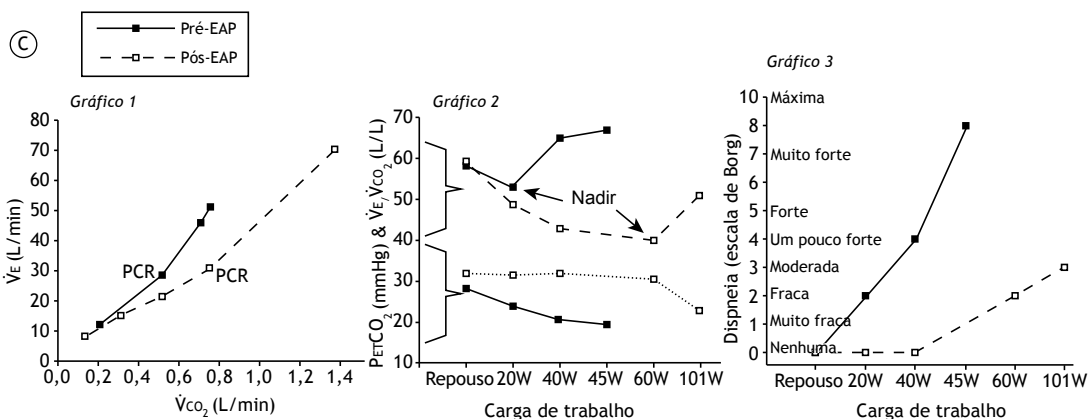


Figura 1. Função pulmonar em repouso (em A), dados tabulares referentes ao exercício (em B) e respostas fisiológicas (e sensoriais) selecionadas (em C) em função da intensidade do exercício antes e após endarterectomia pulmonar (EAP) em uma mulher de 29 anos de idade com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. V̇O₂: consumo de oxigênio; PETCO₂: *end-tidal carbon dioxide pressure* (pressão expiratória final de dióxido de carbono); V̇E: ventilação; PCR: ponto de compensação respiratória; e V̇CO₂: produção de dióxido de carbono.

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

o $\dot{V}_{D_{RS}}$, uma vez que o fluxo sanguíneo é reduzido em boa parte da árvore vascular (a), o aumento na estimulação neuroquímica que leva à hiperventilação (b) tem maior papel contributivo na doença distal dos pequenos vasos.⁽⁴⁾ A P_{CO_2} expiratória final é caracteristicamente reduzida na HP tromboembólica crônica (Figura 1C, Gráfico 2, parte inferior) secundária ao comprometimento da perfusão de alvéolos bem ventilados que diminui a taxa de “descarga” de CO_2 do sangue venoso misto para os alvéolos (a) e/ou causada por hiperventilação alveolar (b).⁽⁵⁾ Na paciente atual, a EAP levou a uma diminuição dramática das demandas ventilatórias durante o exercício (Figura 1C, Gráficos 1 e 2) e melhorou a hemodinâmica central, levando a maior oferta de O_2 aos músculos em contração (maior $\dot{V}_{O_2}/WR$), o que retardou o início da acidose metabólica (PCR). Esses fatores, juntamente com pressões vasculares pulmonares mais baixas, provavelmente

contribuíram para a diminuição do comando neural respiratório. Em conjunto, esses mecanismos explicam por que a paciente necessitou de 25 L/min a menos de $\dot{V}_E$ para eliminar 1 L/min de $\dot{V}_{CO_2}$ a 45 W (a $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ diminuiu de 67 L/L para 42 L/L); consequentemente, a intensidade da dispneia passou de “muito intensa” para “leve” (Figura 1C, Gráfico 3).

MENSAGEM CLÍNICA

A diminuição das demandas ventilatórias no exercício tem grandes efeitos benéficos na dispneia em pacientes com HP. As abordagens terapêuticas que melhoram a eficiência das trocas gasosas pulmonares e a função cardiocirculatória (oferta de O_2 periférico) permitem a redução do desconforto respiratório, aumentando a tolerância ao exercício dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Neder JA, Ramos RP, Ota-Arakaki JS, Hirai DM, D'Arsigny CL, O'Donnell D. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. The role of cardiopulmonary exercise testing. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(4):604-612. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-558CC>
2. Ramos RP, Ferreira EVM, Valois FM, Cepeda A, Messina CMS, Oliveira RK, Araújo ATV, et al. Clinical usefulness of end-tidal CO_2 profiles during incremental exercise in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2016;120:70-77. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.020>
3. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Out-of-proportion dyspnea and exercise intolerance in mild COPD. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20210205. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210205>
4. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, Wang C, Wilkins MR, Gibbs JSR, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011;140(5):1284-1291. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3357>
5. Neder JA. Residual Exertional Dyspnea in Cardiopulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1516-1525. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-398FR>



ELMO, uma nova interface do tipo capacete para CPAP no tratamento da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI: estudo de viabilidade

Betina Santos Tomaz¹, Gabriela Carvalho Gomes², Juliana Arcanjo Lino², David Guabiraba Abitbol de Menezes², Jorge Barbosa Soares², Vasco Furtado³, Luiz Soares Júnior¹, Maria do Socorro Quintino Farias⁴, Debora Lilian Nascimento Lima⁴, Eanes Delgado Barros Pereira¹, Marcelo Alcantara Holanda^{1,5}

1. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
2. Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP – Fortaleza (CE) Brasil.
3. Universidade de Fortaleza – UNIFOR – Fortaleza (CE) Brasil.
4. Hospital Estadual Leonardo da Vinci, Fortaleza (CE) Brasil.
5. Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues, Fortaleza (CE) Brasil.

Recebido: 1 setembro 2021.

Aprovado: 28 outubro 2021.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará e no Hospital Estadual Leonardo da Vinci, Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a viabilidade do uso de uma nova interface do tipo capacete para CPAP, denominada ELMO, para o tratamento da insuficiência respiratória aguda (IRpA) hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI. **Métodos:** Estudo de prova de conceito envolvendo pacientes com IRpA hipoxêmica moderada a grave secundária à COVID-19, internados na enfermaria geral de um hospital público. A intervenção consistiu na aplicação de CPAP por meio da interface ELMO integrada a fluxômetros de oxigênio e ar comprimido (30 L/min cada) e a uma válvula de PEEP (níveis de CPAP = 8-10 cmH₂O), formando o sistema ELMOcpap. Os pacientes foram monitorados quanto a parâmetros cardiorrespiratórios, eventos adversos e conforto. **Resultados:** Dez pacientes completaram o protocolo do estudo. O sistema ELMOcpap foi bem tolerado, sem efeitos adversos relevantes. Seu uso foi viável fora da UTI por tempo prolongado e mostrou-se bem-sucedido em 60% dos pacientes. Uma CPAP de 10 cmH₂O com fluxo total de gás de 56-60 L/min melhorou a oxigenação após sessões de ELMOcpap de 30-60 min, permitindo redução significativa da FIO₂ estimada ($p = 0,014$) e aumento da PaO₂/FIO₂ estimada ($p = 0,008$) na primeira hora, sem reinalação de CO₂. **Conclusões:** O uso do ELMOcpap mostrou-se viável e eficaz no fornecimento de CPAP de alto fluxo a pacientes com IRpA hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI. Não houve nenhum efeito adverso importante, e o ELMO foi considerado confortável. As sessões de ELMOcpap melhoraram significativamente a oxigenação, reduzindo a FIO₂ sem reinalação de CO₂. A taxa global de sucesso foi de 60% neste estudo piloto, e novos ensaios clínicos devem ser realizados.

(ClinicalTrials.gov identifier: NCT04470258 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Pneumonia; SARS-CoV-2; COVID-19; Dispositivos de proteção respiratória; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Ventilação não invasiva.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 15-20% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem formas graves da doença, incluindo insuficiência respiratória aguda (IRpA) hipoxêmica e SDRA. Esses pacientes necessitam de oxigenoterapia e suporte ventilatório, o que leva ao aumento do número de internações em UTIs.⁽¹⁾ A taxa de mortalidade dos pacientes intubados tem se mantido muito elevada, chegando a 80% naqueles submetidos à ventilação mecânica invasiva (VM) no Brasil.⁽²⁾ O aumento da necessidade de uso de ventilador mecânico e de internação em leito de UTI pressiona os sistemas de saúde. Regiões do mundo com recursos escassos correm maior risco de colapso nos sistemas de saúde em virtude do elevado número de pacientes.^(2,3) O Brasil ocupa atualmente o

terceiro lugar em número de casos e, até 18 de abril de 2021, registrou 371.678 óbitos pela doença.⁽⁴⁾ Portanto, estratégias não invasivas têm se tornado cada vez mais importantes para evitar a intubação desses pacientes. Por outro lado, a insistência na ventilação não invasiva (VNI) pode atrasar a intubação orotraqueal. Esse fato pode piorar os desfechos dos pacientes.⁽²⁾

A aplicação de CPAP por meio de capacete é segura e garante o mínimo de contaminação do ambiente.⁽⁵⁾ Além disso, melhora o conforto⁽⁶⁾ e a oxigenação^(7,8) dos pacientes, evitando a intubação em até 55,4% dos casos.^(9,10)

No estado do Ceará, uma força-tarefa multidisciplinar desenvolveu uma nova interface do tipo capacete com vedação completa e isolamento respiratório da cabeça

Endereço para correspondência:

Betina Santos Tomaz. Rua Leda Porto Freire, 200, apto. 1503 Torre B, Parque Iracema, CEP 60824-030, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85. E-mail: betina.stufc@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Escola de Saúde Pública do Ceará, da Federação das Indústrias do Estado do Ceará/Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (FIEC/SENAI) e da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP; Processo n.03883368/2020). Betina Santos Tomaz é bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

do paciente, que permite a aplicação de CPAP de 8-15 cmH₂O em associação com o fornecimento de um fluxo de mistura de gases contendo oxigênio e ar comprimido (AC), denominado ELMO (Patente n. BR 20 2020 014212 2; ANVISA 82072609001).⁽¹¹⁾ Como o ELMO não requer ventilador mecânico, ele pode ser usado fora das UTIs, por exemplo, em enfermarias gerais. Quando testado em voluntários, o dispositivo mostrou-se confortável e seguro, além de ter boa usabilidade pelos profissionais de saúde. Além disso, evitou a reinalação de CO₂ desde que fosse oferecido um fluxo adequado de gás (≥ 40 L/min),⁽¹¹⁾ já que esse efeito adverso é uma das limitações desse tipo de interface.⁽¹²⁾ A Figura 1 mostra os componentes do sistema ELMOcpap.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a viabilidade e a resposta cardiorrespiratória aguda (bem como parâmetros de troca gasosa, conforto e efeitos adversos) do uso desse novo dispositivo do tipo capacete, por meio da oferta de CPAP e O₂ para pacientes com IRpA hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI. A hipótese principal foi a de que o uso do ELMO é viável na enfermaria geral e é capaz de melhorar a hipoxemia por conforto e sem efeitos adversos relevantes, sendo, portanto, adequado para o tratamento desses pacientes fora da UTI.

MÉTODOS

Este estudo de coorte prospectivo foi realizado de junho a novembro de 2020 na enfermaria geral do Hospital Estadual Leonardo Da Vinci, hospital terciário com 230 leitos que tem sido referência para o tratamento de casos de COVID-19 durante a pandemia na cidade de Fortaleza (CE). Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque. O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e registrado em <https://clinicaltrials.gov/> (NCT04470258). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e autorizaram o uso das imagens.

O protocolo do estudo e as análises estatísticas estão descritos no material suplementar.

RESULTADOS

Dez pacientes com diagnóstico de IRpA hipoxêmica por COVID-19 completaram o protocolo de estudo proposto (Figura 2).

As características demográficas, antropométricas e clínicas basais (ou seja, na admissão hospitalar) são mostradas na Tabela 1. Oito participantes eram homens, e a amostra era predominantemente idosa — mediana [IIQ] = 65 [42-75] anos. Quatro participantes apresentavam peso normal, e seis foram classificados com sobrepeso ($n = 3$) ou obesidade grau II ($n = 3$). A gravidade na admissão foi determinada pela pontuação obtida no SOFA e no APACHE II (medianas de 2 [2-2] e 9 [5-11], respectivamente; Tabela 1).

Sete dos participantes apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica (em 60%) e o diabetes mellitus (em 40%). Os sintomas iniciais mais comumente relatados foram tosse seca, dispneia e febre (Tabela 1).

A mediana do dia de início do uso do ELMOcpap foi o 12º [10º-13º] dia após o início dos sintomas. Metade dos pacientes apresentava comprometimento pulmonar de 75% na TC de tórax realizada até 24 h antes da primeira sessão de ELMOcpap (Figura S1).

Parâmetros da gasometria arterial e parâmetros cardiorrespiratórios

Durante a primeira hora de uma sessão de ELMOcpap, oito pacientes foram avaliados quanto a parâmetros da gasometria arterial e parâmetros cardiorrespiratórios. Os pacientes 7 e 8 não foram incluídos nesta análise, pois o dispositivo teve que ser retirado. O paciente 7 referiu sentir-se dispneico 40 min após o início da terapia, e o paciente 8 apresentou piora dos parâmetros cardiorrespiratórios, o que levou à retirada do dispositivo.

A Figura 3 mostra os efeitos agudos do uso do ELMOcpap nos parâmetros da gasometria arterial.

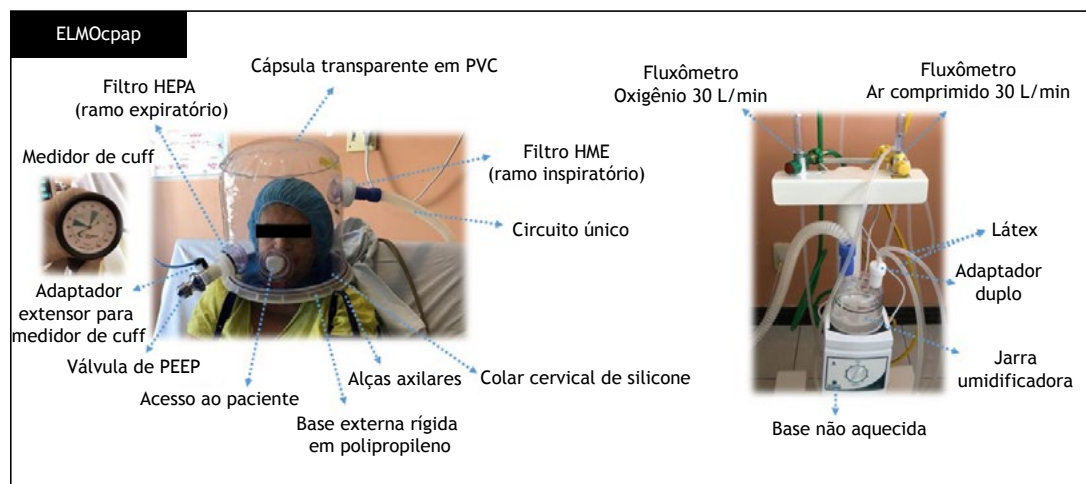


Figura 1. Imagens mostrando os componentes do sistema ELMOcpap. HEPA: *high-efficiency particulate air* ([filtro] de ar particulado de alta eficiência); e HME: *heat and moisture exchanger* ([filtro] trocador de calor e umidade).

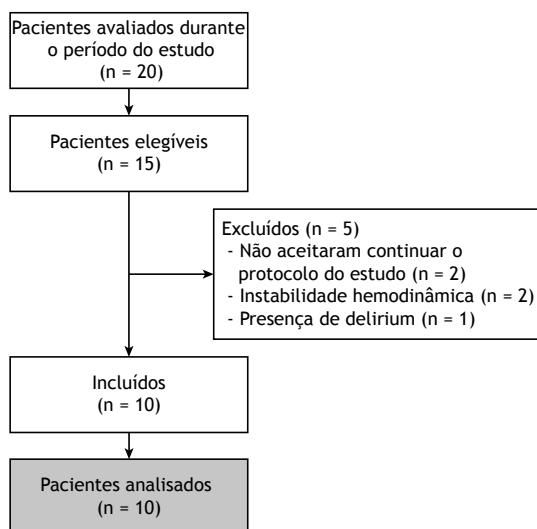


Figura 2. Fluxograma do processo de seleção de pacientes.

Houve uma melhora significativa, definida como um aumento em todos os parâmetros de oxigenação (PaO_2 , SaO_2 e $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ estimada) 30-60 min após o início da sessão de ELMOcpap. Essa melhora possibilitou a redução da mediana da FIO_2 estimada (0,77 [0,65-0,89] vs. 0,60 [0,49-0,61]; $p = 0,014$). Houve um incremento de 72 [50-136] unidades na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ estimada. Além disso, houve tendência de diminuição da alcalose respiratória, que se refletiu no pH do sangue arterial (7,49 [7,49-7,50] vs. 7,47 [7,47-7,49]; $p = 0,056$; Figura 3).

Quanto aos parâmetros cardiorrespiratórios antes e durante a sessão de ELMOcpap (30-60 min), houve melhoras significativas na mediana da relação $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ (126,0 [105,0-147,5] vs. 164,0 [157,0-204,0]; $p = 0,008$) e na pontuação de dispneia na escala de Borg (4,0 [1,5-6,5] vs. 2,0 [0,5-3,5]; $p = 0,054$), enquanto os outros parâmetros permaneceram estáveis: FC (89,0 [82,5-98,0] vs. 88,0 [76,0-97,5] bpm; $p = 0,233$); pressão arterial média (97,0 [86,0-108,0] vs. 93,0 [87,5-107,0] mmHg; $p = 0,641$); FR (28,5 [24,5-34,0] vs. 26,5 [23,5-32,5] ciclos/min; $p = 0,866$); *end-tidal carbon dioxide* (ETCO_2 , concentração de dióxido de carbono ao final da expiração; 33 [29-37] vs. 31 [26-36] mmHg; $p = 0,750$); e $\text{PaCO}_2 - \text{ETCO}_2$ (7 [3-8] vs. 9 [5-11] mmHg; $p = 0,175$). Deve-se ressaltar que nenhum dos pacientes apresentou reinalação de CO_2 , já que o CO_2 inspirado (iCO_2) permaneceu zero ao longo da sessão de ELMOcpap.

Os valores absolutos dos parâmetros cardiorrespiratórios antes da sessão de ELMOcpap (T0) e em 2 min (T2) e 20 min (T20) após o início da sessão são mostrados na Figura S2. Houve melhora da oxigenação (aumento da SpO_2 e da relação $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ e diminuição da FC [de 92 bpm para 87 bpm]; $p = 0,006$).

Utilização do ELMOcpap

Todos os pacientes realizaram sessões de ELMOcpap com as seguintes configurações iniciais: fluxo total = 60 L/min ($\text{O}_2 = 30$ L/min e AC = 30 L/min); CPAP = 8

cmH₂O; e FIO_2 estimada = 0,60. Ao final da primeira sessão, as configurações foram os seguintes: fluxo total = 56 L/min ($\text{O}_2 = 26$ L/min e AC = 30 L/min); CPAP = 10 cmH₂O; e FIO_2 estimada = 0,58.

A taxa de sucesso — aqui definido como desmame da suplementação de oxigênio por meio do ELMOcpap para suplementação por cânula nasal com fluxo ≤ 3 L/min ou retirada total do suporte de oxigênio — foi de 60%. Dos quatro pacientes que falharam, um não tolerou a terapia após 40 min do início da primeira sessão, e três foram submetidos à intubação orotraqueal em menos de 24 h após a primeira sessão. Desses, dois apresentaram *delirium* e recusaram a segunda sessão, e um não apresentou melhora da oxigenação durante a sessão (PaO_2 e SpO_2 diminuíram 8% e 12%, respectivamente, em comparação aos valores basais), com piora da dispneia, o que resultou em descontinuação após 20 min.

A mediana das sessões do ELMOcpap foi de 3,5 [1,0-11,0] para uma mediana de 2 [1-5] dias. A mediana da duração diária das sessões foi de 310 [60-1,230] min. Ao longo desse período, houve diminuição gradativa da suplementação de oxigênio até o desmame completo em sete dos dez pacientes. O índice de oxigenação respiratória — $\text{ROX} = (\text{SpO}_2/\text{FIO}_2)/\text{FR}$ — ao final da primeira sessão foi de 6,8 [5,2-8,1]; no entanto, esse índice ainda não foi validado para uso com o dispositivo.

A mediana da pontuação atribuída ao conforto proporcionado pela interface, medida ao final de cada sessão por meio de uma escala visual analógica, foi de 7,5 [5,0-8,8]. Essa pontuação sugere que o uso do ELMO foi classificado como moderadamente confortável ou muito confortável. Nenhum dos pacientes usou sedativos ou analgésicos continuamente durante o uso da interface.

Os efeitos adversos observados com o uso de ELMO estão descritos na Tabela 2, sendo todos considerados leves pelos pacientes. Deve-se ressaltar que não houve vazamento de ar durante as sessões.

Dos dez pacientes, três foram submetidos à intubação orotraqueal, sendo nenhuma dessas intubações recomendada durante as sessões de ELMOcpap. Desses, dois faleceram e um foi submetido a traqueostomia e decanulação e teve alta hospitalar em respiração espontânea após quase dois meses de internação. A mediana de tempo de internação hospitalar para os pacientes intubados foi de 24 [7-58] dias, e a mediana de dias em uso de VM e sem VM foi de 19 [4-22] e 5 [3-36], respectivamente. A mediana de tempo de internação hospitalar para os pacientes cuja terapia foi considerada bem-sucedida foi de 13 [13-14] dias. Oito pacientes receberam alta após 13 [7-19] dias de hospitalização. Nenhum dos membros da equipe de pesquisa ou da equipe do hospital contraiu COVID-19 durante o estudo, e todos fizeram uso rigoroso dos equipamentos de proteção individual.

DISCUSSÃO

O presente estudo de prova de conceito mostrou que o uso de um novo dispositivo do tipo capacete

Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais dos pacientes.

Características	Pacientes									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Idade, anos	76	70	71	77	42	75	37	54	60	39
Sexo	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M
Peso, kg	72	58	63	66	110	64	93	65	75	105,2
Altura, cm	154	158	164	156	170	159	182	163	174	172
IMC, kg/m²	30,2	23,2	23,4	27,1	38,0	25,7	28,0	24,9	24,7	35,6
Pontuação no SOFA no início do estudo	2	2	2	2	2	4	2	2	2	2
Pontuação no APACHE II no início do estudo	11	11	15	10	5	12	4	8	4	5
Histórico de tabagismo	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não
Comorbidades	Diabetes Obesidade	Hipertensão Diabetes	Hipertensão Diabetes	Hipertensão	Obesidade	Hipertensão	-	Hipertensão	Hipertensão Diabetes	-
Sintomas antes da admissão hospitalar	Tosse Dispneia Perda de apetite Adinamia	Tosse Dispneia Febre	Dispneia Febre	Tosse Febre Perda de apetite Cefaleia	Tosse Dispneia Febre Náusea Vômito	Tosse Dispneia Febre Odinofagia Coriza	Tosse Febre	Tosse Dispneia	Tosse Dispneia Febre Perda de apetite Mialgia	Febre Adinamia
Extensão do comprometimento pulmonar na TC	-	> 75%	> 75%	50-75%	> 75%	50-75%	-	50-75%	> 75%	> 75%
1ª gasometria arterial após a admissão hospitalar	pH PaO ₂ , mmHg PaCO ₂ , mmHg HCO ₃ , mEq/L BE, mEq/L SaO ₂ , % Lactato, mmol/L	7,50 68 33 28,5 2,5 95 2,0	7,50 68 41 28,5 8,8 95 1,3	7,52 75 35 28,5 2,8 96 1,5	7,51 167 37 28,5 6,2 100 1,1	7,48 91 34 28,5 1,8 98 1,8	7,46 60 41 29,2 4,9 92 1,3	7,52 89 34 27,8 2,0 98 2,0	7,49 74 41 28,5 7,2 96 2,0	7,49 79 39 29,7 5,9 97 1,4
Oxigenoterapia na admissão hospitalar	RV 8 L/min	CN 5 L/min	RV 8 L/min	RV 8 L/min	RV 10 L/min	RV 9 L/min	CN 4 L/min	RV 15 L/min	CN 6 L/min	RV 10 L/min
Achados laboratoriais na admissão hospitalar	Leucócitos/mm³ Linfócitos/mm³	8.351 1.338	19.340 1.355	14.630 586	10.730 537	13.610 681	10.870 1.088	14.950 1.346	7.931 795	12.900 1.419

Continua...

Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais dos pacientes. (Continuação...)

Características	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Nível de hemoglobina, g/dL	11,6	13,3	12,3	13,5	13,8	14,7	13,4	13,5	14,4	13,9
Hematócrito, %	36,6	40,9	36,8	41,4	41,2	41,5	39,0	39,3	45,5	41,9
Células da banda/mm ³	107	83	580	0	0	136	0	149	0	0
Células segmentadas/mm ³	9.809	6.513	16.825	13.313	9.764	12.249	9.130	12.857	6.582	10.707
Plaquetas/mm ³	211.500	168.200	187.000	283.000	237.800	128.500	287.500	301.900	232.500	190.000
PCR, mg/dL	27,2	3,8	20,4	7,9	11,4	3,4	14,3	5,4	4,5	5,35
Ureia, mg/dL	24	29	64	43	37	44	41	63	44	35
Creatinina, mg/dL	0,3	0,5	1,4	0,9	0,7	0,7	0,6	1,1	0,7	0,7
Dímero D, µg/mL	> 20	0,42	1,38	0,7	1,28	1,32	0,74	0,73	1	1,69
Fibrinogênio, mg/dL	221	-	687	-	-	-	-	-	-	-
AST, U/L	64	33	54	55	37	109	24	34	40	98
ALT, U/L	99	30	47	26	47	29	26	45	75	216
CPK, U/L	42	52	185	28	18	1.393	35	173	198	37
LDH, U/L	548	247	386	373	401	1.503	405	312	371	545
Ferritina, ng/mL	> 1.500	280	> 1.500	> 1.500	> 1.500	> 1.500	1.307	-	1.091	766
Número de dias de sintomas antes do uso do ELMOcpap	7	13	4	13	13	10	15	17	11	11

F: sexo feminino; M: sexo masculino; HCO₃: bicarbonato; BE: base excess (excesso de bases); RV: máscara reservatório sem reinalação; CN: cânula nasal; PCR: proteína C reativa (1-5 mg/dL: inflamação leve; 5-10 mg/dL: inflamação grave; > 10 mg/dL: provável infecção bacteriana); e CPK: creatine phosphokinase (creatinfosfoquinase).

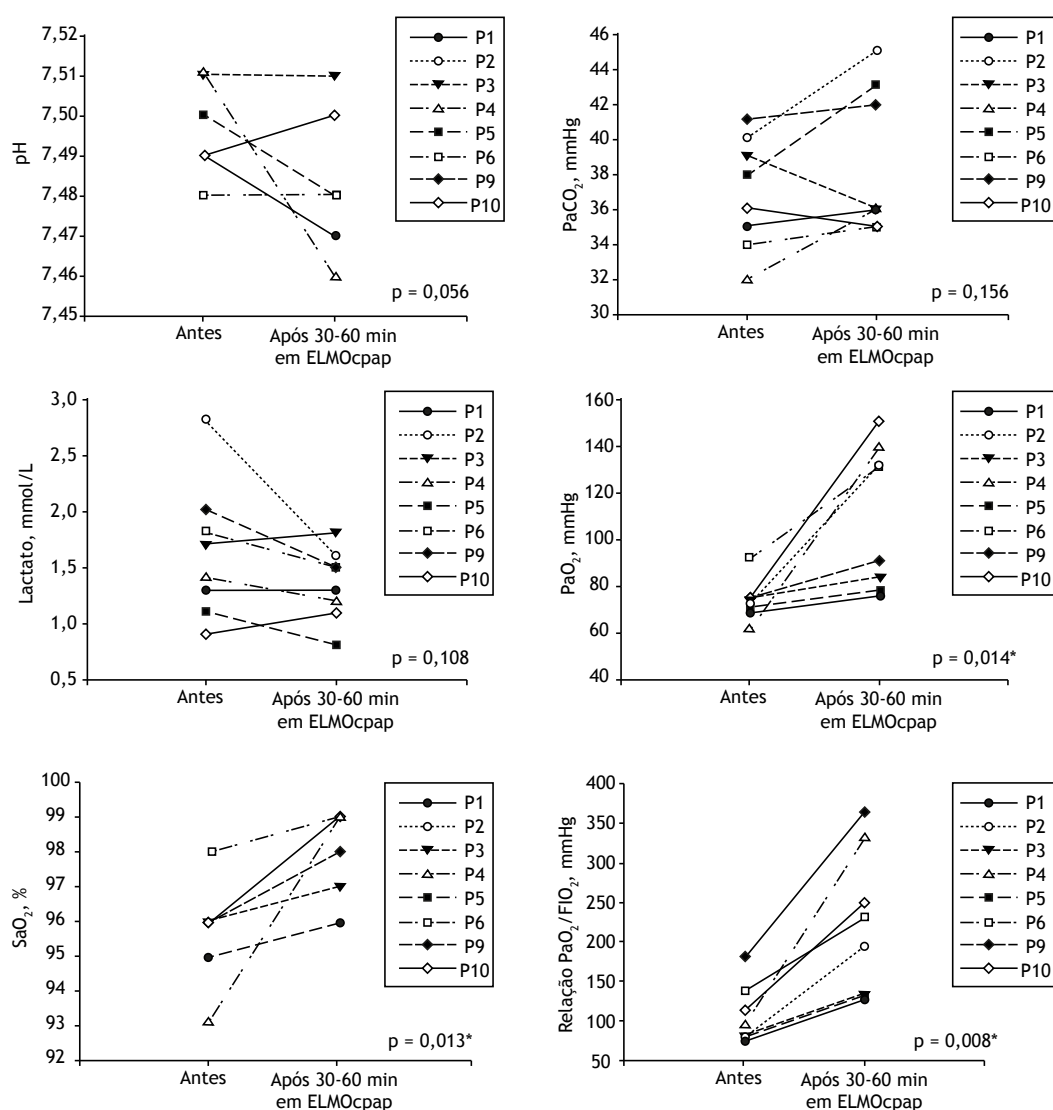


Figura 3. Parâmetros da gasometria arterial antes da primeira sessão de ELMOcpap e após 30-60 min de uso (CPAP = 10 cmH₂O e fluxo total de gás = 56-60 L/min) em pacientes individuais (P1-P6,P9,10). Houve melhoras significativas na PaO₂, SaO₂ e PaO₂/FIO₂ estimada após 30-60 min de uso. Essas melhoras possibilitaram a redução da mediana da FIO₂ estimada (de 0,77 [0,65-0,89] para 0,60 [0,49-0,61]; p = 0,014). *p < 0,05.

denominado ELMO foi capaz de oferecer CPAP por meio de fluxo contínuo de oxigênio e AC para pacientes com IRPa hipoxêmica por COVID-19 que necessitaram de suplementação de oxigênio fora da UTI. O uso do sistema ELMOcpap resultou em melhora da oxigenação, possibilitando a diminuição da FIO₂ sem causar reinalação de CO₂ ou hipercapnia. O dispositivo foi bem tolerado, e não foram observados efeitos adversos relevantes; seu uso foi viável fora da UTI por tempo prolongado e mostrou-se bem-sucedido em 60% dos pacientes.

A viabilidade, segurança e impacto clínico do suporte ventilatório não invasivo em pacientes com COVID-19 fora da UTI foram descritos em um estudo observacional multicêntrico prospectivo⁽¹³⁾ que analisou dados de 670 pacientes. No estudo, 330 pacientes receberam CPAP por meio de capacete ou máscara facial, com o capacete

sendo usado com CPAP média de 10,2 cmH₂O na maioria dos pacientes.⁽¹³⁾ Essa configuração é semelhante à usada no presente estudo. Os pesquisadores concluíram que o uso de VNI fora da UTI era viável quando realizado por equipe experiente e estava associado a resultados favoráveis, como menores taxas de intubação endotraqueal e mortalidade. Por outro lado, esse uso foi associado a risco de contaminação da equipe, que foi minimizado quando foi usada a interface do tipo capacete.⁽¹³⁾ Nenhum dos membros da nossa equipe de pesquisa foi infectado pelo SARS-CoV-2 durante o período do estudo enquanto os pacientes estavam em ELMOcpap.

Os pacientes consideraram o uso do sistema ELMOcpap moderadamente a muito confortável. Isso permitiu que um dos pacientes permanecesse em ELMOcpap por 15 horas ininterruptas sem efeitos

Tabela 2. Uso do ELMOcpap e desfechos dos pacientes.^a

Variáveis	Pacientes									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Número total de sessões	2	5	11	7	17	1	1	1	2	14
Nível de CPAP, cmH ₂ O	10 [10-12]	8 [8-10]	10 [8-10]	10 [10-10]	10 [8-10]	8 [8-8]	10 [8-10]	8 [8-8]	8 [8-8]	10 [10-10]
Tempo total de terapia, min	100	440	1,230	880	1,980	60	40	20	180	2,640
Índice ROX após 2 h da 1ª sessão	6,2	5,2	5,2	7,7	8,2	5,2	7,5	1,9	16,0	13,0
Pontuação de conforto na EVA	5	8	7	9	9	-	3	0	10	8
Principais efeitos adversos	-	Regurgitação	Boca seca	Irritação nos olhos	Desconforto cervical e axilar	-	-	-	Tosse	-
Número de dias de utilização	2	2	5	4	7	1	1	1	2	5
Desfecho do uso do ELMOcpap ^b	Falha	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Falha	Falha	Falha	Sucesso	Sucesso
Tempo total de internação hospitalar antes da 1ª sessão de ELMOcpap, dias	0	8	4	2	4	3	3	11	1	3
Tempo total de internação hospitalar, dias	7	14	13	13	19	24	7	58	5	13
Curso clínico avaliado antes da 1ª sessão de ELMOcpap	Piorando	Estável	Estável	Estável	Estável	Piorando	Melhorando	Piorando	Melhorando	Estável
Intubação orotraqueal após o uso do ELMOcpap	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
Desfecho	Óbito	Alta	Alta	Alta	Alta	Óbito	Alta	Alta	Alta	Alta

Índice ROX = (SpO₂/FIO₂)/FR; EVA: escala visual analógica para avaliação do conforto da interface (zero-muito desconfortável e 10-muito confortável). ^aValores expressos em n ou mediana [IIQ]. ^bSucesso: desmame da suplementação de oxigênio por meio do ELMOcpap para suplementação por cânula nasal com fluxo ≤ 3 L/min ou retirada total do suporte de oxigênio. Falha: piora dos parâmetros cardiorrespiratórios durante a sessão, ausência de melhora do padrão respiratório, ou rejeição do paciente.

adversos. Os principais efeitos adversos relatados na literatura são a desinsuflação do capacete e úlceras por pressão no pescoço.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo, nenhum paciente desenvolveu úlcera por pressão, mas alguns pacientes relataram algum desconforto na região cervical e nas axilas, que pode ser aliviado com ajustes de posicionamento do colar cervical de silicone e posicionamento simétrico das alças axilares com o uso de coxins subaxilares.

A análise dos efeitos agudos nas trocas gasosas e função cardiovascular antes e durante o uso do ELMOcpap revelou uma melhora significativa em todos os parâmetros de oxigenação. Achados semelhantes foram relatados por Coppadoro et al.,⁽¹⁴⁾ que constataram que a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ dobrou de 100 para 200 mmHg e que a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ permaneceu constantemente acima de 150 mmHg durante a primeira semana; isso foi associado a uma probabilidade de recuperação sem intubação de 91%.⁽¹⁴⁾ Observação semelhante foi feita na primeira hora de uso do ELMOcpap, com aumento significativo da relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de 88 para 212 mmHg. Esse efeito pode ser explicado pelo efeito da CPAP no recrutamento de alvéolos inchados e/ou colapsados, com melhora imediata da relação ventilação/perfusão.⁽⁸⁾ A pressão positiva pode favorecer uma distribuição mais uniforme da perfusão, desviando o fluxo sanguíneo de áreas pulmonares com *shunt* e edema para aquelas com alta relação ventilação/perfusão.⁽¹⁵⁾

Identificamos uma diminuição da alcalose respiratória, que pode ser resultado de uma combinação de efeitos da aplicação de CPAP que diminuiu o *drive* ventilatório: melhora da hipoxemia, aumento potencial da complacência pulmonar, redução do trabalho respiratório e maior conforto.^(16,17) Um estudo demonstrou que $\text{FR} < 24$ ciclos/min na CPAP com capacete por algumas horas estava associada a maior eficácia.⁽¹⁴⁾

Quanto à função cardiovascular, constatamos diminuição da FC na primeira hora de aplicação de CPAP sem alterações significativas da pressão arterial sistêmica. No entanto, constatou-se uma diminuição nos níveis de lactato sanguíneo em cinco dos oito pacientes. Esses achados indicam uma diminuição no consumo global de oxigênio e uma menor demanda por suprimento de oxigênio.^(18,19)

Nenhum dos pacientes do presente estudo apresentou reinalação de CO_2 . Em comparação com as máscaras faciais, os capacetes, por seu maior volume interno, podem facilitar a reinalação de CO_2 .⁽²⁰⁾ Um grupo de autores⁽¹²⁾ constatou que esse fenômeno está associado a dois fatores: a quantidade de CO_2 produzida pelo paciente e a quantidade de gás que passa pelo capacete. Os pesquisadores não recomendaram o uso de capacete para aplicação de CPAP com ventilador mecânico, pois os ventiladores fornecem CPAP com fluxo de gás igual à ventilação minuto em indivíduos saudáveis; na ausência de vazamento, não há fluxo de gás fresco adicional para liberar o CO_2 durante a expiração, o qual fica, portanto, retido dentro do capacete.⁽¹²⁾ Assim, o fornecimento de fluxo contínuo elimina esse problema, como pudemos ver no presente estudo. De fato,

durante o desenvolvimento do ELMO, demonstramos, por meio da capnografia, o grau de reinalação de CO_2 com diferentes fluxos de mistura de gases (30, 40, 50 e 60 L/min). Fluxos ≥ 40 L/min resultaram em reinalação de CO_2 nula ou insignificante,⁽¹¹⁾ o que está de acordo com investigações anteriores.^(7,21)

A taxa de sucesso descrita neste estudo é semelhante à relatada em um recente estudo de coorte observacional retrospectivo⁽¹⁴⁾ envolvendo 306 pacientes o qual mostrou que o tratamento com CPAP de 10 cmH_2O com capacete foi bem-sucedido em 69% dos casos, sendo seu uso viável por vários dias fora da UTI. Nossa taxa ligeiramente inferior pode ser explicada pela gravidade da hipoxemia em nossos pacientes. No estudo supracitado,⁽¹⁴⁾ os pacientes tinham mediana inicial da relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de 103 [79-176] mmHg recebendo oxigenoterapia padrão, enquanto nossos pacientes apresentaram mediana inicial da relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de 88,0 [80,5-126,0] mmHg. Outro estudo⁽⁹⁾ constatou que a CPAP com capacete falhou em até 44% dos pacientes com IRpA hipoxêmica moderada a grave causada por pneumonia por COVID-19. Os autores relataram que 55,4% dos pacientes com mediana da relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 136$ mmHg evitaram a intubação e foram então desmamados com sucesso da CPAP para a oxigenoterapia.⁽⁹⁾

O presente estudo apresenta algumas limitações, como a ausência de um grupo controle e o pequeno tamanho da amostra. A interface foi desenvolvida para fornecer CPAP com fluxo contínuo de gases durante o pico da pandemia de COVID-19, quando os recursos eram limitados e a aplicação de CPAP com ventiladores de UTI ainda não havia sido estudada. No entanto, esta investigação pioneira realizada no Brasil embasou a aprovação formal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para a fabricação e comercialização da interface ELMO no país.

As implicações clínicas são muitas: primeiro, o ELMO é relativamente simples de configurar e aplicar; segundo, pode ser particularmente útil como alternativa interessante para o tratamento da IRpA hipoxêmica em situações como a pandemia de COVID-19, que sobrecarregou os sistemas de saúde em todo o mundo e aumentou a demanda por leitos de UTI e ventiladores; terceiro, permite períodos mais longos de aplicação de CPAP sem causar efeitos adversos comumente observados com o uso de máscaras faciais convencionais, sendo a tolerância uma limitação bem conhecida na VNI⁽²²⁾; quarto, o sistema CPAP com alto fluxo contínuo foi eficiente na prevenção de reinalação de CO_2 , um efeito que pode atenuar os incrementos na demanda ventilatória e no *drive* respiratório, questões importantes para pacientes com risco de lesão pulmonar autoinfligida e progressão de SDRA⁽²³⁾; quinto, o material utilizado na fabricação do ELMO permite que ele seja reprocessado até cinco vezes, reduzindo custos hospitalares, e o colar de silicone permite uma boa vedação,⁽¹¹⁾ evitando vazamentos de ar, disseminação de aerossóis contagiosos pelo paciente e disseminação de doenças entre os profissionais de saúde.

Os resultados deste estudo fundamentam e apoiam o desenvolvimento de pesquisas adicionais para avaliar o uso do ELMO em pacientes com IRpA hipoxêmica causada por COVID-19 e outras condições semelhantes, como pneumonia, SDRA e edema pulmonar cardiogênico agudo, e para determinar seu impacto em desfechos relevantes, como taxas de intubação, mortalidade, tempo de internação hospitalar e taxas de sobrevida. Em um ensaio clínico multicêntrico randomizado⁽²⁴⁾ envolvendo 109 pacientes com COVID-19, o uso de VNI com capacete (PEEP = 10-12 cmH₂O e pressão de suporte = 10-12 cmH₂O) por pelo menos 48 h, eventualmente seguido por *high-flow nasal oxygen* (HFNO, terapia nasal de alto fluxo), foi comparado com o uso de HFNO isoladamente. A taxa de intubação endotraqueal foi significativamente menor no grupo capacete (30%) do que no grupo HFNO (51%); no entanto, não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade ou na mediana de dias sem suporte respiratório em 28 dias (desfecho primário).⁽²⁴⁾ Ensaios clínicos são certamente necessários para acessar e comparar diferentes interfaces do tipo capacete; por exemplo, aquelas que usam CPAP com fluxo contínuo, como o ELMOcpap, em comparação com aquelas especialmente adaptadas para VNI com pressão de suporte e adaptadas para ventilador de UTI. Além disso, é importante identificar as características dos pacientes associadas à melhora da resposta fisiológica e clínica a esse tipo de terapia respiratória.⁽²⁵⁾

Em conclusão, com base nos resultados obtidos, acredita-se que o uso do dispositivo do tipo capacete denominado ELMO seja viável e eficaz no fornecimento de CPAP de alto fluxo a pacientes com IRpA hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI. Não foi encontrado nenhum efeito adverso importante, e os pacientes consideraram seu uso confortável. A aplicação de CPAP com o sistema ELMOcpap melhorou significativamente a oxigenação, contribuindo para a redução da FIO₂ e eliminando a reinalação de CO₂. A taxa global de sucesso foi de 60% neste estudo piloto, e novos ensaios clínicos devem ser realizados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à equipe multiprofissional do Hospital Estadual Leonardo Da Vinci o apoio na coleta de dados: Ana Paula Porto, André Castro Júnior, Cristiano Sousa, Erika Timbó, Francisco Pitombeira, Germana Magalhães, Gleyson Nunes, Mary Bezerra, Suzy Montenegro Pontes e Wedla Santos. Os autores também agradecem a Antônio Brazil Júnior a análise estatística. Agradecemos ao Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho (Secretário da Saúde do Estado do Ceará) o apoio no desenvolvimento da pesquisa. Agradecemos à FORÇA-TAREFA ELMO o apoio no desenvolvimento do ELMO: Ataliba Holanda Neto (engenheiro consultor do Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI), Carlos Eduardo Bastos de Salles (diretor engenheiro da Esmaltec S/A), Fábio Cisne Ribeiro (engenheiro pesquisador da Universidade Federal do Ceará), Francisco Clébio Silva (designer sênior da Esmaltec S/A), Herbert Lima Santos da Rocha (professor e coordenador do Laboratório de Pesquisa e Inovação em Cidades da Universidade de Fortaleza), Jarbas Aryel Nunes da Silveira (professor da Universidade Federal do Ceará), João Batista Furlan Duarte (professor pesquisador da Universidade de Fortaleza), Paulo André de Castro Holanda (diretor regional do SENAI), Rendex Ribeiro (gerente de engenharia da Esmaltec S/A) e Tarcísio Bastos (gerente de inovação e tecnologia do SENAI).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BST, GCG, JAL e MAH: desenho do estudo e redação do manuscrito. DGAM, JBS, VF, LSJ e a FORÇA-TAREFA ELMO: desenvolvimento do dispositivo ELMO. BST, GCG, JAL, MSQF e DLNL: coleta dos dados. BST, GCG e JAL: responsabilidade pela integridade dos dados. BST, EDBP e MAH: análise dos dados. Todos os autores revisaram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in JAMA. 2020 May 26;323(20):2098]. JAMA. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- 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)
- Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(21):2049-2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>
- Coronavírus Brasil [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2021 Mar 27]. Painel Coronavírus. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
- Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. Pulmonology. 2020;26(4):213-220. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.013>
- Amirfarzan H, Cereda M, Gaulton TG, Leissner KB, Cortegiani A, Schumann R, et al. Use of Helmet CPAP in COVID-19 - A practical review. Pulmonology. 2021;27(5):413-422. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.01.008>
- Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, Saad M, Chiumello DA, Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. J Clin Med. 2020;9(4):1191. <https://doi.org/10.3390/jcm9041191>
- Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. Chest. 2010;138(1):114-120. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2290>
- Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. Eur Respir J. 2020;56(4):2001935. <https://doi.org/10.1183/13993009.2001935>

- doi.org/10.1183/13993003.01935-2020
10. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2435-2441. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6338>
 11. 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>
 12. Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure delivered with a "helmet": effects on carbon dioxide rebreathing. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2090-2096. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000142577.63316.CO>
 13. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2002130. <https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2020>
 14. Coppadoro A, Benini A, Fruscio R, Verga L, Mazzola P, Bellelli G, et al. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Crit Care*. 2021;25(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03502-y>
 15. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):752-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30279-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30279-4)
 16. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Position Paper for the State of the Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19 - German Respiratory Society [Article in German]. *Pneumologie*. 2020;74(6):337-357. <https://doi.org/10.1159/000509104>
 17. Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, et al. (2018) High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(10):1285-1296. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1244OC>
 18. Pengo MF, Bonafini S, Fava C, Steier J. Cardiorespiratory interaction with continuous positive airway pressure. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 1):S57-S70. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.39>
 19. Lima Eda S, Cruz CG, Santos FC, Gomes-Neto M, Bittencourt HS, Reis FJ, et al. Effect of ventilatory support on functional capacity in patients with heart failure: a pilot study. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):227-232
 20. Mauri T, Spinelli E, Mariani M, Guzzardella A, Del Prete C, Carlesso E, et al. Nasal High Flow Delivered within the Helmet: A New Noninvasive Respiratory Support. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):115-117. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1124LE>
 21. Patroniti N, Foti G, Manfio A, Coppo A, Bellani G, Pesenti A. Head helmet versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure: a physiological study. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1680-1687. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1931-8>
 22. Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-173. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200010>
 23. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(1):59-65. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000691>
 24. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1731-1743. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>
 25. Munshi L, Hall JB. Respiratory Support During the COVID-19 Pandemic: Is It Time to Consider Using a Helmet?. *JAMA*. 2021;325(17):1723-1725. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4975>



Evidências da associação entre adesão ao tratamento e mortalidade em pacientes com DPOC acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença no Brasil

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira^{1,2,3}, Charleston Ribeiro Pinto^{1,2,4,5},
Antônio Carlos Moreira Lemos², Lindemberg Assunção-Costa⁵,
Gisélia Santana Souza⁵, Eduardo Martins Netto^{1,6}

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
2. Departamento de Pneumologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
3. Diretoria de Assistência Farmacêutica, Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Departamento de Ciências e Tecnologias, Faculdade de Farmácia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié (BA) Brasil.
5. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
6. Laboratório de Pesquisa de Doenças Infecciosas, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 22 março 2021.

Aprovado: 28 setembro 2021.

Trabalho realizado no Serviço de Assistência Farmacêutica, Ambulatório de Pneumologia, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é evitável e tratável, caracterizada pela limitação persistente ao fluxo aéreo.⁽¹⁾ Atualmente, é a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo, o que resulta em um significativo e crescente ônus econômico e social.⁽¹⁾ No Brasil, apenas três doenças apresentam uma taxa de mortalidade mais alta. Além disso, a DPOC foi a principal causa de mortalidade por doença respiratória em 2017.⁽²⁾

A adesão ao tratamento é considerada um dos fatores mais importantes no gerenciamento da doença, e a sua falha é considerada uma das principais causas de resposta inadequada ao tratamento.⁽¹⁾ A adesão insatisfatória pode levar a desfechos desfavoráveis da doença, incluindo hospitalização e pior qualidade de vida. Koehorst-Ter e

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre adesão ao tratamento e mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tratados no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Este é um estudo de coorte de pacientes com DPOC moderada a grave acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença (PGD) baseado no cuidado farmacêutico. Todos os indivíduos que foram a óbito um ano após o início da coorte foram pareados por idade com aqueles que permaneceram vivos ao final do período da coorte. A adesão ao tratamento foi medida através dos registros de dispensação de medicamentos. Os pacientes que receberam pelo menos 90% das doses prescritas foram considerados aderentes ao tratamento. **Resultados:** Dos 333 pacientes (52,8%, idade ≥ 65 anos: 67,9% do sexo masculino), 67,3% aderiram ao tratamento (taxa de adesão = 87,2%). A mortalidade foi associada à não adesão ($p = 0,04$), presença de sintomas ($mMRC \geq 2$) e uso de tratamento para DPOC. Os óbitos foram associados à não adesão, presença de sintomas e hospitalização prévia. Após ajuste, pacientes não aderentes ao tratamento foram quase duas vezes mais propensos a ir a óbito em comparação àqueles aderentes (hazard ratio = 1,86; IC95%, 1,16-2,98), $p = 0,01$). **Conclusão:** A não adesão ao tratamento foi associada à maior mortalidade entre pacientes com DPOC de moderada a grave tratados no SUS. Estratégias de monitoramento e otimização da adesão devem ser fomentadas a fim de reduzir a mortalidade relacionada à DPOC.

Descritores: DPOC; Adesão ao tratamento; Mortalidade; Assistência farmacêutica.

col.,⁽³⁾ a partir de dados do estudo COMIC, encontraram que a baixa adesão aos corticosteroides inalatórios (CI) e tiotrópio foi associada a um maior risco de mortalidade em indivíduos com DPOC.⁽⁴⁾

Taxas de adesão ao tratamento em DPOC entre 16,0% e 67,0% têm sido relatadas em pesquisas de vida real.⁽⁵⁻⁹⁾ Os fatores associados à adesão mais comumente reportados nessas pesquisas incluem: escolaridade, função pulmonar, gravidade da doença e a presença de sintomas. Contudo poucos trabalhos exploraram a associação entre adesão ao tratamento em pacientes com DPOC e mortalidade.

A despeito da existência de uma política de acesso gratuito a medicamentos para tratamento da DPOC no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS),⁽¹⁰⁾ estudos recentes demonstraram uma alta frequência de subtratamento.^(11,12)

Endereço para correspondência:

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira. Ambulatório de Pneumologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Rua Augusto Vianna, s/n, Canela, CEP 40140-80, Salvador, BA, Brasil.
Tel.: 55 71 99154-8854. E-mail: aramistupina@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Ademais, há dados limitados sobre adesão e seus fatores de risco. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre adesão ao tratamento e mortalidade entre pacientes com DPOC acompanhados em um programa público de gerenciamento de doença do SUS.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte, realizado com pacientes previamente diagnosticados com DPOC referenciados da Rede de Atenção à Saúde para o ambulatório de referência do Programa Gerenciamento de Doença (PGD) baseado no Cuidado Farmacêutico, localizado no Hospital Especializado Octávio Mangabeira, em Salvador, nordeste do Brasil. O objetivo do programa é melhorar o manejo clínico e a capacidade de tomada de decisão para as doenças respiratórias (DPOC, asma, tuberculose, infecção respiratória aguda e câncer de pulmão), no âmbito do sistema público de saúde do estado da Bahia. As atividades do programa incluem assistência médica e farmacêutica com dispensação gratuita e contínua de medicamentos.

Pacientes

A pesquisa selecionou indivíduos com DPOC admitidos no PGD entre junho de 2011 e janeiro de 2012, com 40 anos de idade ou mais, com gravidade de doença GOLD II (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (moderada), GOLD III (grave) ou GOLD IV (muito grave),⁽¹³⁾ relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) pós-broncodilatador $< 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ do previsto medido por espirometria. Indivíduos que (i) apresentavam asma, (ii) se recusaram a participar do estudo ou (iii) não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram excluídos da coorte.

Os indivíduos que satisfizeram os critérios de elegibilidade foram incluídos na coorte e tiveram seu tratamento monitorado por ao menos 12 meses. Os participantes que concluíram ao menos um ano no programa e morreram antes de 31 de janeiro de 2019 (data final do seguimento da coorte) foram pareados por idade àqueles que sobreviveram até a data final do seguimento. Cada óbito foi pareado a até três controles sobreviventes. A mortalidade foi analisada através do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde. Os óbitos relacionados à DPOC foram definidos de acordo com os códigos J40-J44 da 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽¹⁴⁾

Procedimentos

Os detalhes acerca dos procedimentos de arrolamento e seguimento dos participantes da coorte foram descritos em um estudo anterior.⁽¹¹⁾ Em síntese, os pacientes foram admitidos no programa e entrevistados por dois farmacêuticos e um pneumologista treinados que utilizaram questionários padronizados para coletar os

dados do estudo. Por meio desses questionários, os investigadores registraram o sexo, a idade e a cor da pele autorreferida; anos de escolaridade e renda familiar *per capita* em salários mínimos no momento do estudo; situação do tabagismo, carga tabágica; tempo de duração da DPOC em anos; número de comorbidades, resultados da espirometria (VEF_1 pré e pós-broncodilatador), visitas a serviços de emergência/hospitalizações devido à DPOC nos últimos 12 meses e uso de algum medicamento para o tratamento da DPOC nos últimos sete dias.

O nível basal de dispneia foi medido pela escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC). Os participantes que obtiveram um escore de dois (2) ou mais foram classificados como sintomáticos. A classificação espirométrica de gravidade da DPOC seguiu os critérios GOLD 2011,⁽¹³⁾ de acordo com os quais, $50 \leq VEF_1 < 80\%$ foi considerada como DPOC moderada (GOLD II); $30 \leq VEF_1 < 50\%$, como grave (GOLD III); e $VEF_1 < 30\%$, como muito grave (GOLD IV). Os pacientes foram classificados de acordo com as recomendações da GOLD 2011 em ABCD.⁽¹³⁾ A espirometria (modelo Koko Pneumotach; PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA) foi realizada de acordo com as recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society.⁽¹⁵⁾ As variáveis espirométricas foram expressas em porcentagem do previsto, com base nos valores de referência da população brasileira.⁽¹⁶⁾

Os medicamentos indicados como resposta à pergunta sobre o "uso de algum medicamento para tratamento da DPOC" foram categorizados como: broncodilatadores de curta duração [Antagonistas Muscarínicos de Curta Duração (SAMA), Beta2-Agonistas de Curta Duração (SABA) e suas combinações]; broncodilatadores de longa duração [Antagonistas Muscarínicos de Longa Duração (LAMA) e Beta2-Agonistas de Longa Duração (LABA), isolados ou em combinação com CIs]; CIs; e metilxantinas.

No momento do atendimento, os farmacêuticos dispensavam os medicamentos e orientavam os participantes quanto à adesão, efetividade e segurança do tratamento, conforme prescrição médica, e manejo correto dos dispositivos inalatórios. A dispensação ocorria mensalmente, quando eram registradas as datas de comparecimento dos pacientes e a quantidade de medicamentos dispensados.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (n.º de protocolo CAAE: 17268313.8.0000.5030). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base no número total de pacientes com DPOC moderada a grave no estado da Bahia, que corresponde a 45.900 pacientes, segundo os dados do estudo PLATINO⁽¹⁷⁾, e considerados

os seguintes aspectos: margem de erro relativa de 5%; intervalo de confiança de 95%; prevalência de adesão estimada de 80%, considerando a gravidade da doença e o fornecimento gratuito de medicamentos a todos os pacientes tratados pelo PGD; 20% de perda no seguimento. A partir desse raciocínio, uma amostra mínima de 294 indivíduos deveria ser acompanhada no estudo de coorte para que a amostra fosse representativa dessa população.

Análise estatística

A taxa de adesão foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $(ND \div NT) \times 100$, em que ND = número real de doses dispensadas e NT = número de doses que deveriam ter sido dispensadas durante o período. Indivíduos que receberam pelo menos 90% das doses prescritas durante os 12 meses, a contar da admissão no programa, foram considerados como aderentes ao tratamento. O motivo de ter sido considerada essa taxa de 90%, que é superior às descritas em literatura (80%)^(5,7,18,19), deve-se ao fato de a amostra da coorte apresentar maior gravidade da doença e ter acesso gratuito aos medicamentos para DPOC fornecidos pelo PGD.^(5,7,18,19)

O pacote estatístico da IBM SPSS (Statistical Product and Service Solutions – IBM Corporation, Armonk, NY,

EUA) versão 18.0 foi utilizado para análise dos dados. Para a descrição dos dados foi calculada a frequência das variáveis categóricas e nominais; média e desvio-padrão para as variáveis contínuas, ou mediana e intervalo interquartil, quando as variáveis não apresentaram distribuição normal. O teste qui-quadrado foi empregado para verificar possíveis associações entre variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, o teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney foram aplicados para investigar a associação entre variáveis independentes e a adesão ao tratamento. Variáveis com $p \leq 0,10$ foram incluídas em um modelo de regressão de Cox ajustado para avaliar a sua influência sobre a mortalidade. No modelo de regressão de Cox, a variável tempo de duração da DPOC foi transformada em uma escala logarítmica ($t\text{-DPOC}_g$) para se obter uma distribuição aproximadamente normal. O hazard ratio (HR, razão de risco) foi calculado com intervalos de confiança (IC) de 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Um total de 441 pacientes foram convidados a participar do estudo. Destes, 333 foram incluídos na coorte para avaliar a adesão ao tratamento e 257 na análise pareada (Figura 1).

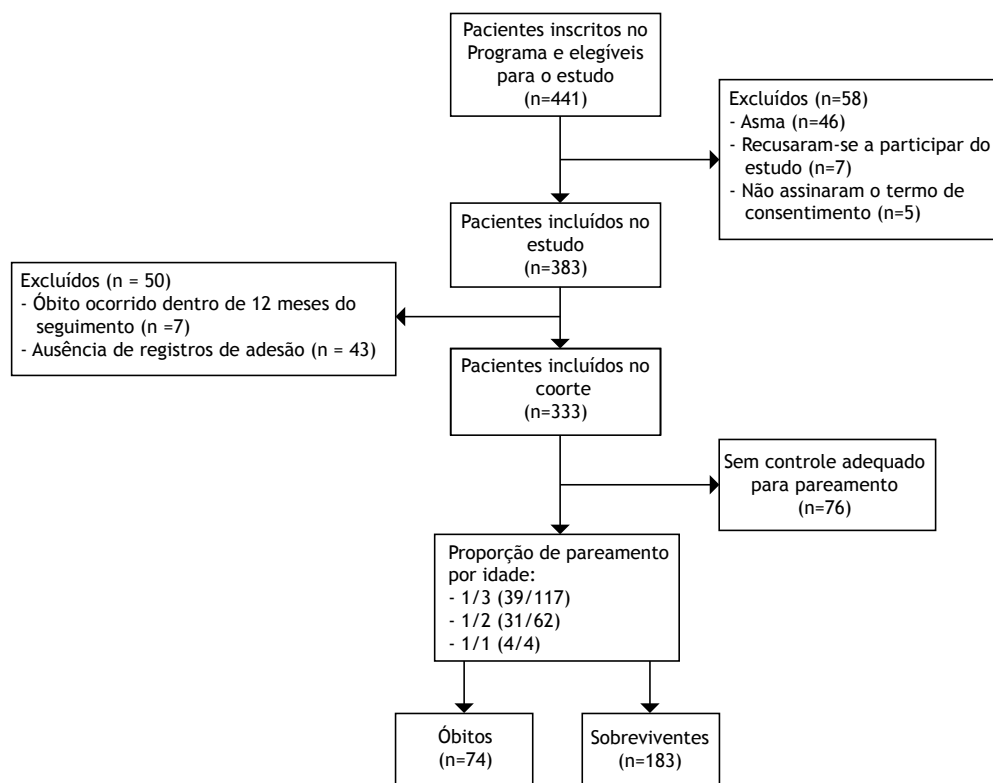


Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo.

Na coorte, a maioria dos participantes era do sexo masculino (67,9%), idosos (52,8%, ≥ 65 anos) e com renda familiar igual ou inferior a um salário mínimo (81,7%). Cerca de metade dos indivíduos (44,7%) pertencia ao grupo GOLD D. As características gerais dos pacientes de acordo com os grupos não aderente e aderente ao tratamento são apresentadas na Tabela 1.

A taxa de adesão ao tratamento foi de 87,2%. No total, 224 (67,3%) pacientes da coorte aderiram ao tratamento. A adesão foi associada ao grau de dispneia mMRC ($p = 0,02$) e ao uso prévio de algum medicamento para tratamento da DPOC ($p = 0,03$).

Os pacientes aderentes ao tratamento morreram menos que os não aderentes (20,1% *versus* 29,4%, $p = 0,04$). A idade no início da coorte foi fortemente associada à mortalidade (média de idade: grupo óbito: 70,3 ($\pm 11,7$) anos; grupo sobreviventes: 64,6 ($\pm 11,2$) anos, $p < 0,0001$). Diante deste resultado, a

fim de reduzir o efeito da idade sobre a mortalidade, realizou-se o pareamento por idade. Os indivíduos mais sintomáticos (mMRC ≥ 2) ($p = 0,03$) e que foram hospitalizados ($p = 0,02$) foram a óbito em maior proporção após um ano de seguimento no estudo (Tabela 2). Os participantes que apresentavam a doença há mais tempo ($p = 0,01$) permaneceram vivos até o final do período de seguimento.

Após o ajuste, a probabilidade de ir a óbito no final do seguimento da coorte foi quase duas vezes maior para os indivíduos que não aderiram ao tratamento nos primeiros 12 meses (HR ajustado 1,86; IC 1,16-2,98, $p = 0,01$) (Tabela 3). Depois do primeiro ano de seguimento, o tempo médio de sobrevida, em anos, foi maior entre os pacientes que aderiram ao tratamento (7,0 *versus* 6,4 anos, $p = 0,02$). A Figura 2 mostra as curvas de sobrevida comparando a mortalidade entre os grupos de aderentes e não aderentes ao tratamento.

Tabela 1. Comparação das características gerais de pacientes aderentes ($\geq 90\%$) e não aderentes ($< 90\%$) ao tratamento no coorte ($n = 333$).

Característica	Não aderentes ($n = 109$)	Aderentes ($n = 224$)	Valor p^*
Masculino	67 (61.5%)	159 (71.0%)	0.05
Idade ≥ 65 anos	60 (55.0%)	116 (53.8%)	0.33
Idade no início da coorte ^a	66.2 (11.1)	65.8 (11.8)	0.76
Menos de nove anos de escolaridade	92 (84.4%)	180 (80.4%)	0.23
Renda familiar <i>per capita</i> $\leq$ a um SMN	88 (80.7%)	184 (82.1%)	0.43
Carga tabágica em maços-ano ^b	30.0 (15.0-54.0)	30.0 (15.0-50.5)	0.90
Situação do tabagismo			
Nunca fumou	91 (83.5%)	199 (88.8%)	0.06
Ex-fumante	14 (12.8%)	11 (4.9%)	
Fumante	2 (1.8%)	9 (4.0%)	
Duração da DPOC em anos ^b	6.0 (3.0-14.0)	7.0 (3.0-10.0)	0.76
Cinco ou mais comorbidades	5 (4.6%)	17 (7.6%)	0.22
VEF1 pré-broncodilatador (% do previsto) ^a	39.21 (± 14.47)	36.56 (± 12.90)	0.14
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto) ^a	42.41 (± 15.66)	39.46 (± 13.42)	0.15
Grau de dispneia mMRC ≥ 2	79 (72.5%)	186 (83%)	0.02
Mortalidade	32 (29.4%)	45 (20.1%)	0.04
Gravidade espirométrica			0.21
Moderada	34 (31.2%)	51 (22.8%)	
Grave	46 (42.2%)	113 (50.4%)	
Muito grave	29 (26.6%)	60 (26.8%)	
Grupo GOLD			
A	9 (8.3%)	10 (4.5%)	0.16
B	8 (7.3%)	19 (8.5%)	
C	21 (19.3%)	28 (12.5%)	
D	71 (65.1%)	167 (74.6%)	
Visita a serviço de emergência	60 (55.0%)	116 (51.8%)	0.36
Hospitalização	25 (22.9%)	56 (25%)	0.39
Uso de algum medicamento prévio para tratar DPOC	71 (65.1%)	170 (75.9%)	0.03

Abreviações - DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; SMN: Salário Mínimo Nacional. Análise estatística: teste qui-quadrado. ^aTeste t de Student: média (desvio padrão); ^bTeste de Mann-Whitney: mediana (intervalo interquartil); *Um valor $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

Tabela 2. Características demográficas, socioeconômicas e clínicas de indivíduos que foram a óbito e sobreviveram até 31 de janeiro de 2019.

Característica	Óbitos (n = 74)	Sobreviventes (n = 183)	Valor p^*
Masculino	51 (68.9%)	123 (67.2%)	0.46
Idade ≥ 65 anos	53 (71.6%)	117 (63.9%)	0.15
Idade no início da coorte ^a	69.4 (11.0)	67.4 (11.2)	0.19
Menos de nove anos de escolaridade	66 (89.2%)	146 (79.8%)	0.05
Renda familiar <i>per capita</i> $\leq$ a um SMN	61 (82.4%)	148 (80.9%)	0.46
Carga tabágica em maços/ano ^b	27.8 (9.5-59.3)	30 (15.00-51.5)	0.73
Situação do tabagismo			
Nunca fumou	4 (5.4%)	6 (3.2%)	0.73
Ex-fumante	63 (85.1%)	162 (88.5%)	
Fumante	7 (9.5%)	14 (7.6%)	
Duração da DPOC em anos ^b	5.0 (2.0-10.0)	8.0 (3.0-14.0)	0.01
Cinco ou mais comorbidades	5 (6.8%)	12 (6.6%)	0.57
VEF1 pré-broncodilatador (% do previsto) ^a	35.6 ($\pm$ 14.9)	38.2 ($\pm$ 13.1)	0.18
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto) ^a	38.0 (15.1)	41.1 ($\pm$ 13.8)	0.11
Grau de dispneia mMRC ≥ 2	65 (87.8%)	141 (77.0%)	0.03
Adesão ao tratamento	43 (58.1%)	127 (69.4%)	0.06
Gravidade espirométrica			0.31
Moderado	17 (23.0%)	51 (27.9%)	
Grave	31 (41.9%)	85 (46.4%)	
Muito grave	26 (35.1%)	47 (25.7%)	
Grupo GOLD			
A	2 (2.7%)	12 (6.6%)	0.24
B	6 (8.1%)	16 (8.7%)	
C	7 (9.5%)	30 (16.4%)	
D	59 (79.7%)	125 (68.3%)	
Visita a serviço de emergência	45 (60.8%)	92 (50.3%)	0.08
Hospitalização	27 (36.5%)	42 (23.0%)	0.02
Uso de algum medicamento prévio para tratar DPOC	51 (68.9%)	130 (71.0%)	0.42

Abreviações - DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC: modified Medical Research Council; SMN: Salário Mínimo Nacional. Análise estatística: Teste qui-quadrado. ^aTeste t de Student: média ($\pm$ desvio padrão); ^bTeste de Mann-Whitney: mediana (Q1-Q3); *Um valor $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

A taxa de adesão ao tratamento da coorte (87,2%) foi mais alta que as observadas em estudos de vida real anteriores, nos quais os valores variaram entre 16,0% e 67,0%.^(3,5,6,20,21) Esses resultados podem estar relacionados ao fato de a amostra ter sido composta principalmente de pacientes graves e sintomáticos e que participaram de um PGD baseado em cuidado farmacêutico, cujas intervenções envolveram o monitoramento e a otimização da adesão ao tratamento. Evidências recentes demonstraram os benefícios da prática do cuidado farmacêutico sobre desfechos significativos em DPOC, incluindo a melhoria da adesão ao tratamento.⁽²²⁻²⁹⁾

Geralmente, taxas de adesão próximas a 80% são observadas em ensaios clínicos,⁽¹⁹⁾ nos quais as condições de estudo são mais controladas em comparação a estudos de vida real. Frequência maior de sintomas

(mMRC ≥ 2) e gravidade maior da doença podem estar associadas à adesão ao tratamento inalatório.⁽³⁰⁻³³⁾

Este estudo observou associação entre adesão e mMRC ≥ 2 ($p = 0,02$), assim como Boland e col., em um ensaio clínico randomizado de dois anos,⁽¹⁹⁾ demonstrando que pacientes mais sintomáticos aderiam mais ao tratamento que os menos sintomáticos durante o segundo ano de ensaio. Este achado fortalece a hipótese de que indivíduos mais sintomáticos sentem mais necessidade de utilizar medicamentos e, com isso, são mais propensos a aderir ao tratamento.

Os dados revelaram associação entre adesão e uso prévio de algum medicamento para tratamento da DPOC (75,9%, $p = 0,03$), demonstrando que os pacientes que vinham em uso de terapia inalatória, ainda que subtratados,⁽¹¹⁾ tinham maior probabilidade de manter a terapia após admissão no PGD. Os resultados das análises estão de acordo com achados de outras coortes que confirmam a adesão prévia como um

Tabela 3. Análise multivariada ajustada pela regressão de Cox das variáveis predictoras de mortalidade.

Variável	Valor de p*	Hazard Ratio ajustada	IC 95%	
			Inferior	Superior
Não adesão ao tratamento	0.01	1.86	1.16	2.98
Menos de nove anos de escolaridade	0.09	1.92	0.92	4.04
VEF1 pós-broncodilatador (% do previsto)	0.24	0.99	0.97	1.01
Grau de dispneia mMRC ≥ 2	0.06	2.00	0.98	4.11
t-DPOC _{log}	0.01	0.54	0.34	0.84
Visita a serviço de emergência	0.79	1.07	0.66	1.75
Hospitalização	0.03	1.72	1.06	2.82

Abreviações - DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; mMRC: modified Medical Research Council; t-DPOC_{log}: log do tempo de duração da DPOC; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

*Um valor p < 0,05 foi definido como estatisticamente significativo.

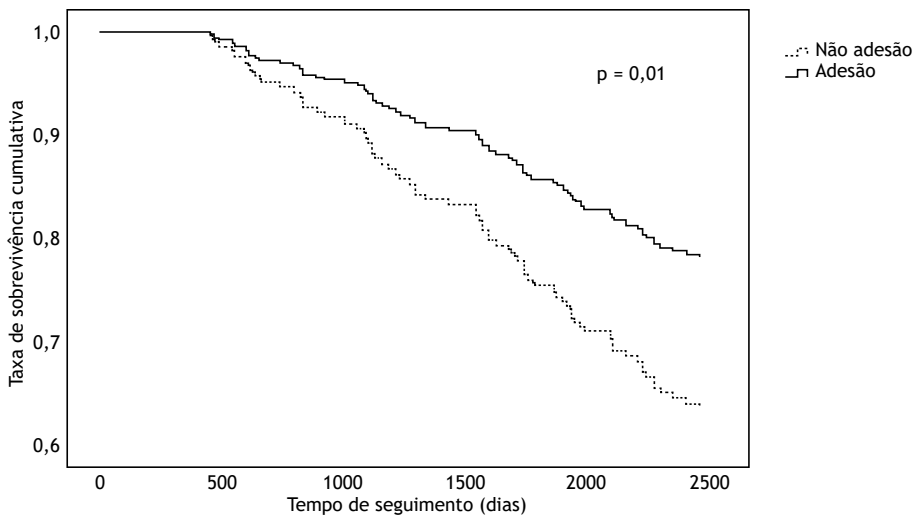


Figura 2. Curvas de sobrevida comparando a mortalidade entre pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento obtidas por análise de regressão multivariada de Cox.

fator preditor importante de adesão futura.^(5,34) Em um desses estudos, Ingebrigtsen e col,⁽⁵⁾ empregando um método indireto para estimar a adesão, constataram que o histórico de adesão (adesão a CI/LABA, LAMA e LABA durante o primeiro ano) estava associado à maior adesão em pacientes com DPOC.

A associação entre não adesão ao tratamento e aumento da mortalidade evidenciada na análise multivariada (HR ajustada 1,86; 95% CI 1,16-2,98, p = 0,01) ajustada para escolaridade, grau de dispneia mMRC, hospitalização, VEF₁ % pós-broncodilatador e log de duração da DPOC é consistente com estudos anteriores.^(3,19,20) Por meio de uma análise da *Cohort of Mortality and Inflammation in COPD* (COMIC), realizado na Holanda, identificou-se aumento do risco de mortalidade entre pacientes com DPOC que subutilizaram CI e tiotrópio, quando comparados aos que relataram o uso da dose ideal, com HR igual a 5,3 (IC 95% 3,3-8,5) versus 6,4 (IC 95% 3,8-10,8), respectivamente.⁽³⁾ Um estudo italiano de base

populacional,⁽²⁰⁾ que envolveu 12.224 pacientes com DPOC de moderada a grave, avaliou o impacto da adesão à terapia inalatória sobre a sobrevida em cinco anos. A pesquisa relatou que indivíduos em uso de LABA regularmente apresentaram taxas de sobrevida mais altas do que os que usaram ocasionalmente uma combinação de CI/LABA (HR = 0,89, IC 95% 0,79-0,99). Além disso, uma segunda análise do ensaio clínico randomizado *Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH), envolvendo 6.112 pacientes com DPOC de moderada a grave e duração de 3 anos, evidenciou uma associação entre adesão e mortalidade (HR = 0,40, IC 95% 0,35-0,46, p < 0,001). Apesar da diferença metodológica entre os referidos estudos, esses achados mostraram um impacto significativo da adesão ao tratamento sobre a mortalidade e reforçam a importância de uma avaliação adequada da adesão ao tratamento na prática clínica de rotina desses pacientes, a fim de alcançar o manejo adequado da doença.

Apesar da elevada taxa de adesão observada nesta coorte, ficou constatado que os pacientes com DPOC, cuja taxa de adesão foi baixa no primeiro ano do PGD, foram os que apresentaram maior risco de morte após esse período. Assim, esse achado reforça a necessidade de implementar medidas que promovam mudanças no comportamento desses pacientes, incentivando a sua adesão ao tratamento prescrito, a fim de obter desfechos positivos de saúde. Nesse sentido, são indispensáveis intervenções baseadas no cuidado farmacêutico, como: (i) incentivo à conscientização sobre a condição de saúde do paciente, incluindo a identificação de sinais e sintomas de controle da doença; (ii) treinamento sobre a técnica inalatória correta; (iii) bem como identificação, tratamento, prevenção e monitoramento de problemas relacionados a medicamentos. Essas são as ações recomendadas que já demonstraram resultados promissores em todo o mundo.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é inerente à aplicação do método indireto de avaliação da adesão, uma vez que a dispensação por si não garante a adesão à farmacoterapia prescrita e o uso adequado do medicamento dispensado.⁽³⁵⁾ Existem trabalhos que demonstram alta consistência entre dispensação e utilização de medicamentos pelos pacientes.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Outra limitação foi a escolha de um método apenas para avaliar a adesão, quando, no mínimo, dois são recomendados.⁽³⁹⁾ Algumas pesquisas demonstraram que adesão obtida por meio de registros de dispensação era compatível com a constatada a partir de métodos diretos, como medidas eletrônicas.⁽⁴⁰⁾

Em vista de não ter sido identificada pesquisa semelhante, este é o primeiro estudo em grande escala realizado na população brasileira, no âmbito do SUS, avaliando a adesão ao tratamento de pacientes com DPOC e sua associação com mortalidade. Estudos prospectivos, com aplicação de outros métodos para mensuração da adesão, devem ser considerados com o intuito de identificar fatores preditores da adesão, bem como a relação entre adesão, morbidade e mortalidade relacionadas à doença.

Em conclusão, pacientes com DPOC acompanhados em um PGD de um sistema de saúde público, com dispensação gratuita de medicamentos, apresentaram elevada taxa de adesão ao tratamento. Os indivíduos não aderentes no primeiro ano de tratamento tiveram quase duas vezes mais probabilidade de ir a óbito, em comparação aos aderentes, com uma média de 7 a 6,4 anos de seguimento, respectivamente. Estratégias de monitoramento e otimização da adesão devem ser implementadas a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas à DPOC.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CRP, ACML, LAC e GSS contribuíram para o delineamento e conceito do estudo. CRP e ATAM fizeram a coleta de dados. EMN e CRP realizaram a análise estatística e interpretação dos dados. ATAM e CRP escreveram o manuscrito. EMN, CRP e ACML verificaram o manuscrito final e a revisão crítica. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD report [Internet]. Bethesda: GOLD; 2020 [cited 2019 July 19]. Available from: <https://goldcopd.org>
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>
3. Koehorst-Ter Huurne K, Groothuis-Oudshoorn CG, vanderValk PD, Movig KL, van der Palen J, Brusse-Keizer M. Association between poor therapy adherence to inhaled corticosteroids and tiotropium and morbidity and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1683-90. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S161374>. PMID:29872286.
4. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):48. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckv147>. PMID:26268628.
5. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Dahl M, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med*. 2015;30(1):51-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-3029-0>. PMID:25245885.
6. Wiśniewski D, Porzeńska M, Gruchala-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Slominski JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(2):96-104. <http://dx.doi.org/10.5603/PiAP.2014.0015>. PMID:24615193.
7. Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C, et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):163. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>. PMID:30340565.
8. Donner CF, Amaducci S, Bacci E, Baldacci S, Bartoli ML, Beghi GM, et al. Inhalation therapy in the next decade: determinants of adherence to treatment in asthma and COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(1):886. <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2018.886>. PMID:29557582.
9. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086041>. PMID:18728206.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença pulmonar obstrutiva crônica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>
11. Pinto CR, Lemos ACM, Assunção-Costa L, Alcântara AT, Yamamura LLL, Souza GS, et al. Gerenciamento da DPOC no Sistema Único de Saúde do estado da Bahia: uma análise do padrão de utilização de medicamentos na vida real. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170194. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20170194>.
12. Julian G, Pinto CR, Izelli A, Lemos ACM, Costa LA, Ferraz AFB, et al. Prs67 real world treatment patterns of COPD in the Public Brazilian Healthcare System: a trend analysis from 2010-2017. *Value Health*. 2019;22:S362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1771>.
13. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: revised 2010 [Internet]. Bethesda: GOLD; 2010 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <http://www.goldcopd.org>
14. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabelas da CID-10 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [cited 2019 Dec 17]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
16. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic

- obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):389-96. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400007>. PMID:17982530.
17. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5). PMID:16310554.
 18. Boland MR, van Boven JF, Kruis AL, Chavannes NH, van der Molen T, Goossens LMA, et al. Investigating the association between medication adherence and health-related quality of life in COPD: methodological challenges when using a proxy measure of adherence. *Respir Med.* 2016;110:34-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.11.008>. PMID:26639189.
 19. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009;64(11):939-43. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.113662>. PMID:19703830.
 20. Belleudi V, Di Martino M, Cascini S, Kirchmayer U, Pistelli R, Formoso G, et al. The impact of adherence to inhaled drugs on 5-year survival in COPD patients: a time dependent approach. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2016;25(11):1295-304. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4059>. PMID:27396695.
 21. Wallace AE, Kaila S, Bayer V, Shaikh A, Shinde MU, Willey VJ, et al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD *Stratified by disease severity in a commercially insured population.* *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(2):205-17. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.205>. PMID:30698096.
 22. Barefield KL, DeBellis HF. A review of health-related outcomes from community pharmacist interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of The American College of Clinical Pharmacy.* 2019;2(4):433-43. <http://dx.doi.org/10.1002/jac5.1151>.
 23. Nguyen TS, Nguyen TLH, Pham TTV, Hua S, Ngo QC, Li SC. Impact of pharmaceutical care in the improvement of medication adherence and quality of life for COPD patients in Vietnam. *Respir Med.* 2019;153:31-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2019.05.006>. PMID:31136931.
 24. Jarab AS, Alqudah SG, Khdour M, Shamssain M, Mukattash TL. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(1):53-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-011-9585-z>. PMID:22101426.
 25. Xin C, Xia Z, Jiang C, Lin M, Li G. The impact of pharmacist-managed clinic on medication adherence and health-related quality of life in patients with COPD: a randomized controlled study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1197-203. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S110167>. PMID:27468229.
 26. Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *J Thorac Dis.* 2014;6(6):656-62. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.20>. PMID:24976987.
 27. Xin C, Xia Z, Jiang C, Lin M, Li G. The impact of pharmacist-managed clinic on medication adherence and health-related quality of life in patients with COPD: a randomized controlled study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1197-203. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S110167>. PMID:27468229.
 28. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(5):756-66. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12242>. PMID:24117908.
 29. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Matera MG, Cazzola M. Adherence to COPD treatment Myth and reality. *Respir Med.* 2017;129:117-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.007>. PMID:28732818.
 30. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Figueiredo M, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. Understanding patient adherence to inhaled medication: the social representations of COPD. *Rev Port Pneumol.* 2017;23(6):358-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.07.008>. PMID:28993104.
 31. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. COPD: analysing factors associated with a successful treatment. *Pulmonology.* 2020;26(2):66-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.05.012>. PMID:31221593.
 32. Kokturk N, Polatli M, Oguzulgen IK, Saleemi S, Al Ghobain M, Khan J, et al. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1377-88. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S150411>. PMID:29731625.
 33. Olszanecka-Glinianowicz M, Almgren-Rachtan A. The adherence and illness perception of patients diagnosed with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with polytherapy using new generation Cyclohaler. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(4):235-46. <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2014.45070>. PMID:25254009.
 34. Huetsch JC, Uman JE, Udris EM, Au DH. Predictors of adherence to inhaled medications among veterans with COPD. *J Gen Intern Med.* 2012;27(11):1506-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2130-5>. PMID:22782274.
 35. Lima-Dellamora EC, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LGSL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. *Cad Saude Publica.* 2017;33(3):e00136216. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00136216>. PMID:28444026.
 36. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C, Sitar DS. Validity of a prescription claims database to estimate medication adherence in older persons. *Med Care.* 2006;44(5):471-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000207817.32496.cb>. PMID:16641666.
 37. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother.* 1998;32(7-8):749-54. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.17423>. PMID:9681089.
 38. Mehta SJ, Asch DA, Troxel AB, Lim R, Lewey J, Wang W, et al. Comparison of pharmacy claims and electronic pill bottles for measurement of medication adherence among myocardial infarction patients. *Med Care.* 2019;57(2):e9-14. <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0000000000000950>. PMID:30045159.
 39. Cruz CCP. Associação entre dispensação mensal de medicamentos pela farmácia e adesão ao tratamento antirretroviral [dissertation]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2017.
 40. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother.* 2009;43(3):413-22. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L496>. PMID:19261962.



Características prognósticas da evolução da sarcoidose em uma coorte brasileira

Marina Dornfeld Cunha Castro¹, Carlos Alberto de Castro Pereira¹,
Maria Raquel Soares¹

1. Departamento de Pneumologia,
Universidade Federal de São Paulo,
São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 3 setembro 2021.

Aprovado: 3 novembro 2021.

Trabalho realizado no Hospital São Paulo,
no Hospital do Servidor Público Estadual
de São Paulo e na Clínica Dr. Carlos
Alberto de Castro Pereira, São Paulo (SP)
Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar características preditivas associadas à evolução da sarcoidose na avaliação inicial e desenvolver um escore preditivo. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes com sarcoidose pulmonar, classificados como tendo evolução autolimitada ou persistente da doença, comparando dados entre os desfechos por meio de análise univariada. Características relacionadas à doença persistente foram selecionadas por meio de análise multivariada, e foi desenvolvido um escore prognóstico. **Resultados:** A amostra foi composta por 200 pacientes (média de idade = 49 anos). A mediana da duração dos sintomas até o diagnóstico foi de 12 meses, e houve diagnóstico tardio (> 12 meses) em 43% dos casos. O estágio radiológico mais frequente foi o II; 37% apresentavam redução da CVF. Envolvimento sistêmico relevante foi detectado em 37% dos pacientes. Tratamento para tuberculose foi prescrito em 44 pacientes antes do diagnóstico de sarcoidose. Tratamento para sarcoidose foi necessário em 77% da amostra, e a evolução da doença foi persistente em 115 casos. Com a exclusão de 40 pacientes com doença fibrótica, os fatores prognósticos para doença persistente foram comprometimento parenquimatoso, diagnóstico tardio, dispneia, comprometimento sistêmico relevante e redução da CVF. Com base na análise, foi desenvolvido um sistema de pontuação por letras (A, B e C) de acordo com os fatores selecionados. Os valores preditivos positivos para evolução persistente para as pontuações A (≤ 1 ponto) e C (≥ 4 pontos) foram de 12,5% e 81,8%, respectivamente. **Conclusões:** É possível derivar um escore por meio de características selecionadas na avaliação inicial, permitindo a predição de desfechos em um significativo número de pacientes com sarcoidose.

Descritores: Sarcoidose; Prognóstico; Doença crônica; Tuberculose.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica com expressão clínica, história natural e prognóstico altamente variáveis.^(1,2) Varia desde doença autolimitada, frequentemente assintomática, até doença com grave perda de função que pode levar à morte.⁽¹⁻³⁾

Vários estudos derivaram modelos para predição de maior risco de morte, insuficiência respiratória ou doença crônica.⁽³⁻¹⁴⁾ Alguns sugeriram classificações complexas após um acompanhamento de longo prazo.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Individualmente, pode ser difícil estabelecer o prognóstico da sarcoidose, mas seria importante tentar identificar possíveis desfechos no momento do diagnóstico. Várias manifestações estão fortemente associadas a um pior prognóstico. Elas incluem fenótipos de sarcoidose resistente a tratamento (por exemplo, fibrose e hipertensão pulmonar) e sarcoidose de múltiplos órgãos.^(18,19) Outras características estão associadas à sarcoidose crônica ou persistente em alguns estudos, mas não em outros.^(7,8,10,12,16,17,20) Elas incluem idade mais avançada, sexo masculino, tabagismo, sintomas respiratórios/constitucionais, raça, nível de dispneia, ausência de eritema nodoso, função pulmonar anormal, comprometimento parenquimatoso pulmonar na ausência de fibrose e comprometimento sistêmico.^(7,8,10,12,16,17,20)

A influência da duração dos sintomas até o diagnóstico de sarcoidose sobre os desfechos raramente é relatada. Em um estudo envolvendo o desenvolvimento de um escore por especialistas, maior tempo para o diagnóstico de sarcoidose foi associado a maior gravidade da doença na análise univariada, mas não na análise multivariada.⁽¹⁶⁾ Em outro estudo, os grupos de evolução subaguda e crônica (ou seja, se a duração estimada da doença foi menor ou maior que 2 anos, respectivamente) apresentaram uma média semelhante de duração dos sintomas até o diagnóstico (apenas 2 meses).⁽⁹⁾ Em um estudo norte-americano,⁽²¹⁾ a sarcoidose não foi diagnosticada em até 6 meses após os sintomas iniciais em mais de um quarto dos indivíduos. Esses pacientes apresentavam menor VEF₁ (mas não menor CVF) e estágios mais avançados da doença.⁽²¹⁾ A mediana da duração dos sintomas até o diagnóstico foi de 12 meses em um estudo no Brasil.⁽²²⁾ No grupo tempo para o diagnóstico > 12 meses, tanto a CVF quanto o VEF₁ eram inferiores, e o diagnóstico errôneo de tuberculose foi mais frequente.

Os objetivos do presente estudo foram identificar características preditivas na avaliação inicial associadas à evolução clínica da sarcoidose e desenvolver um escore prognóstico preditivo simples da evolução da doença na prática cotidiana. Em particular, analisou-se o papel do

Endereço para correspondência:

Marina Dornfeld Cunha Castro. Departamento de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, Rua Paula Ney, 100, CEP 04107-020, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 98320-9533. E-mail: marinadcc.pneumo@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

diagnóstico tardio e do tratamento para tuberculose diagnosticada erroneamente.

MÉTODOS

Pacientes com diagnóstico de sarcoidose pulmonar foram avaliados retrospectivamente em três centros especializados (dois hospitais terciários e uma clínica privada) em doenças pulmonares intersticiais (DPIs) na cidade de São Paulo (SP) entre janeiro de 1990 e dezembro de 2015.

O diagnóstico de sarcoidose foi baseado em um consenso conjunto da *American Thoracic Society*, da *European Respiratory Society* e da *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*.⁽¹⁾ Pacientes com características clínicas típicas, pacientes incapazes de se submeter a procedimentos de biópsia e aqueles sem achados histológicos definitivos foram diagnosticados por uma equipe multidisciplinar envolvendo pneumologistas e radiologistas especializados em DPIs. Pacientes com avaliação inicial completa em até 3 meses após o tratamento inicial foram incluídos. Os dados foram registrados em um formulário de avaliação padronizado e incluíram as seguintes variáveis: idade, sexo, procedimento diagnóstico, sintomas, resultados de testes de função pulmonar e de exames radiológicos de tórax, estadiamento sistêmico, tratamento e desfecho. Diagnóstico prévio de tuberculose foi cuidadosamente revisado. Nenhum diagnóstico bacteriológico foi confirmado na coorte. Casos raros de pacientes com sarcoidose presumida ou confirmada, mas com diagnóstico definitivo de tuberculose, observados durante o período de estudo foram excluídos. Os critérios de exclusão incluíram ausência de envolvimento torácico (estádio 0) ou dados incompletos no momento do diagnóstico ou em relação ao desfecho da doença.

A dispneia foi classificada segundo a magnitude da tarefa (Mahler e Wells),⁽²³⁾ sendo considerada relevante se presente em atividades moderadas/leves ou em repouso. As imagens torácicas foram classificadas segundo o sistema Scadding de estadiamento,⁽²⁴⁾ com base nos achados da TC. A CVF foi classificada como anormal utilizando valores de referência para a população brasileira.⁽²⁵⁾ Comprometimento de órgãos foi considerado na presença de comprometimento definitivo ou provável utilizando critérios de dois estudos de referência.^(1,26) Comprometimento sistêmico relevante foi definido pela presença de sarcoidose extratorácica, excluindo-se manifestações agudas (paralisia facial, adenopatia periférica, comprometimento das glândulas orbitárias/salivares, eritema nodoso, artrite ou distúrbios do metabolismo do cálcio).

Médicos especializados em DPIs decidiram individualmente sobre a terapia. Os registros incluíam tipo de medicamentos e tempo para início e duração do tratamento, considerado quando realizado por pelo menos 3 meses consecutivos.

A evolução da doença foi classificada da seguinte forma: autolimitada — involução espontânea em até

2 anos após o diagnóstico ou estabilidade por pelo menos 1 ano após um curso de terapia; e persistente — resistência ao tratamento, recaída após interrupção do tratamento, tratamento de manutenção considerado necessário ou evidência de doença crônica estável 2 anos após o diagnóstico.⁽²⁷⁾ Para classificar a evolução da doença, aguardou-se um intervalo de 1 ano a partir dos critérios de desfecho mais recentes. Alguns pacientes apresentavam recaída ou resistência ao tratamento durante a última avaliação, e não houve tempo suficiente para determinar se a doença estava cronicamente estável ou se necessitava de tratamento permanente.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em frequências absolutas e relativas, média $\pm$ desvio padrão ou mediana e quartis inferior e superior (Q1 e Q3). A distribuição normal das variáveis foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov após inspeção visual das curvas.

O tempo desde o primeiro sintoma até o diagnóstico foi considerado zero nos pacientes assintomáticos (diagnóstico incidental). Dados clínicos, radiológicos e funcionais foram comparados entre os pacientes com evolução autolimitada e os com evolução persistente por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e por meio dos testes t de Student e U de Mann-Whitney para variáveis contínuas com distribuição normal e não normal, respectivamente.

As variáveis inicialmente selecionadas por meio da análise univariada com valor de $p < 0,10$ foram inseridas em uma análise multivariada utilizando o método de Wald (técnica *stepwise forward*) para calcular ORs e IC95% para características independentes relacionadas à evolução persistente no grupo sarcoidose não fibrótica.

Após a regressão logística, foram atribuídos pesos relativos a valores significativos de OR, e foi desenvolvido um escore de prognóstico, atribuindo pontos para cada variável identificada. A consistência interna do modelo final foi testada por meio do método *bootstrap* (1.000 amostras).

As análises foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo (CAAE n. 55830016.0.1001.5505) e do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (CAAE n. 55830016.0.2001.5463).

RESULTADOS

Um total de 200 pacientes com sarcoidose com avaliação inicial completa e acompanhamento foi incluído no estudo. A Tabela 1 resume as características basais e os dados comparativos entre indivíduos com sarcoidose não fibrótica e fibrótica. A maioria dos indivíduos era do sexo feminino (63%), e a média de idade no momento do diagnóstico foi de 49,4 anos. A mediana da duração dos sintomas até o diagnóstico

Tabela 1. Características gerais da coorte de pacientes com sarcoidose (N = 200) e comparação entre os grupos doença não fibrótica e doença fibrótica.^a

Características	Amostra total (N = 200)	Grupos		p
		Doença não fibrótica (n = 160)	Doença fibrótica (n = 40)	
Sexo, feminino	126 (63)	101 (63)	25 (62)	1,00
Idade, anos	49,4 ± 12,2	48,3 ± 11,5	53,6 ± 14,1	0,02
Granulomas na biópsia	176 (88)	147 (92)	29 (72)	< 0,01
Duração dos sintomas até o diagnóstico, meses	12 [4, 25]	10 [4, 24]	24 [8, 68]	0,01
Acompanhamento, meses	80 [42, 123]	88 [40, 132]	77 [44, 96]	0,22
Tabagismo (fumante ou ex-fumante)	68 (34)	48 (30)	20 (50)	0,02
Dispneia	78 (39)	56 (35)	22 (55)	0,02
Tosse	111 (56)	84 (52)	27 (60)	0,09
Sibilância	59 (30)	43 (27)	16 (40)	0,10
Perda de peso	83 (42)	69 (43)	14 (35)	0,35
Febre	40 (20)	30 (19)	10 (25)	0,38
Comprometimento sistêmico relevante ^b	76 (38)	60 (38)	16 (40)	0,77
Tratamento para tuberculose presumida	44 (22)	33 (21)	11 (28)	0,35
Estadiamento radiológico, n				
Estádio I		38		
Estádio II		97		
Estádio III		25		
Estádio IV			40	
CVF, % do predito	84,9 ± 18,8	88,5 ± 16,8	70,7 ± 19,9	< 0,01
Redução da CVF	74 (37)	47 (29)	27 (68)	< 0,01
Relação VEF ₁ / CVF	0,79 ± 0,09	0,78 ± 0,09	0,78 ± 0,10	0,56
Tratamento farmacológico	153 (76)	113 (71)	40 (100)	< 0,01

^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [Q1, Q3]. ^bExcluindo-se paralisia facial, adenopatia periférica, comprometimento das glândulas orbitárias/salivares, eritema nodoso, artrite e distúrbios do metabolismo do cálcio.

foi de 12 meses. Tosse e dispneia foram os sintomas pulmonares mais frequentes. Metade da amostra manifestou sintomas sistêmicos (febre e/ou perda de peso).

Caracterizou-se diagnóstico tardio quando o diagnóstico foi confirmado mais de 12 meses após o início dos sintomas (em 43% dos casos). O diagnóstico tardio foi mais frequente no sexo feminino do que no masculino (75% vs. 54%; $p < 0,01$), nos pacientes com mais de 50 anos de idade (64% vs. 38%; $p < 0,01$) e naqueles com sibilância (38% vs. 23%; $p = 0,02$) em comparação com o diagnóstico precoce (≤ 12 meses).

O estágio radiológico mais frequente foi o II, seguido pelos estádios I e IV, estes últimos com proporções semelhantes. A média da CVF ficou abaixo do limite inferior da normalidade em 37% dos casos.

Tratamento para tuberculose presumida foi realizado antes do diagnóstico de sarcoidose em 44 pacientes (22%). Os pacientes tratados para tuberculose presumida, em comparação com os não tratados, foram associados à perda de peso (61% vs. 35%; $p < 0,001$) e comprometimento parenquimatoso pulmonar (95% vs. 77%; $p = 0,01$). Nesse grupo, observou-se maior duração da doença antes do tratamento da sarcoidose: mediana [Q1-Q3] = 17,0 [9,0-62,5] meses vs. 9,0 [2,8-18,0] meses; $p = 0,024$.

O comprometimento sistêmico é mostrado na Figura 1. Comprometimento sistêmico relevante (excluindo-se manifestações agudas) estava presente em 74 casos (37%).

Durante a evolução da doença, 77% dos casos necessitaram de tratamento, principalmente corticosteroides (em 74%), seguidos por metotrexato e/ou leflunomida (em 39%). Apenas 4% dos pacientes necessitaram de inibidores de TNF. Dois ou mais medicamentos foram prescritos para 51% dos pacientes.

A análise das características associadas aos desfechos propostos foi realizada após a exclusão de 40 pacientes em estágio IV, pois esse estágio está relacionado a lesões pulmonares irreversíveis. Em comparação com os pacientes com sarcoidose não fibrótica, aqueles em estágio IV ($n = 40$) eram mais velhos, mais frequentemente apresentavam diagnóstico tardio, mais frequentemente apresentavam dispneia, apresentavam menor CVF (em % do valor predito) e mais frequentemente apresentavam o hábito de fumar ($p < 0,05$ para todos). Todos os pacientes fibróticos necessitaram de tratamento (82% deles com dois ou mais medicamentos), e em comparação com aqueles sem fibrose, apresentaram também uma taxa de mortalidade mais elevada (28% vs. 9%).

A amostra final de pacientes com sarcoidose pulmonar não fibrótica foi dividida em subgrupos de evolução autolimitada ($n = 85$) e persistente ($n = 75$)

de acordo com o desfecho da doença (Figura 2). As características prognósticas dos dois subgrupos foram comparadas (Tabela 2). A análise univariada associou o subgrupo de evolução persistente a comprometimento parenquimatoso pulmonar (estádios II e III), diagnóstico tardio, dispneia, comprometimento sistêmico relevante em dois ou mais órgãos (mas não em apenas um órgão), redução da CVF e tratamento para tuberculose presumida. Eritema nodoso foi observado em 16 pacientes (10% dos casos), principalmente em mulheres (88%), mas sua presença não foi associada a um melhor desfecho (10 no subgrupo doença autolimitada vs. 6 no subgrupo doença persistente). O tabagismo foi semelhante nos dois subgrupos. Outras associações significativas foram as seguintes: 42/122 (34%) dos pacientes com comprometimento parenquimatoso apresentavam redução da CVF, contra 5/38 (13%) daqueles sem comprometimento parenquimatoso ($p = 0,01$); e 24/56 (43%) dos pacientes com dispneia apresentavam redução da CVF, contra 23/104 (22%) daqueles sem dispneia ($p = 0,01$). Não houve associação significativa entre comprometimento parenquimatoso e

dispneia ($p = 0,29$). Embora tenha havido associações significativas entre essas variáveis, todas elas foram selecionadas para a análise multivariada final.

No modelo final de regressão logística, dois pacientes foram excluídos por serem considerados discrepantes pelo modelo estatístico selecionado. Os resultados da análise multivariada (OR e IC95%) são apresentados na Tabela 3. Tratamento para tuberculose não atingiu significância estatística. No entanto, mais pacientes tratados para tuberculose desenvolveram fibrose pulmonar durante o acompanhamento. Exames de imagem de evolução estavam disponíveis em 154/158 dos pacientes com sarcoidose não fibrótica; 15/32 (47%) e 31/122 (25%) dos que tinham e não tinham recebido tratamento para tuberculose, respectivamente, desenvolveram fibrose ($p = 0,018$).

Utilizando as ORs relativas das variáveis significativas, foi desenvolvido um sistema de escore: redução da CVF, diagnóstico tardio e dispneia — 1 ponto cada — comprometimento parenquimatoso pulmonar e dois ou mais comprometimentos extratorácicos relevantes — 2 pontos cada. Agrupando a soma de pontos mais relevante a desfechos distintos, foram desenvolvidos três pontos de corte e um sistema de estadiamento: 0-1 ponto = estágio A (24 pacientes); 2-3 pontos = estágio B (90 pacientes); e ≥ 4 pontos = estágio C (44 pacientes). Evolução persistente ocorreu em 12,5% (21/24) dos pacientes em estágio A, em 38,9% (35/90) daqueles em estágio B e em 81,8% (36/44) daqueles em estágio C ($\chi^2 = 39,94$; $p < 0,001$; Figura 3).

De acordo com o escore proposto, com o acréscimo de 40 casos de doença fibrótica (evolução persistente), o modelo faria uma predição correta em 97 de 200 casos (48%).

Foi realizada a validação interna do sistema de estadiamento (método *bootstrap* de reamostragem), com base em 1.000 amostras, e as variáveis estatisticamente significativas permaneceram na

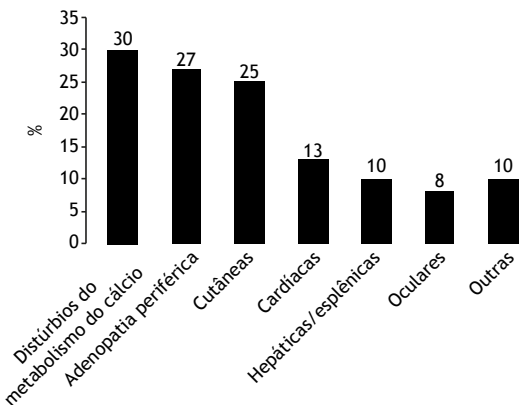


Figura 1. Proporção de manifestações sistêmicas na coorte (N = 200).

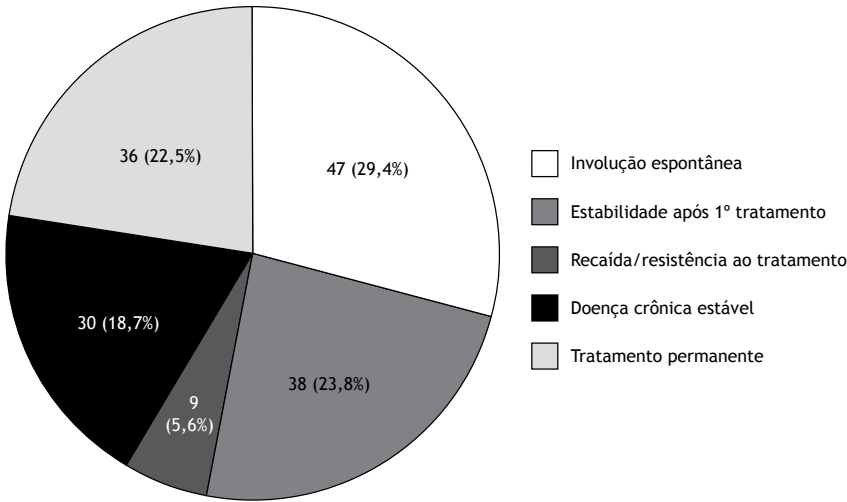


Figura 2. Desfechos do grupo sarcoidose pulmonar não fibrótica (n = 160). Pacientes com involução espontânea ou estabilidade após o primeiro tratamento foram classificados como com doença autolimitada e os demais com doença persistente.

Tabela 2. Características gerais dos 160 pacientes com sarcoidose pulmonar não fibrótica classificados como tendo evolução autolimitada ou persistente.^a

Características	Grupos		p
	Evolução autolimitada (n = 85)	Evolução persistente (n = 75)	
Sexo feminino/masculino	55 (65)/30 (35)	46 (61)/29 (39)	0,74
Idade, anos	48,2 ± 12,8	48,5 ± 9,9	0,64
Tempo para o diagnóstico: precoce/tardio	60 (71)/25 (29)	38 (51)/37 (49)	0,01
Acompanhamento, meses	76 [41, 114]	98 [40, 163]	0,20
Tabagismo (fumante ou ex-fumante)	23 (27)	25 (33)	0,75
Dispneia	23 (27)	33 (44)	0,03
Perda de peso	37 (44)	32 (43)	1,00
Febre	15 (18)	15 (20)	0,84
Eritema nodoso	10 (12)	6 (8)	0,43
Tratamento para tuberculose	10 (12)	23 (31)	< 0,01
Estadiamento radiológico			
Estádio I	27 (32)	11 (15)	
Estádio II	46 (54)	51 (68)	0,04
Estádio III	12 (14)	13 (17)	
Redução da CVF	17 (20)	30 (40)	< 0,01
Relação VEF ₁ /CVF	0,79 ± 0,09	0,79 ± 0,10	0,72
Dois ou mais comprometimentos extratorácicos relevantes	4 (5)	13 (17)	0,01
Tratamento farmacológico	38 (45)	75 (100)	< 0,01

^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [Q1, Q3].

Tabela 3. Fatores preditivos independentes para evolução persistente no grupo sarcoidose pulmonar não fibrótica na avaliação inicial (n = 158 pacientes).^a

Variáveis	OR	IC95%	p
Redução da CVF	2,35	1,05-5,15	0,038
Diagnóstico tardio	2,37	1,50-4,93	0,020
Dispneia	2,55	1,18-5,49	0,017
Comprometimento parenquimatoso pulmonar	3,94	1,54-10,1	0,004
Dois ou mais comprometimentos extratorácicos relevantes	5,78	1,66-20,2	0,006

^aAjustados para tratamento para tuberculose presumida. Dois pacientes discrepantes foram excluídos da análise.

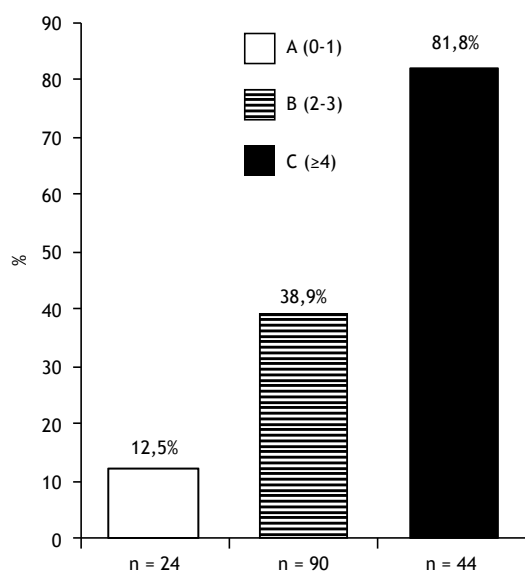


Figura 3. Valor preditivo positivo no grupo sarcoidose pulmonar não fibrótica (n = 158) para evolução persistente de acordo com os estádios A (0-1 ponto), B (2-3 pontos) e C (≥ 4 pontos). p < 0,01.

análise multivariada (p < 0,05), exceto novamente tratamento para tuberculose (p = 0,16).

DISCUSSÃO

A predição da evolução da sarcoidose na avaliação inicial é uma tarefa difícil na prática clínica.^(28,29) No atual estudo, conseguimos identificar características prognósticas na apresentação associadas à evolução autolimitada ou persistente em pacientes com sarcoidose pulmonar não fibrótica em um significativo, mas limitado, número de casos. Essas características incluíram diagnóstico tardio (> 12 meses), presença de dispneia, comprometimento parenquimatoso pulmonar (estádios II e III), redução da CVF e doença extratorácica relevante em dois ou mais órgãos. Tratamento para tuberculose presumida em pacientes com sarcoidose foi associado a diagnóstico tardio e doença mais persistente.

Os pacientes sem comprometimento torácico (estádio 0) foram excluídos do presente estudo. Em comparação com um grande estudo prospectivo norte-americano, o presente estudo incluiu um menor número de casos

de estágio I e um maior número de casos de estágio IV, provavelmente em virtude de viés de seleção.⁽³⁰⁾

Vários fatores foram associados ao desfecho da sarcoidose em diferentes estudos.⁽⁴⁻¹⁴⁾ No presente estudo, a evolução da sarcoidose foi classificada como autolimitada ou persistente.⁽²⁷⁾ Na apresentação, todos os pacientes com fibrose pulmonar (estágio IV) apresentavam doença persistente e necessitaram de tratamento. Esses pacientes eram mais velhos, mais frequentemente apresentavam diagnóstico tardio, mais frequentemente relataram dispneia significativa, mais frequentemente eram fumantes ou ex-fumantes e apresentavam menor CVF%. A perda de peso foi mais frequente naqueles tratados para tuberculose diagnosticada erroneamente, mas a presença de febre não foi significativamente diferente.

O tabagismo parece ter um efeito protetor no desenvolvimento de sarcoidose, mas esse não é um achado universal. No presente estudo, os indivíduos em estágio radiológico IV mais frequentemente eram fumantes ou ex-fumantes, sugerindo maior risco para o fenótipo fibrótico em fumantes, semelhante ao observado na pneumonite de hipersensibilidade.⁽³¹⁾

Não foi encontrada nenhuma influência do sexo dos indivíduos no prognóstico. A raça não foi avaliada, em virtude da elevada miscigenação da população brasileira.

Foi relatado que ocorre remissão espontânea em 90% dos pacientes em estágio I, em 40-70% daqueles em estágio II e em 10-20% daqueles em estágio III.⁽³²⁾ No presente estudo, os pacientes em estágio I mais frequentemente apresentavam doença autolimitada, mas aqueles em estágios II e III apresentavam frequências semelhantes de evolução autolimitada e persistente e, consequentemente, foram combinados. O mesmo foi observado no estudo clássico de Neville et al.⁽²⁾

Comprometimento parenquimatoso, dispneia e redução da CVF permaneceram preditores significativos do desfecho da doença na análise multivariada. Há uma dissociação entre nível de dispneia, resultados de função pulmonar e exames de imagem do tórax na sarcoidose.^(33,34) Constatamos que até casos de estágio I podem apresentar redução da CVF e dispneia relevante, à semelhança do que foi relatado em outros estudos.^(8,32) Doença parenquimatosa pulmonar pode estar presente quando se realiza TCAR, mesmo na ausência de anormalidades radiográficas, demonstrando a maior sensibilidade da TC.⁽³⁵⁾ Constatamos que CVF abaixo do limite inferior da normalidade foi um preditor de evolução persistente da doença. Em um estudo, CVF < 80% do valor predito também foi um preditor de doença crônica.⁽³⁶⁾ A relação VEF₁/CVF foi semelhante entre os dois grupos. Poucos estudos avaliaram o papel da dispneia para predição da evolução da sarcoidose. Em um estudo para determinar características na apresentação inicial associadas a tratamento continuado (2 anos após início), Baughman et al.⁽⁸⁾ constataram que o nível de dispneia e a CV predita foram características significativas.

A dispneia é multifatorial e pode ser resultado de vários aspectos na sarcoidose, não apenas de anormalidades pulmonares. Condições como hipertensão pulmonar, doença cardíaca, anemia, comprometimento musculoesquelético/neurológico, comprometimento articular, síndromes parassarcoides (fadiga crônica, ansiedade e depressão) e hiperventilação podem resultar em dispneia.⁽³⁷⁾

Frequentemente há atraso no diagnóstico da sarcoidose desde o início dos sintomas por vários motivos, incluindo um grande número de consultas médicas antes do diagnóstico.^(21,22,38) A apresentação da sarcoidose é muito diversificada, a doença é pouco frequente, e pouquíssimos médicos têm treinamento e experiência sobre a doença.

A influência do atraso no diagnóstico sobre os desfechos é raramente relatada. Na presente amostra, metade dos casos apresentava atraso no diagnóstico de mais de 1 ano, e a maioria desses casos estava associada à doença crônica. O diagnóstico tardio foi mais frequente no sexo feminino, nos pacientes mais velhos (> 50 anos), naqueles com sibilância e naqueles erroneamente diagnosticados com tuberculose.

Sarcoidose persistente foi mais frequente quando havia comprometimento extrapulmonar de múltiplos órgãos relevante, uma associação bem conhecida.^(7,10,19,29,39)

Em países em desenvolvimento, dada a alta incidência de tuberculose, muitos pacientes diagnosticados com sarcoidose terão recebido tratamento para tuberculose. Em nosso estudo, os pacientes com perda de peso tinham mais frequentemente sido tratados para tuberculose. Até onde sabemos, o impacto de tal decisão no desfecho final da sarcoidose não foi estudado.

Embora o *Mycobacterium tuberculosis* não pareça ser o gatilho etiológico da sarcoidose, há evidências crescentes de que as micobactérias são a causa de pelo menos alguns casos de sarcoidose. No presente estudo, constatamos que um grande número de pacientes tratados para tuberculose teve evolução crônica e desenvolveu fibrose, confirmada por exames de imagem, que não estava presente na avaliação inicial. Isso sugere que o tratamento para tuberculose presumida pode piorar a evolução da doença. Um estudo postulou que o(s) antígeno(s) dessa micobactéria poderia(m) ser liberado(s) durante a morte do organismo, com o complexo de proteínas do hospedeiro e da micobactéria em resposta à infecção levando à sarcoidose.⁽⁴⁰⁾ Esse estudo também sugeriu que a falha na depuração desses complexos de antígenos/proteínas em alguns pacientes poderia levar à doença crônica.⁽⁴⁰⁾ Parece haver uma associação bidirecional entre sarcoidose e tuberculose. Alguns pacientes com sarcoidose têm tuberculose confirmada, antes ou depois da sarcoidose. No entanto, tais casos foram excluídos da presente coorte.

Vários estudos desenvolveram classificações complexas para avaliar a evolução da sarcoidose após um longo período de acompanhamento. Foram incluídas

nessas classificações as categorias de medicamentos utilizadas no tratamento.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Um estudo realizado na Turquia avaliou a evolução de 275 pacientes com sarcoidose separados de acordo com a evolução da doença (grupo subagudo vs. grupo crônico) e desenvolveu um modelo para predição da evolução utilizando variáveis clínicas e demográficas simples.⁽⁹⁾ A regressão logística indicou que eritema nodoso, artralgia e/ou artrite e doença em estágio I foram mais frequentes no grupo subagudo, enquanto sintomas respiratórios/constitucionais e doença em estágio II-III foram mais observados no grupo doença crônica. Em nosso estudo, o eritema nodoso foi pouco frequente e não apresentou valores preditivos. Os sintomas constitucionais não foram um preditor de desfecho.

Os principais pontos fortes do presente estudo são o longo período de acompanhamento dos pacientes e a simplicidade do modelo desenvolvido. No entanto, várias limitações estão presentes em nosso estudo. Os pacientes foram avaliados retrospectivamente e tratados em centros de referência, podendo portanto não ser representativos da sarcoidose em geral. O modelo derivado foi capaz de estimar o prognóstico em apenas metade dos casos e deve ser revisado utilizando uma coorte de validação. Melhores marcadores de prognóstico, incluindo biomarcadores, são necessários na sarcoidose. Medidas da DLCO e investigação de hipertensão pulmonar foram realizadas em um número limitado de casos e não foram incluídas na análise

final. Achados parenquimatosos específicos na TC, que podem ser úteis na predição do prognóstico, não foram avaliados. Por fim, este estudo não incluiu um protocolo para terapia.

Em conclusão, é possível derivar um escore preditivo do desfecho da sarcoidose por meio de múltiplas variáveis na avaliação inicial, a fim de prever a evolução clínica da doença em um significativo, mas limitado, número de casos. Os resultados devem ser confirmados em estudos futuros que envolvam uma coorte de validação.

AGRADECIMENTOS

A autora correspondente agradece às instituições e participantes envolvidos no estudo, em especial à Universidade Federal de São Paulo por recebê-la desde o início da residência médica.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MDCC e CACP: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; redação e revisão crítica do manuscrito; e aprovação da versão final. MRS: aconselhamento especializado e orientação em todas as etapas do estudo e no processo de preparação do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-755.
2. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med*. 1983;52(208):525-533.
3. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicroadiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):123-130. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70276-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70276-5)
4. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997;14(2):154-158.
5. Vestbo J, Viskum K. Respiratory symptoms at presentation and long-term vital prognosis in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1994;11(2):123-125.
6. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J*. 1993;6(3):349-353.
7. Baughman RP, Lower EE. Features of sarcoidosis associated with chronic disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;31(4):275-281.
8. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, Yeager H, Rossman M, Knatterud GL, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM*. 2006;99(5):307-315. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl038>
9. Demirkoc SS, Basaranoglu M, Akinci ED, Karayel T. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. *Respir Med*. 2007;101(6):1147-1154. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.013>
10. Doubková M, Pospíšil Z, Skříčková J, Doubek M. Prognostic markers of sarcoidosis: an analysis of patients from everyday pneumological practice. *Clin Respir J*. 2015;9(4):443-449. <https://doi.org/10.1111/crj.12160>
11. Ungprasert P, Crowson CS, Carmona EM, Matteson EL. Outcome of pulmonary sarcoidosis: a population-based study 1976-2013. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018;35(2):123-128.
12. Silva AL, Melo N, Caetano Mota P, Lima B, Pereira JM, Cunha R, et al. Pulmonary Sarcoidosis: Prognostic Factors at Diagnosis in Patients from North of Portugal. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(6):468-472. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.10.004>
13. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20(3):204-211.
14. Mañá J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration*. 1994;61(4):219-225. <https://doi.org/10.1159/000196341>
15. Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, du Bois R, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28(1):56-64.
16. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, Silveira LJ, Grutters JC, Inoue Y, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest*. 2006;129(5):1234-1245. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1234>
17. Prasse A, Katic C, Germann M, Buchwald A, Zissel G, Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):330-336. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC>
18. Judson MA. Strategies for identifying pulmonary sarcoidosis patients at risk for severe or chronic disease. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(2):111-118. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1281745>

19. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis - proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med*. 2016;23(2):67-75. <https://doi.org/10.1097/CPM.0000000000000136>
20. Mihailovic-Vucinic V, Zugic V, Videnovic-Ivanov J. New observations on pulmonary function changes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(5):436-441. <https://doi.org/10.1097/00063198-200309000-00017>
21. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knattreud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest*. 2003;123(2):406-412. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.406>
22. Rodrigues MM, Coletta EN, Ferreira RG, Pereira CA. Delayed diagnosis of sarcoidosis is common in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):539-546. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500003>
23. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-586. <https://doi.org/10.1378/chest.93.3.580>
24. SCADDING JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*. 1961;2(5261):1165-1172. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165>
25. 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>
26. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(1):75-86.
27. Pereira CA, Dornfeld MC, Baughman R, Judson MA. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):496-502. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000077>
28. Nagai S, Handa T, Ito Y, Ohta K, Tamaya M, Izumi T. Outcome of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):565-x. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.006>
29. Kobak S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis. *Lung India*. 2020;37(5):425-432. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_380_19
30. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1885-1889. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
31. Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, Ukita H, Kusaka H, Masaki Y, et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern Med*. 1995;34(10):966-971. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.966>
32. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):53-74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>
33. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001;120(1):102-108. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.102>
34. Baughman RP, Lower EE. Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(5):439-444. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328273bc2b>
35. Akten HS, Kilic H, Celik B, Erbas G, Isikdogan Z, Turktaş H, et al. Diagnostic Yield of Transbronchial Biopsy in Comparison to High Resolution Computerized Tomography in Sarcoidosis Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(4):1029-1033.
36. Mañá J, Salazar A, Pujol R, Manresa F. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis?. *Respiration*. 1996;63(5):298-303. <https://doi.org/10.1159/000196564>
37. de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology*. 2014;19(7):1019-1024. <https://doi.org/10.1111/resp.12359>
38. Gerke AK, Tang F, Pendergast J, Cavanaugh JE, Polgreen PM. The high frequency of healthcare use in patients one year prior to a sarcoidosis diagnosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):256-261.
39. Takada K, Ina Y, Noda M, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(4):359-366. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90150-Y](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90150-Y)
40. Moller DR. Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(5):465-468. <https://doi.org/10.1513/pats.200608-155MS>



Pressões respiratórias máximas são preditores de sarcopenia em idosos?

Rhaine Borges Santos Pedreira¹, Marcos Henrique Fernandes¹,
Thaís Alves Brito¹, Paloma Andrade Pinheiro¹, Raildo da Silva Coqueiro¹,
José Ailton Oliveira Carneiro¹

1. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB - Jequié (BA) Brasil.

Recebido: 23 agosto 2021.

Aprovado: 20 dezembro 2021.

Trabalho realizado no Núcleo de Estudos em Epidemiologia do Envelhecimento, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB – Jequié (BA) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar as pressões respiratórias máximas e parâmetros espirométricos entre idosos classificados como sem sarcopenia, sarcopenia provável e sarcopenia confirmada e testar a capacidade dessas variáveis de discriminar sarcopenia em idosos residentes em comunidade. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 221 idosos (≥ 60 anos) de ambos os sexos. Sarcopenia foi diagnosticada de acordo com o novo consenso do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas. As pressões respiratórias máximas e parâmetros espirométricos foram avaliados. **Resultados:** As prevalências de sarcopenia provável e sarcopenia confirmada foram de 20,4% e 4,1%, respectivamente. Independentemente do sexo, aqueles com sarcopenia confirmada apresentaram PEmáx significativamente menor do que aqueles sem sarcopenia e provável sarcopenia, enquanto apenas os homens com sarcopenia confirmada apresentaram Plmáx significativamente menor do que os outros indivíduos. Houve uma associação inversa de Plmáx e PEmáx com sarcopenia, indicando que a diminuição de 1 cmH₂O nesses parâmetros aumenta a chance de sarcopenia em 8% e 7%, respectivamente. Os parâmetros espirométricos não foram associados à sarcopenia. Os pontos de corte para Plmáx e PEmáx, respectivamente, foram ≤ 46 cmH₂O e ≤ 50 cmH₂O para mulheres idosas, enquanto foram ≤ 63 cmH₂O e ≤ 92 cmH₂O para homens idosos, e ambas foram identificadas como preditores de sarcopenia (ASC ROC > 0,70). **Conclusões:** A sarcopenia associou-se a pressões respiratórias máximas mais baixas, mas não a parâmetros espirométricos. As pressões respiratórias máximas podem ser usadas como marcadores de sarcopenia em idosos residentes em comunidade, independentemente do sexo.

Descritores: Envelhecimento; Sarcopenia; Pressões respiratórias máximas; Espirometria.

INTRODUÇÃO

O atual consenso do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP, Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas)⁽¹⁾ define a sarcopenia como uma doença muscular diagnosticada quando há declínio da força e massa muscular. Evidências recentes indicam que a sarcopenia pode afetar os músculos respiratórios,⁽²⁾ comprometendo sua força e impactando os volumes e capacidades pulmonares,^(1,3) o que aumenta o risco de doenças respiratórias.^(3,4)

Embora alguns parâmetros respiratórios já tenham se mostrado capazes de prever sarcopenia, o PFE parece ser o parâmetro espirométrico mais frequentemente associado a essa doença.⁽⁵⁻⁷⁾ O declínio do PFE com o avançar da idade o torna útil para avaliar a gravidade da sarcopenia nos músculos respiratórios de idosos longevos.⁽⁵⁾ Além disso, idosos com sarcopenia apresentam menor força muscular respiratória, o que está associado ao declínio da força e massa dos músculos periféricos e do desempenho físico.⁽⁸⁾

A mudança proposta pelo EWGSOP⁽¹⁾ para o diagnóstico da sarcopenia, na qual a avaliação da força muscular

passa a ser prioridade, criou uma lacuna na literatura, justificando a realização de estudos que sigam as diretrizes atuais. Assim, será possível verificar se as alterações propostas podem afetar o diagnóstico e o comportamento da sarcopenia em relação a outras condições de saúde.

Partimos da hipótese de que parâmetros respiratórios podem ser preditores de sarcopenia em idosos, e este parece ser o primeiro estudo a avaliar a capacidade das pressões respiratórias máximas (PRMs) e parâmetros espirométricos de discriminar sarcopenia em uma população de idosos residentes em comunidade, utilizando como critério diagnóstico a proposta mais recente do consenso EWGSOP.⁽¹⁾ Assim, pesquisas para investigar a relação entre sarcopenia e condição respiratória em idosos podem contribuir para a atenção à saúde desse grupo populacional, tornando oportuno o diagnóstico de sarcopenia em idosos submetidos a testes respiratórios.

Este estudo teve como objetivo comparar PRMs e parâmetros espirométricos em uma amostra de idosos classificados como sem sarcopenia, sarcopenia provável e sarcopenia confirmada, assim como testar a capacidade

Endereço para correspondência:

Rhaine Borges Santos Pedreira. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Núcleo de Estudos em Epidemiologia do Envelhecimento, Rua José Moreira Sobrinho, s/n, Jequiezinho, CEP 45205-490, Jequié, BA, Brasil.
Tel.: 55 73 3528-9600. E-mail: rhaineborges@gmail.com
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB; Protocolo n. BOL0603/2018).

dessas variáveis de discriminar sarcopenia em idosos residentes em comunidade.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, com dados do projeto denominado "Estado nutricional, comportamentos de risco e condições de saúde dos idosos de Lafaite Coutinho-BA", que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (Protocolo n. 491.661).

Contamos com o apoio da Secretaria Municipal de Saúde de Lafaite Coutinho, município do estado da Bahia, Brasil, que é 100% coberto pela Estratégia Saúde da Família, para localizar os idosos (≥ 60 anos) cadastrados nas duas Unidades de Saúde da zona urbana do município. Assim, foi realizado um censo, e 331 indivíduos foram identificados na triagem inicial. Desse total, 3 indivíduos se recusaram a participar do estudo e 10 foram excluídos por não terem sido localizados após três tentativas. Portanto, 318 idosos participaram das entrevistas. Foram excluídos os participantes cujas informações para a classificação da sarcopenia estavam incompletas e aqueles que não realizaram manovacuometria e/ou espirometria. A amostra final deste estudo envolveu 221 idosos (Figura 1).

A coleta de dados ocorreu em duas ocasiões. Inicialmente, foi realizada uma entrevista domiciliar por meio de um instrumento baseado na pesquisa Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento,⁽⁹⁾ o Questionário Internacional de Atividade Física adaptado para a população idosa,⁽¹⁰⁾ e a Escala de Depressão Geriátrica,⁽¹¹⁾ os dois últimos validados para uso no

Brasil. Também foram aplicados testes para avaliar o desempenho funcional na primeira ocasião. No segundo momento, os idosos foram convidados a comparecer à Unidade de Saúde onde estavam cadastrados, em horário previamente agendado, para a realização de medidas antropométricas, teste de força de preensão palmar e testes respiratórios.

Sarcopenia (variável dependente)

Sarcopenia foi diagnosticada com base no algoritmo recentemente proposto pelo consenso EWGSOP.⁽¹⁾ Inicialmente, os idosos foram classificados como não portadores de sarcopenia (força muscular, massa muscular e desempenho físico adequados); provável sarcopenia (força muscular insuficiente, mas massa muscular e desempenho físico adequados); sarcopenia confirmada (força muscular e massa muscular insuficientes, mas desempenho físico adequado); e sarcopenia confirmada grave (força muscular, massa muscular e desempenho físico insuficientes). Em seguida, a variável sarcopenia foi recategorizada, sendo consideradas para a análise dos dados três categorias: sem sarcopenia, sarcopenia provável e sarcopenia confirmada (incluindo doença grave).

Força muscular

A força muscular periférica foi avaliada por meio do teste de força de preensão palmar, utilizando-se um dinamômetro hidráulico (Saehan Corporation SH5001, Dangjin, Coreia do Sul).⁽¹²⁾

Força muscular insuficiente foi definida de acordo com sexo e IMC.⁽¹³⁾ O IMC foi classificado em três categorias⁽¹⁴⁾: IMC < 22 kg/m² (baixo peso); 22 kg/m²

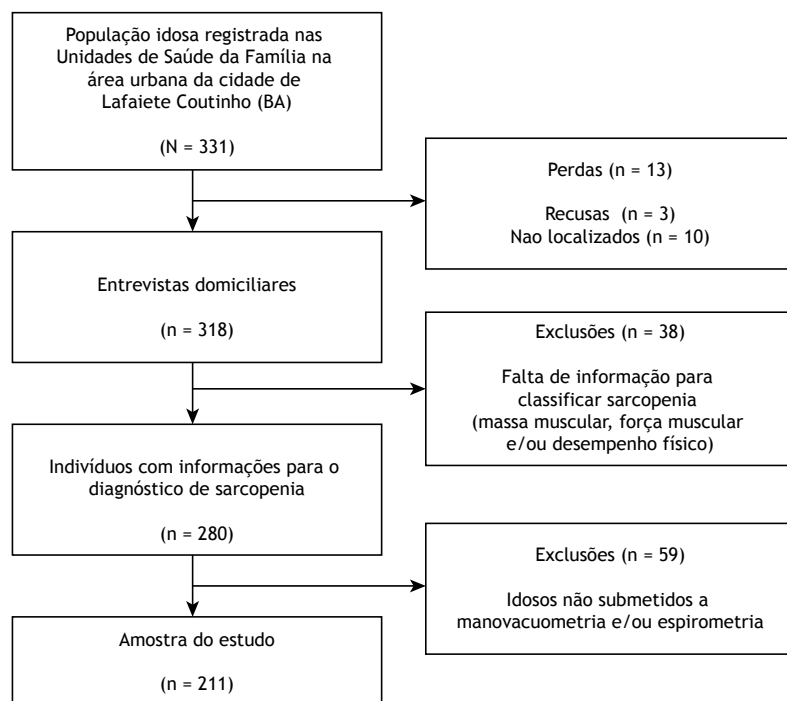


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos participantes.

$\leq \text{IMC} \leq 27 \text{ kg/m}^2$ (peso adequado); e $\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso). Para cada categoria de IMC, o ponto de corte para o resultado do teste de força de preensão palmar foi estabelecido no percentil 25. Assim, os participantes foram considerados com força muscular insuficiente quando apresentaram valores abaixo do ponto de corte relacionado à sua categoria de IMC e sexo. Aqueles que durante a coleta de dados não conseguiram realizar o teste por limitações físicas foram classificados como tendo força muscular insuficiente.

Massa muscular

A massa muscular total (MMT) foi calculada por meio de uma equação proposta por Lee et al.⁽¹⁵⁾ e validada para uso na população idosa brasileira por Rech et al.⁽¹⁶⁾:

$$\text{MMT (kg)} = (0,244 \times \text{MC}) + (7,8 \times \text{h}) - (0,098 \times \text{I}) + (6,6 \times \text{S}) + (\text{E} - 3,3)$$

onde MC é a massa corporal (em kg), h é a altura (em m), I é a idade (em anos), S é o sexo e E é a etnia.

Os valores 0 para mulheres e 1 para homens foram adotados para a variável sexo, e a etnia autorreferida foi categorizada adotando 0 para branca (branca, parda [exceto negra] e indígena), 1,2 para asiática e 1,4 para afrodescendentes (negro e negro misturado com outra raça).

A partir da MMT, o índice de massa muscular (IMM) foi estimado conforme proposto por Janssen et al.⁽¹⁷⁾:

$$\text{IMM} = \text{MMT}/\text{altura}^2$$

Por fim, o percentil 20 do IMM foi utilizado como ponto de corte para classificar os participantes com massa muscular insuficiente, estratificados por sexo.

Desempenho físico

O desempenho físico foi avaliado por meio do teste de caminhada de 2,44 metros. Desempenho físico insuficiente foi definido pelo critério adaptado por Guralnik et al.,⁽¹⁸⁾ e, primeiramente, a estatura foi classificada em duas categorias, de acordo com o sexo, com base na mediana. Posteriormente, para cada categoria de altura, o percentil 75 foi utilizado como ponto de corte para o tempo gasto durante o teste de caminhada. Assim, os idosos com valores acima do ponto de corte para o tempo gasto durante o teste de caminhada e aqueles que não realizaram o teste por limitação física foram considerados com desempenho físico insuficiente.

Variáveis independentes

Força muscular respiratória

As PRMs foram avaliadas seguindo as diretrizes da *American Thoracic Society*⁽¹⁹⁾ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽²⁰⁾ utilizando um manovacuômetro digital (MVD 300; Globalmed, Porto Alegre, Brasil).

Para a análise dos dados, foram utilizados os maiores valores de PÍmáx e PEmáx entre as manobras

consideradas aceitáveis e reprodutíveis. As manobras foram consideradas aceitáveis quando não ocorreram vazamentos e quando foram sustentadas por pelo menos dois segundos. Para serem consideradas reprodutíveis, dentre as três manobras aceitáveis, as duas com maiores valores não deveriam diferir mais que 10% entre si. Até cinco manobras podiam ser realizadas, respeitando um intervalo de um minuto entre elas. Esse valor foi excedido somente se a maior PRM fosse registrada na última manobra realizada, encerrando o teste quando uma pressão menor fosse gerada.

Parâmetros espirométricos

Parâmetros espirométricos foram coletados por meio do espirômetro CareFusion Microlab (Micro Medical Ltd., Rochester, Inglaterra), de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽²⁰⁾ As seguintes medidas foram coletadas: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, PFE e FEF_{25-75%}. Além dessas medidas, foram estimados os valores previstos para a população brasileira, conforme descrito por Pereira et al.⁽²¹⁾ e calculados. Para a análise estatística, foram consideradas apenas as variáveis em porcentagem dos valores previstos.

Características da população estudada

Foram coletadas as seguintes variáveis: variáveis sociodemográficas (sexo e faixa etária); hábitos de vida (tabagismo e nível de atividade física — utilizando a versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física⁽¹⁰⁾ e classificando os participantes como ativos ou insuficientemente ativos, respectivamente, aqueles que praticavam ≥ 150 min ou < 150 min de atividade física moderada/vigorosa por semana⁽²²⁾; condição de saúde (doenças crônicas; hospitalização nos últimos 12 meses; sintomas depressivos [utilizando a Escala de Depressão Geriátrica]⁽¹¹⁾; quedas nos últimos 12 meses; e capacidade funcional — em que as atividades básicas de vida diária (ABVD) foram avaliadas por meio das escalas de Katz et al.⁽²³⁾ e as atividades instrumentais de vida diária (AIVD) de acordo com Lawton & Brody.⁽²⁴⁾ Os participantes foram classificados como independentes quando conseguiam realizar atividades sem ajuda e como dependentes quando necessitavam de ajuda em pelo menos uma das atividades. A capacidade funcional foi classificada de forma hierárquica⁽²⁵⁾ em três categorias: independente, dependente somente para AIVD e dependente para ABVD e AIVD.

Análise estatística

Foram calculadas frequências absolutas e relativas, bem como medianas e amplitudes. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados.

A associação entre a sarcopenia e as variáveis categóricas foi realizada por meio do teste do qui-quadrado (associação linear-linear). Para comparar PÍmáx, PEmáx e parâmetros espirométricos entre os subgrupos sem sarcopenia, sarcopenia provável e sarcopenia confirmada, foi utilizado o teste *one-way*

ANOVA, seguido do teste post hoc de Tukey para variáveis com distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste U de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal. O teste U de Mann-Whitney também foi utilizado para a análise comparativa entre os sexos.

A associação entre o perfil de sarcopenia e os parâmetros respiratórios foi avaliada por meio de análise de regressão logística multinomial e expressa em OR e IC95%. Nessa análise, foram feitos ajustes para a variável sexo e as covariáveis que tiveram associação significativa com o diagnóstico de sarcopenia.

O poder diagnóstico da sarcopenia determinado por PRM e parâmetros espirométricos e a identificação dos melhores pontos de corte, diferenciados entre homens e mulheres, foram avaliados por meio dos parâmetros fornecidos por uma curva ROC: ASC, sensibilidade e especificidade.

Significância foi fixada em 5% ($p \leq 0,05$). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e o pacote estatístico MedCalc, versão 9.1.0.1 (MedCalc, Mariakerke, Bélgica).

RESULTADOS

A população do estudo envolveu 221 idosos, sendo 54,3% do sexo feminino e 19,5% com idade ≥ 80 anos. As características da amostra de acordo com o perfil de sarcopenia são apresentadas na Tabela 1. A prevalência de sarcopenia provável foi de 20,4% e a de sarcopenia confirmada foi de 4,1%.

A Tabela 2 mostra que homens e mulheres idosos com sarcopenia confirmada apresentaram valores de PEmáx significativamente menores do que aqueles com sarcopenia provável e sem sarcopenia. Em relação à PImáx, apenas os idosos do sexo masculino com

Tabela 1. Características da amostra geral e segundo subgrupos do perfil de sarcopenia.^a

Variáveis	Total (n = 221)	% de respostas	Sem sarcopenia (n = 167)	Subgrupo Sarcopenia provável (n = 45)	Sarcopenia confirmada (n = 9)	p
Sexo		100				0,968
Feminino	120 (54,3)		91 (54,5)	25 (55,6)	4 (44,4)	
Masculino	101 (45,7)		76 (45,5)	20 (44,4)	5 (55,6)	
Faixa etária, anos		100				0,004
60-69	84 (38,0)		76 (45,5)	7 (15,6)	1 (11,2)	
70-79	94 (42,5)		61 (36,5)	29 (64,4)	4 (44,4)	
≥ 80	43 (19,5)		30 (18,0)	9 (20,0)	4 (44,4)	
Tabagismo		96,8				0,616
Não fumante	91 (42,5)		71 (43,6)	18 (41,9)	2 (25,0)	
Ex-fumante	101 (47,2)		75 (46,0)	22 (51,1)	4 (50,0)	
Fumante	22 (10,3)		17 (10,4)	3 (7,0)	2 (25,0)	
Nível de atividade física		100				0,330
Ativo	157 (71,0)		122 (73,1)	30 (66,7)	5 (55,6)	
Insuficientemente ativo	64 (29,0)		45 (26,9)	15 (33,3)	4 (44,4)	
Doenças crônicas		94,6				0,049
Nenhuma	26 (12,4)		21 (13,1)	2 (4,8)	3 (42,8)	
Uma	81 (38,8)		66 (41,3)	13 (31,0)	2 (28,6)	
Duas ou mais	102 (48,8)		73 (45,6)	27 (64,2)	2 (28,6)	
Hospitalizações no ultimo ano		99,5				0,888
Nenhuma	188 (85,5)		142 (85,5)	38 (84,4)	8 (88,9)	
Uma ou mais	32 (14,5)		24 (14,5)	7 (15,6)	1 (11,1)	
Sintomas depressivos		99,5				0,566
Não	187 (85,0)		143 (85,6)	36 (81,8)	8 (88,9)	
Sim	33 (15,0)		24 (14,4)	8 (18,2)	1 (11,1)	
Quedas		98,2				0,035
Não	176 (81,1)		139 (84,2)	31 (70,5)	6 (75,0)	
Sim	41 (18,9)		26 (15,8)	13 (29,5)	2 (25,0)	
Capacidade funcional		99,5				0,888
Independente	137 (62,3)		103 (62,0)	28 (62,2)	6 (66,7)	
Dependente para AIVD	51 (23,2)		39 (23,5)	9 (20,0)	3 (33,3)	
Dependente para ABVD e AIVD	32 (14,5)		24 (14,5)	8 (17,8)	0 (0,0)	

AIVD: atividades instrumentais de vida diária; e ABVD: atividades básicas de vida diária. ^aValores expressos em n (%).

sarcopenia confirmada apresentaram valores inferiores em relação àqueles com sarcopenia provável e sem sarcopenia ($p \leq 0,05$). No subgrupo sem sarcopenia, os homens apresentaram valores de PImáx e PEmáx mais elevados do que as mulheres. No subgrupo provável sarcopenia, os homens também apresentaram valores de PEmáx mais elevados do que as mulheres ($p \leq 0,05$).

A Tabela 3 mostra que não houve diferenças significativas entre os parâmetros espirométricos nos subgrupos relacionados à sarcopenia ou entre os sexos ($p > 0,05$).

A análise ajustada do modelo de regressão logística multinomial mostrou que PImáx e PEmáx apresentaram uma associação inversamente proporcional com sarcopenia ($p \leq 0,05$), indicando que o aumento de uma unidade (1 cmH₂O) na PImáx e PEmáx reduziu a chance do desfecho nos idosos em 8% e 7%, respectivamente. Não houve associações dos parâmetros espirométricos nos subgrupos sarcopenia provável e sarcopenia confirmada (Tabela 4).

Os subgrupos sem sarcopenia e provável sarcopenia, por não apresentarem diferenças significativas entre as medianas nem associações no modelo ajustado, foram agrupados como “sem sarcopenia” para a análise da curva ROC. Independentemente do sexo, os resultados

das ASC ROC de PImáx e PEmáx indicaram valores acima de 0,70, o que pode ser considerado como bom poder preditivo. Os pontos de corte estabelecidos para a triagem de mulheres e homens idosos com sarcopenia, respectivamente, foram PImáx ≤ 46 cmH₂O e PEmáx ≤ 50 cmH₂O; e PImáx ≤ 63 cmH₂O e PEmáx ≤ 92 cmH₂O. Ressalta-se que a PEmáx apresentou melhor poder preditivo para sarcopenia, independente do sexo, bem como melhor sensibilidade e especificidade (Figura 2).

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a PEmáx foi menor no subgrupo com sarcopenia confirmada do que nos subgrupos sarcopenia provável e sem sarcopenia, independentemente do sexo, enquanto a PImáx foi menor apenas para homens com sarcopenia confirmada. Na comparação entre os sexos, foi possível observar que os homens do subgrupo sem sarcopenia apresentaram maiores valores de PImáx e PEmáx quando comparados às mulheres do mesmo subgrupo e que os homens do subgrupo provável sarcopenia apresentaram valores de PEmáx mais elevados quando comparados com as mulheres do mesmo subgrupo.

Tabela 2. Força muscular respiratória segundo sexo e subgrupos de perfil de sarcopenia.^a

Força muscular respiratória, cmH ₂ O	Mulheres			p*
	Sem sarcopenia (n = 91)	Sarcopenia provável (n = 25)	Sarcopenia confirmada (n = 4)	
PImáx	58,0 (27,0) [†]	61,0 (26,0)	43,0 (10,0)	0,086
PEmáx	72,0 (31,0) ^{b,†}	71,0 (37,0) ^{b,†}	48,0 (3,0) ^c	0,033
Força muscular respiratória, cmH ₂ O	Homens			p*
	Sem sarcopenia (n = 76)	Sarcopenia provável (n = 20)	Sarcopenia confirmada (n = 5)	
PImáx	81,0 (47,0) ^{b,†}	65,5 (34,0) ^b	48,0 (23,0) ^c	0,050
PEmáx	111,0 (42,0) ^{b,†}	104,5 (64,0) ^{b,†}	71,0 (53,0) ^c	0,026

^aValores expressos como mediana (IIQ). ^{b,c}Letras diferentes indicam diferença estatística ($p \leq 0,05$) entre os subgrupos (teste U de Mann-Whitney). *Teste de Kruskal-Wallis: [†] $p \leq 0,05$ entre sexos (teste U de Mann-Whitney).

Tabela 3. Parâmetros espirométricos segundo sexo e subgrupos de perfil de sarcopenia.^a

Variáveis	Mulheres			p
	Sem sarcopenia ^a (n = 85)	Sarcopenia provável ^a (n = 22)	Sarcopenia confirmada ^b (n = 3)	
CVF (% previsto)	69,0 (30,0)	63,5 (29,0)	47,0 (38,0)	0,404
VEF ₁ (% previsto)	72,0 (31,0)	61,5 (37,0)	50,0 (32,0)	0,398
VEF ₁ /CVF	80,3 (19,0)	81,1 (25,0)	75,7 (11,0)	0,664
PFE (% previsto)	41,0 (26,0)	40,0 (32,0)	32,0 (17,0)	0,249
FEF _{25-75%} (% previsto)	61,0 (53,0)	55,0 (71,0)	43,0 (26,0)	0,376
Variáveis	Homens			p
	Sem sarcopenia ^a (n = 73)	Sarcopenia provável ^a (n = 18)	Sarcopenia confirmada ^b (n = 5)	
CVF (% previsto)	72,0 (22,0)	67,0 (20,0)	69,0 (38,0)	0,065
VEF ₁ (% previsto)	68,0 (22,0)	62,5 (22,0)	68,0 (49,0)	0,512
VEF ₁ /CVF	77,4 (18,0)	78,4 (18,0)	68,7 (38,0)	0,123
PFE (% previsto)	38,0 (27,0)	38,0 (21,0)	31,0 (26,0)	0,163
FEF _{25-75%} (% previsto)	62,0 (44,0)	51,5 (42,0)	38,0 (60,0)	0,118

^aValores expressos como mediana (IIQ). ^bValores expressos como mediana (variação valor mínimo-máximo).

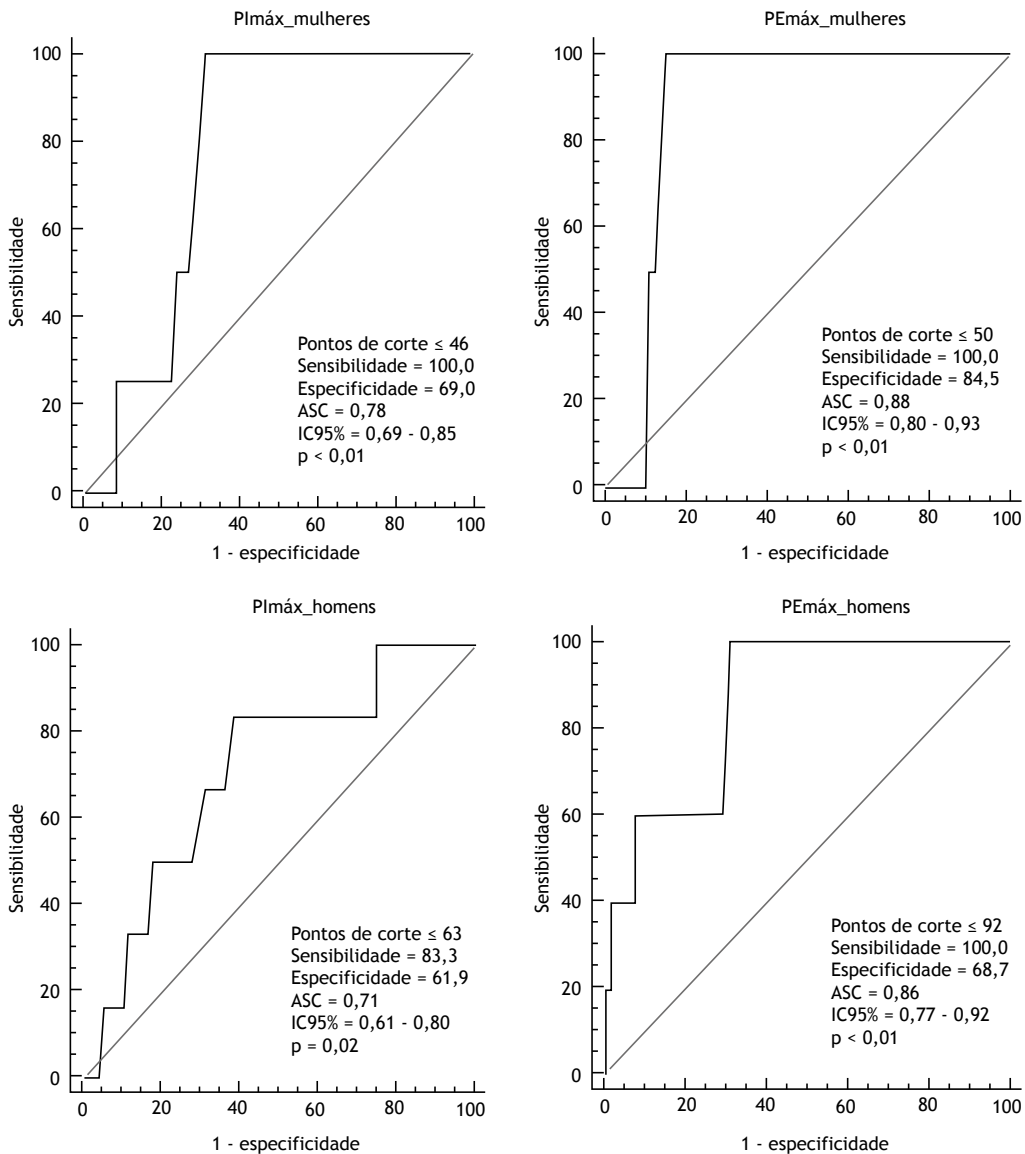


Figura 2. Pontos de corte, sensibilidade, especificidade e ASC ROC para pressões respiratórias máximas como discriminadores de sarcopenia em mulheres e homens idosos.

Ohara et al.⁽⁸⁾ observaram uma associação entre sarcopenia e força muscular respiratória e também identificaram que idosos com sarcopenia apresentaram menores valores de PI máx e PE máx quando comparados com aqueles sem sarcopenia. Além disso, os autores observaram uma associação entre a redução da força muscular respiratória e o declínio nos componentes da sarcopenia. Os processos fisiológicos que acompanham o envelhecimento afetam o sistema muscular do idoso, de modo que a fraqueza dos músculos respiratórios está associada ao declínio da musculatura periférica.⁽²⁶⁾

A sarcopenia diafragmática afeta a força desse músculo, repercutindo na capacidade inspiratória e também na capacidade de realizar manobras expulsivas importantes para a higienização das vias aéreas.⁽²⁷⁾ Esse achado foi reafirmado em um estudo de revisão que discutiu os mecanismos relacionados ao

envelhecimento das fibras musculares diafragmáticas.⁽⁴⁾ Assim, os achados do presente estudo corroboram a hipótese descrita acima. Além disso, destacamos que o envelhecimento é acompanhado por acentuada cifose torácica e aumento da rigidez da caixa torácica, reduzindo a capacidade de retração elástica e complacência pulmonar⁽²⁸⁾ e afetando a força muscular respiratória.^(29,30)

Neste estudo, homens com sarcopenia confirmada apresentaram melhor PI máx e PE máx do que mulheres com a doença, e homens com provável sarcopenia apresentaram melhor PE máx do que mulheres da mesma categoria, conforme relatado em estudo anterior.⁽³¹⁾ Esses achados podem ser explicados pelas diferenças que existem na composição corporal de homens e mulheres: os homens tendem a apresentar maior força e massa muscular.^(26,32)

Tabela 4. Associações entre os subgrupos sarcopenia provável e sarcopenia confirmada com pressões respiratórias máximas e parâmetros espirométricos.

Variáveis	Sarcopenia provável		Sarcopenia confirmada	
	OR ajustada* (IC95%)	p	OR ajustada* (IC95%)	p
PI _{máx} (cmH ₂ O)	1,00 (0,99-1,02)	0,403	0,92 (0,85-0,98)	0,018
PE _{máx} (cmH ₂ O)	1,00 (0,98-1,01)	0,882	0,93 (0,88-0,98)	0,011
CVF (% previsto)	0,99 (0,97-1,01)	0,522	0,68 (0,10-4,54)	0,691
VEF ₁ (% previsto)	0,99 (0,97-1,01)	0,571	0,98 (0,94-1,03)	0,483
VEF ₁ /CVF	1,01 (0,98-1,04)	0,548	1,00 (0,94-1,08)	0,870
PFE (% previsto)	0,99 (0,97-1,01)	0,653	0,93 (0,86-1,01)	0,093
FEF _{25-75%} (% previsto)	0,99 (0,98-1,00)	0,348	0,99 (0,95-1,02)	0,484

*Sexo, faixa etária, doenças crônicas e quedas.

Os resultados também mostraram que um aumento de 1 cmH₂O, tanto na PI_{máx} quanto na PE_{máx}, foi capaz de reduzir a chance de sarcopenia em idosos em 8% e 7%, respectivamente. Essa redução foi superior à relatada em outros estudos.⁽⁸⁾ Essas diferenças podem estar relacionadas aos perfis das populações quanto aos aspectos sociais e às condições de saúde. Diferenças metodológicas em relação aos critérios utilizados para o diagnóstico de sarcopenia também são destacadas, uma vez que nosso estudo utilizou o novo consenso EWGSOP,⁽¹⁾ enquanto Ohara et al.⁽⁸⁾ basearam seu estudo em recomendações anteriores. Acrescentamos que Ohara et al.⁽⁸⁾ utilizaram um manovacuômetro analógico, enquanto nós, um aparelho digital. Tais diferenças podem ter influenciado os valores observados.

Outro achado importante deste estudo foi a identificação de pontos de corte para auxiliar o rastreamento da sarcopenia a partir dos valores obtidos na manovacuometria. Em nosso estudo, observamos que os pontos de corte para PI_{máx} e PE_{máx} apresentaram melhores valores de sensibilidade para ambos os sexos e melhor especificidade para mulheres em relação aos do estudo de Ohara et al.⁽⁸⁾ Ambos os estudos tiveram pontos de corte semelhantes para mulheres idosas e sugeriram valores maiores para os homens, embora os pontos de corte para os homens tenham sido bastante distintos entre os dois estudos. Essas diferenças também podem ter ocorrido por diferenças no perfil das amostras de homens idosos, além de diferenças metodológicas entre os dois estudos quanto ao diagnóstico de sarcopenia.^(1,33) Comparações com outros estudos nacionais não foram possíveis, pois ainda existem poucas investigações propondo pontos de corte para o diagnóstico de sarcopenia em idosos residentes em comunidade no Brasil.

A análise de sensibilidade dos pontos de corte da PE_{máx}, para ambos os sexos, e da PI_{máx}, principalmente nas mulheres, demonstrou que esses parâmetros são muito eficientes no diagnóstico real da sarcopenia na população idosa em comunidade. Além disso, verificamos que o ponto de corte para PE_{máx} também apresentou alta especificidade para mulheres idosas.

Considerando as repercussões que a sarcopenia pode gerar na vida dos idosos, como declínio funcional e vulnerabilidade a doenças respiratórias, é importante identificar parâmetros respiratórios capazes de

predizer a sarcopenia por meio de pontos de corte com sensibilidade e especificidade adequadas. Com essas informações, os profissionais de saúde terão mais uma oportunidade de rastreamento da sarcopenia na avaliação respiratória do idoso, e a manovacuometria poderá fornecer informações úteis para estabelecer intervenções precoces e reverter ou minimizar os efeitos adversos da doença.

Não houve diferenças significativas nos parâmetros espirométricos entre os subgrupos analisados, nem associações dos parâmetros espirométricos com os subgrupos de sarcopenia provável e confirmada. Esses resultados diferem dos de Ohara et al.,⁽⁷⁾ nos quais pior função pulmonar (CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}) e pior força muscular foram evidenciadas em idosos com sarcopenia do que naqueles sem sarcopenia. Neste estudo, os parâmetros espirométricos foram apresentados como porcentagens dos valores previstos, enquanto Ohara et al.⁽⁷⁾ utilizaram os valores reais (em L ou L/s). As equações para o cálculo dos valores previstos consideram características do paciente, como sexo, idade, peso e altura, que não são consideradas na análise dos valores reais. Esses aspectos podem justificar os diferentes resultados encontrados. Nesse sentido, considerando as divergências entre os resultados e o pequeno número de estudos disponíveis na literatura que corroboram essa discussão, sugere-se que mais estudos sejam realizados para investigar esses aspectos.

Uma limitação do presente estudo foi a utilização de equações que consideram medidas antropométricas para estimar a massa muscular. Apesar da escolha de equações validadas e úteis para auxiliar no diagnóstico de sarcopenia em estudos populacionais, estudos de imagem mais complexos poderiam produzir medidas mais precisas. Além disso, salientamos que o número de indivíduos em cada grupo, de acordo com a classificação da sarcopenia,⁽¹⁾ pode ter influenciado os resultados obtidos.

Apesar das limitações, este parece ser o primeiro estudo a propor pontos de corte de PI_{máx} e PE_{máx} para o diagnóstico de sarcopenia em idosos residentes em comunidade, considerando o novo consenso EWGSOP.⁽¹⁾ O uso dos pontos de corte apresentados neste estudo, seja na prática clínica ou como medida de referência para outros estudos, pode contribuir para uma investigação mais detalhada da condição de saúde do idoso.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RBSB: busca na literatura, coleta de dados, desenho do estudo, análise dos dados, preparação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final. MHF, TAB, PAP e RSC: coleta de dados, revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

JAOC: coleta de dados, desenho do estudo, análise dos dados, revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
- Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2017;103(3):184-189. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309995>
- Bahat G, Tufan A, Ozkaya H, Tufan F, Akpinar TS, Akin S, et al. Relation between hand grip strength, respiratory muscle strength and spirometric measures in male nursing home residents. *Aging Male*. 2014;17(3):136-140. <https://doi.org/10.3109/13685538.2014.936001>
- Elliott JE, Greising SM, Mantilla CB, Sieck GC. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;226:137-146. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.10.001>
- Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Fujiwara Y, Ihara K, et al. Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):331-340. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0777-9>
- Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Watanabe Y, Motokawa K, et al. Definition of Respiratory Sarcopenia With Peak Expiratory Flow Rate. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(8):1021-1025. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.12.013>
- Ohara DG, Pegorari MS, Santos NLO, Silva CFR, Oliveira MSR, Matos AP, Jamami M. Cross-sectional study on the association between pulmonary function and sarcopenia in Brazilian community-dwelling elderly from the Amazon region. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):181-187. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1290-y>
- Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL, de Fátima Ribeiro Silva C, Oliveira MSR, Matos AP, et al. Cross-Sectional Study on the Association between Pulmonary Function and Sarcopenia in Brazilian Community-Dwelling Elderly from the Amazon Region. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):181-187. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1290-y>
- Albala C, Lebrão ML, León Díaz EM, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A, et al. The Health, Well-Being, and Aging ("SABE") survey: methodology applied and profile of the study population [Article in Spanish]. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(5-6):307-322. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000500003>
- Benedetti TRB, Antunes PC, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):11-16. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000100004>
- Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the ++abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form [Article in Portuguese]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2B):421-426. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300013>
- Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. *Acta Fisiatrica*. 2007;14(2):104-110. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20070002>
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- American Academy of Family Physicians. American Dietetic Association. National Council On The Aging. Nutrition Screening Initiative. Nutrition screening and intervention resources for healthcare professionals working with older adults. Washington DC: American Dietetic Association; 2002.
- Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models [published correction appears in *Am J Clin Nutr* 2001 May;73(5):995]. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):796-803. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.796>
- Rech CR, Dellagrana RA, Marucci MFN, Petroski EL. Validade de equações antropométricas para estimar a massa muscular em idosos. *Rev Bras Cineantropom Desemp Hum*. 2012;14(1):23-31. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2012v14n1p23>
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413-421. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh058>
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-M94. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.M85>
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
- Pereira CAC, 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>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2010 [cited 2021 Aug 1]. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
- KATZ S, FORD AB, MOSKOWITZ RW, JACKSON BA, JAFFE MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA*. 1963;185:914-919. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Hoeymans N, Feskens EJ, van den Bos GA, Kromhout D. Measuring functional status: cross-sectional and longitudinal associations between performance and self-report (Zutphen Elderly Study 1990-1993). *J Clin Epidemiol*. 1996;49(10):1103-1110. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00210-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00210-7)
- Shin HI, Kim DK, Seo KM, Kang SH, Lee SY, Son S. Relation Between Respiratory Muscle Strength and Skeletal Muscle Mass and Hand Grip Strength in the Healthy Elderly. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(4):686-692. <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.4.686>
- Greising SM, Mantilla CB, Medina-Martinez JS, Stowe JM, Sieck GC. Functional impact of diaphragm muscle sarcopenia in both male and female mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(1):L46-L52. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00064.2015>
- Cruz C, Cruz L, Reis R, Inácio F, Veríssimo M. Doença alérgica respiratória no idoso. *Rev Port Imunoalergol*. 2018;26(3):189-205.
- Diz JBM, Queiroz BZ, Tavares LB, Pereira LSM. Prevalence of sarcopenia among the elderly: findings from broad cross-sectional studies in a range of countries. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2015;18(3):665-678. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14139>
- Rosa RS, Bianchi PD, Hansen D, Monschau BT. Alterations of the physiological pulmonary function due to aging on the functionality of elder people [Article in Portuguese]. *Fisioter Brasil*. 2014;15(1):16-21. <https://doi.org/10.33233/fb.v15i1.307>
- Simões RP, Auad MA, Dionísio J, Mazzonetto M. Influência da idade e do sexo na força muscular respiratória. *Fisioter Pesq*. 2007;14(1):36-41. <https://doi.org/10.1590/fpusp.v14i1.75507>
- Falsarella GR, Gasparotto LPR, Coimbra IB, Coimbra AMV. Envelhecimento e os fenótipos da composição corporal. *Rev Kairós*. 2014;17(2):57-77. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232014000100019>
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>



Oscilometria intra-breath para avaliação da função pulmonar em crianças e adolescentes com história de prematuridade

Bruna Freire Accorsi¹, Frederico Orlando Friedrich¹, Andréa Lúcia Corso², Juliana Pontes da Rosa³, Marcus Herbert Jones^{1,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Neonatologia e Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Recebido: 14 julho 2021.

Aprovado: 1 novembro 2021.

Trabalho realizado no Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a impedância do sistema respiratório (Z_{sr}) e parâmetros espirométricos em crianças e adolescentes com e sem história de prematuridade. **Métodos:** Foi analisada uma amostra de 51 indivíduos entre 11 e 14 anos de idade: 35 com história de prematuridade (grupo pré-termo) e 16 nascidos a termo (grupo a termo). A função pulmonar foi medida por meio de espirometria, oscilometria espectral e oscilometria *intra-breath*. **Resultados:** A espirometria e a oscilometria espectral não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos pré-termo e a termo. No entanto, a oscilometria *intra-breath* demonstrou diferenças significativas entre os dois grupos quanto à alteração da resistência, à reatância ao final da inspiração e à alteração da reatância ($p < 0,05$ para todas). **Conclusões:** Nossos achados sugerem que as anormalidades na Z_{sr} persistem em crianças e adolescentes com história de prematuridade e que a oscilometria *intra-breath* é mais sensível do que a oscilometria espectral. São necessários estudos maiores para validar esses achados e para explorar o impacto do peso e idade gestacional ao nascer na Z_{sr} mais tarde na vida.

Descritores: Oscilometria; Nascimento prematuro; Testes de função respiratória; Mecânica respiratória; Espirometria.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 15 milhões de crianças nascem prematuras a cada ano, correspondendo a 11% de todos os nascidos vivos no mundo. Desses 15 milhões de crianças, aproximadamente 1 milhão morre no primeiro mês de vida por complicações respiratórias.⁽¹⁾ O ambiente intrauterino desempenha um papel essencial no crescimento pulmonar e na subsequente saúde respiratória. A interrupção desse desenvolvimento em decorrência da prematuridade pode causar danos ao sistema respiratório. Embora avanços na terapia intensiva neonatal tenham estendido a sobrevida de prematuros, a morbidade respiratória é uma complicação frequente.⁽²⁾ Acompanhar a função pulmonar dessas crianças em médio e longo prazo parece ter grande relevância para a continuação do seu desenvolvimento respiratório.⁽³⁾ Além da espirometria e de outros testes de função pulmonar amplamente utilizados, esse acompanhamento pode ser realizado por meio da oscilometria, técnica que mede a impedância do sistema respiratório (Z_{sr}).⁽⁴⁾ Embora muito se saiba sobre a função pulmonar de crianças e adolescentes nascidos prematuros, existem poucos dados sobre a Z_{sr} .

A espirometria pode auxiliar na tomada de decisão relacionada ao controle das doenças respiratórias, facilitando o diagnóstico e permitindo a quantificação dos

defeitos ventilatórios.⁽⁵⁾ Estudos anteriores que utilizaram a espirometria para avaliar neonatos prematuros ao longo da infância demonstraram que o grau de comprometimento da função pulmonar é inversamente proporcional à idade gestacional (IG) ao nascer.⁽⁶⁾

Muitos autores avaliaram pacientes que foram prematuros extremos acometidos por doenças respiratórias, principalmente a displasia broncopulmonar, e constataram que a função pulmonar era menor nesses pacientes do que nos controles.⁽⁷⁻¹⁰⁾ No entanto, poucos estudos analisaram a função pulmonar de indivíduos que foram prematuros moderados a tardios e apresentaram ou não doenças respiratórias neonatais.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

A oscilometria é um método não invasivo de avaliação da mecânica respiratória.^(4,15) Em comparação com a espirometria, apresenta maior sensibilidade e especificidade na avaliação das vias aéreas periféricas.^(16,17) A oscilometria mede a Z_{sr} , que se caracteriza pela combinação de forças que se opõem ao movimento de entrada e saída de ar dos pulmões.⁽⁴⁾ A Z_{sr} é composta pela resistência do sistema respiratório (R_{sr}), que reflete a resistência ao atrito no sistema respiratório, e pela reatância do sistema respiratório (X_{sr}), que expressa a soma das propriedades elásticas e inerciais dos tecidos.

Um estudo comparativo da aplicabilidade da oscilometria e da espirometria em crianças e adolescentes sugeriu

Endereço para correspondência:

Marcus Herbert Jones. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6690, Jardim Botânico, CEP 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3320-3000. E-mail: mhjones@puccrs.br
Apoio financeiro: Nenhum.

que a primeira é mais precisa.⁽¹⁸⁾ Estudos anteriores também demonstraram que a oscilometria é mais sensível aos efeitos da exposição ambiental, sugerindo que é ideal para estudos epidemiológicos.⁽¹⁸⁾ Uma nova modalidade, a oscilometria *intra-breath*, tem mostrado sensibilidade ainda maior em crianças e adultos com doenças respiratórias. A análise *intra-breath* mostra alta sensibilidade para detectar comprometimento da função pulmonar.^(19,20) A oscilometria aplicada por meio da técnica do tubo de onda proporciona novos parâmetros para a análise da mecânica ventilatória. Por exigir apenas cooperação passiva do paciente, a técnica tem sido cada vez mais utilizada em crianças como complemento aos métodos clássicos de avaliação pulmonar.

Nossa hipótese foi a de que a oscilometria, particularmente a técnica *intra-breath*, seria mais sensível do que a espirometria para a detecção de anormalidades respiratórias em crianças e adolescentes com história de prematuridade. Para testar essa hipótese, aplicamos ambas as modalidades em uma amostra desses indivíduos.

MÉTODOS

Para os fins deste estudo, recrutamos indivíduos de uma coorte de prematuros anteriormente avaliados por nosso grupo.⁽²¹⁾ Em resumo, a coorte consistiu em crianças e adolescentes que nasceram prematuros (com < 37 semanas de IG), consecutivamente, entre junho de 2004 e abril de 2005, no Hospital São Lucas, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre (RS). Por meio de contato telefônico, recrutamos indivíduos entre os membros da coorte. Para formar o grupo controle, recrutamos indivíduos saudáveis, pareados por idade, que nasceram com ≥ 37 semanas de IG, entre os pacientes atendidos no ambulatório de pediatria do hospital. Todos os indivíduos (em ambos os grupos) tinham entre 11 e 14 anos de idade. Foram excluídos do grupo controle indivíduos com diagnóstico ou sinais e sintomas de doença pulmonar crônica e aqueles com história de sibilância recorrente (≥ 3 episódios alguma vez na vida), cirurgia torácica ou doença cardíaca. Para ambos os grupos, foram excluídos indivíduos que apresentaram sintomas respiratórios durante a amostragem ou que apresentaram impedimento para realização das manobras expiratórias forçadas. Após as exclusões, havia 35 indivíduos recrutados da coorte, designados coletivamente como grupo pré-termo, e 16 indivíduos recrutados junto ao ambulatório de pediatria, designados coletivamente como grupo a termo.

Como as manobras forçadas empregadas na espirometria têm impacto na R_{sr} e na X_{sr} , todos os indivíduos foram submetidos a oscilometria espectral e *intra-breath* antes da realização da espirometria. Antes do início dos exames, os indivíduos permaneceram em repouso por 5-10 min, período em que foi aplicado um questionário elaborado para a coleta de dados clínicos. Os procedimentos foram cuidadosamente explicados

aos participantes e seus responsáveis legais, com ênfase na necessidade de evitar vazamentos ao redor do bocal durante os testes. Para a espirometria e a oscilometria, o bocal continha um filtro bacteriano/viral com mínimo espaço morto. Para evitar vazamento de ar (durante todos os procedimentos), foi utilizado um clipe nasal. Todos os testes foram realizados em ambiente calmo e reservado.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês Científico e de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pais ou responsáveis legais, e todos os participantes assinaram um termo de assentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os critérios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

A oscilometria foi realizada de acordo com as diretrizes da *European Respiratory Society Task Force*.⁽¹⁵⁾ A Z_{sr} foi medida com equipamento feito sob medida incorporando um tubo de onda e um alto-falante.⁽²²⁾ A técnica do tubo de onda é uma variante da oscilometria clássica que permite a medição da impedância em bebês.⁽¹⁹⁾ A análise *intra-breath* foi utilizada porque há relatos de que ela é mais sensível do que a análise espectral para detectar doenças pulmonares.⁽²²⁾ Para a realização do teste, os participantes permaneceram sentados, utilizando um clipe nasal, com a cabeça em posição neutra e as bochechas firmemente apoiadas pelo examinador, mantendo ventilação espontânea por 20 s. As bochechas foram apoiadas para reduzir o efeito da complacência dos tecidos moles das vias aéreas superiores, que pode gerar impedância mecânica paralela à Z_{sr} . A Z_{sr} estimada foi corrigida para resistência do filtro. O equipamento mediu a Z_{sr} nas fases espectral e *intra-breath*. A oscilometria espectral mede a Z_{sr} ao longo de um sinal de múltiplas frequências variando de 6 Hz a 32 Hz. As análises multifrequenciais produzem uma média do desempenho da mecânica respiratória durante vários ciclos respiratórios. Em ambas as fases, foram obtidas três a seis curvas, que foram consideradas reprodutíveis se o coeficiente de variação para R_{sr} fosse $\leq 10\%$. Caso fossem obtidas quatro ou mais curvas, eram escolhidas as três mais semelhantes entre si e os resultados eram calculados como a média dessas três.

A oscilometria *intra-breath* utiliza uma única frequência para avaliar as alterações da mecânica respiratória nas diferentes fases de cada ciclo respiratório. Em nossos participantes, foi utilizada uma frequência de 10 Hz. Curvas com artefatos (tosse, ruído glótico, deglutição etc.) foram consideradas inaceitáveis. Nesses casos, a medida era descartada e outra curva era obtida, desde que o número máximo de tentativas não fosse ultrapassado.

Espirometria

A espirometria foi realizada de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.⁽²³⁾ Foi utilizado um espirômetro

Koko (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA) que foi calibrado todas as manhãs antes dos testes. Os participantes foram instruídos a realizar uma inspiração máxima seguida de uma expiração rápida e sustentada, repetindo essa manobra até que o teste fosse encerrado pelo examinador.⁽⁵⁾ Cada participante realizou o teste sentado, com a cabeça em posição neutra e utilizando um clipe nasal. Foram avaliados os seguintes parâmetros espirométricos: VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}. Os dados espirométricos, apresentados em escore Z, foram normalizados por meio de uma equação de referência.⁽²⁴⁾ Foram consideradas necessárias três curvas aceitáveis e duas reproduzíveis. Após a obtenção das curvas aceitáveis (platô ≥ 1 s na curva volume-tempo), foram aplicados os critérios de reprodutibilidade⁽²⁴⁾: os dois maiores valores de VEF₁ e CVF deveriam diferir em menos de 0,15 L. Os testes foram repetidos até a obtenção de valores reproduzíveis, não ultrapassando oito tentativas. As curvas fluxo-volume e volume-tempo foram analisadas durante o teste; aquelas que não preencheram os critérios de aceitação e reprodutibilidade foram excluídas no momento da amostragem.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o *R Environment for Statistical Computing*.⁽²⁵⁾ Valores de $p < 0,05$ em testes bicaudais foram considerados estatisticamente significativos. As principais variáveis do estudo foram avaliadas com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis numéricas são apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste exato de Fisher, e as variáveis numéricas foram analisadas com um teste t ou o teste de Wilcoxon, conforme apropriado, dependendo da distribuição dos dados. Os valores *intra-breath* foram comparados por reamostragem *bootstrap*.

RESULTADOS

Características da amostra

As características demográficas e antropométricas dos participantes são apresentadas na Tabela 1, segundo o grupo. Não houve diferenças significativas entre os grupos pré-termo e a termo quanto a essas características.

Dados perinatais

Dos 35 indivíduos do grupo pré-termo, 6 (17,1%) apresentaram alguma doença respiratória — definida como displasia broncopulmonar, doença da membrana hialina ou necessidade de ventilação mecânica — no período neonatal e 17 (48,6%) foram posteriormente diagnosticados com asma. Nenhum dos indivíduos do grupo a termo apresentou doença respiratória neonatal. Com relação ao peso ao nascer, 33 (94,3%) dos indivíduos do grupo pré-termo foram categorizados como adequados para a IG, contra 13 (81,2%) do grupo a termo (Tabela 2).

Espirometria

Os resultados da espirometria são apresentados na Tabela 3. Embora os valores tenham sido menores no grupo pré-termo do que no grupo a termo, as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Oscilometria espectral

As medidas de resistência e reatância nas frequências de 6, 8 e 10 Hz não diferiram significativamente entre os dois grupos ($p > 0,05$ para todas). Os valores médios globais de resistência, complacência, inertância e frequência de ressonância também não diferiram significativamente entre os grupos ($p > 0,05$ para todos). Esses dados são mostrados na Tabela 4.

Oscilometria intra-breath

Observamos diferenças na reatância ao final da inspiração, na alteração da resistência (ou seja, na diferença entre a resistência ao final da expiração e a resistência ao final da inspiração) e na alteração da reatância (ou seja, na diferença entre a reatância ao final da expiração e a reatância ao final da inspiração), todas significativas ($p = 0,027$, $p = 0,003$ e $p = 0,037$, respectivamente). Na análise *intra-breath*, as diferenças na resistência ao final da inspiração, na resistência ao final da expiração e na reatância ao final da expiração não alcançaram significância estatística ($p > 0,05$ para todas). Esses dados são apresentados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que a oscilometria *intra-breath* é capaz de detectar diferenças significativas entre crianças e adolescentes com história de prematuridade e aqueles que nasceram a termo. Por

Tabela 1. Características demográficas e antropométricas dos participantes*

Características	Grupos		p
	A termo (n = 16)	Pré-termo (n = 35)	
Idade, anos	12,90 (12,52-13,05)	12,88 (12,80-13,38)	0,167*
Sexo feminino	13 (81,2)	18 (51,4)	0,041†
Brancos	8 (50)	21 (60)	0,038†
Altura, cm	158,5 (152,5-162,0)	158,0 (153,5-163,0)	0,831*
Peso, kg	50,95 (41,78-61,38)	49,50 (40,70-63,45)	0,935*

*Valores expressos como mediana (IIQ) ou n (%). *Teste de Wilcoxon. †Teste exato de Fisher.

Tabela 2. Características perinatais dos participantes.^a

Características	Grupos		p
	A termo (n = 16)	Pré-termo (n = 35)	
Idade gestacional, semanas	39,3 ± 3,1	33,5 ± 1,5	0,167*
Classificação segundo a idade gestacional			
Prematuro extremo (< 28 semanas)	0 (0,0)	4 (11,4)	
Muito prematuro (28-31 semanas)	0 (0,0)	4 (11,4)	
Prematuro moderado (32-33 semanas)	0 (0,0)	6 (17,1)	
Prematuro tardio (34-36 semanas)	0 (0,0)	21 (60,0)	< 0,001†
A termo precoce (37-38 semanas)	7 (43,8)	0 (0,0)	
A termo (39-40 semanas)	6 (37,5)	0 (0,0)	
A termo tardio (≥ 41 semanas)	3 (18,8)	0 (0,0)	
Peso ao nascer, g	3.200 (2.795-3.397)	2.100 (1.780-2.530)	< 0,001‡
Classificação segundo o peso ao nascer			
Baixo peso extremo (< 1.000 g)	0 (0,0)	3 (8,6)	
Muito baixo peso (< 1.500 g)	0 (0,0)	3 (8,6)	
Baixo peso (< 2.500 g)	2 (12,5)	19 (54,3)	0,001†
Peso normal (≥ 2.500 g)	14 (87,5)	10 (28,6)	

^aValores expressos como média ± dp, n (%) ou mediana (IIQ). *Teste t. †Teste exato de Fisher. ‡Teste de Wilcoxon.

Tabela 3. Resultados da espirometria.^a

Variáveis	Grupos		p*
	A termo (n = 16)	Pré-termo (n = 35)	
CVF (escore Z)	0,40 (-0,44 a 1,20)	-0,43 (-0,93 a -0,38)	0,109
VEF ₁ (escore Z)	0,12 (-0,42 a 0,83)	-0,43 (-1,12 a 0,28)	0,096
VEF ₁ /CVF (escore Z)	-0,17 (-1,24 a 0,39)	-0,46 (-1,29 a 0,27)	0,670
FEF _{25-75%} (escore Z)	0,08 (-1,06 a 0,68)	-0,34 (-1,70 a -0,10)	0,256

^aValores expressos como mediana (IIQ). *Teste de Wilcoxon.

outro lado, não encontramos diferenças significativas entre esses dois grupos quanto às variáveis obtidas com a espirometria e a oscilometria espectral. Shackleton et al.⁽²⁶⁾ utilizaram a oscilometria espectral para analisar a Z_{sr} em pré-escolares nascidos prematuros tardios e constataram que a função pulmonar dessas crianças era comparável à de pré-escolares nascidos a termo. Seus achados estão de acordo com os nossos, já que observamos diferenças apenas quando utilizamos a oscilometria *intra-breath*. Essa fase da oscilometria é conhecida como fase *intra-breath* porque descreve a oscilação da Z_{sr} em cada ciclo respiratório (a R_{sr} e a X_{sr} são medidas em intervalos de 0,1 s), o que torna a análise *intra-breath* mais sensível do que a análise espectral.

No presente estudo, houve três variáveis em que foram encontradas diferenças entre os grupos pré-termo e a termo, sendo todas identificadas por meio da oscilometria *intra-breath*. Uma dessas variáveis foi a alteração da resistência. Em um estudo com o objetivo de identificar descritores de Z_{sr} com alta sensibilidade e especificidade para a detecção de obstrução das vias aéreas em crianças, Czövek et al.⁽²²⁾ constataram que essa mesma medida de função pulmonar (a alteração da resistência) detectou obstrução das vias aéreas com 92% de sensibilidade e 89% de especificidade em crianças com sibilância aguda. Nossos dados apoiam

a hipótese de que tanto a prematuridade quanto a sibilância recorrente apresentam resistência volume-dependente anormal (isto é, alterações correntes da R_{sr} entre o início e o final da inspiração). Estudos anteriores também mostraram que a R_{sr} é maior em crianças e adolescentes nascidos prematuros tardios do que naqueles nascidos a termo.⁽²⁷⁾

No presente estudo, também encontramos diferenças entre os grupos pré-termo e a termo quanto à reatância ao final da inspiração e à alteração da reatância. Essas variáveis descrevem a complacência pulmonar, de acordo com estudos anteriores que demonstraram que a complacência pulmonar tende a ser reduzida em indivíduos nascidos prematuros, mesmo em prematuros tardios.^(27,28) Constatamos que a reatância medida na fase *intra-breath* foi o índice oscilométrico mais comprometido nos indivíduos de nosso grupo pré-termo. Isso vai ao encontro dos achados de Lombardi et al.,⁽²⁹⁾ embora esses autores tenham analisado pré-escolares nascidos muito prematuros e empregado a oscilometria espectral. Ressaltamos que, por meio da utilização de uma técnica altamente sensível, o efeito da prematuridade na complacência respiratória pode ser detectado até a adolescência.

Vale notar que quase metade dos indivíduos de nosso grupo pré-termo tinha diagnóstico de asma. Embora o diagnóstico tenha sido relatado pelos pais (ou

Tabela 4. Resultados da oscilometria espectral e *intra-breath*.^a

Características	Grupos		p*
	A termo (n = 16)	Pré-termo (n = 35)	
Oscilometria espectral			
R _{sr6} , hPa·s·L ⁻¹	4,14 (3,38-5,12)	4,49 (3,85-4,78)	0,465
R _{sr8} , hPa·s·L ⁻¹	4,14 (3,22-4,83)	4,25 (3,73-4,73)	0,685
R _{sr10} , hPa·s·L ⁻¹	4,04 (3,15-4,60)	4,14 (3,58-4,72)	0,556
X _{sr6} , hPa·s·L ⁻¹	-0,96 (-1,40 a -0,77)	-0,94 (-1,26 a 0,65)	0,503
X _{sr8} , hPa·s·L ⁻¹	-0,61 (-0,92 a -0,41)	-0,64 (-0,87 a -0,35)	0,887
X _{sr10} , hPa·s·L ⁻¹	-0,42 (-0,72 a -0,19)	-0,33 (-0,55 a -0,10)	0,477
R _{sr} , hPa·s·L ⁻¹	3,98 (2,95-4,65)	4,17 (3,61-4,65)	0,383
C _{sr} , mL·hPa ⁻¹	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,589
I _{sr} , mL·hPa ⁻¹	0,01 (0,01-0,01)	0,01 (0,00-0,01)	0,612
f _{res}	13,83 (11,01-16,96)	12,82 (11,58-17,45)	0,935
Oscilometria intra-breath			
R _{ee} , hPa·s·L ⁻¹	3,17 (2,71-4,34)	3,94 (3,16-5,16)	0,118
R _{ei} , hPa·s·L ⁻¹	3,13 (2,66-4,13)	3,48 (2,72-3,88)	0,823
ΔR, hPa·s·L ⁻¹	0,06 (-0,02 a 0,26)	0,46 (0,13-0,84)	0,003
X _{ee} , hPa·s·L ⁻¹	-0,21 (-0,50 a 0,18)	-0,08 (-0,26 a 0,21)	0,477
X _{ei} , hPa·s·L ⁻¹	-0,28 (-0,69 a -0,11)	-0,06 (-0,32 a 0,11)	0,027
ΔX, hPa·s·L ⁻¹	0,15 (0,01-0,33)	0,04 (-0,11 a 0,16)	0,037

R_{sr6} : resistência do sistema respiratório a 6 Hz; R_{sr8} : resistência do sistema respiratório a 8 Hz; R_{sr10} : resistência do sistema respiratório a 10 Hz; X_{sr6} : reatância do sistema respiratório a 6 Hz; X_{sr8} : reatância do sistema respiratório a 8 Hz; X_{sr10} : reatância do sistema respiratório a 10 Hz; R_{sr} : resistência do sistema respiratório; C_{sr} : complacência do sistema respiratório; I_{sr} : inertância do sistema respiratório; f_{res} : frequência de ressonância; R_{ee} : resistência *at end-expiration* (ao final da expiração); R_{ei} : resistência *at end-inspiration* (ao final da inspiração); ΔR : alteração da resistência; X_{ee} : reatância *at end-expiration* (ao final da expiração); X_{ei} : reatância *at end-inspiration* (ao final da inspiração); e ΔX : alteração da reatância. ^aValores expressos como mediana (IIQ). *Teste de Wilcoxon.

responsáveis legais), essa informação é importante para a análise dos resultados. No entanto, nossa hipótese é a de que nem todos esses indivíduos realmente tinham asma; é possível que eles simplesmente tivessem história de sibilância recorrente em virtude da prematuridade.

Embora a prematuridade possa levar a alterações no desenvolvimento pulmonar após o período neonatal,⁽³⁰⁾ estudos anteriores que empregaram a espirometria para avaliar indivíduos com história de prematuridade não demonstraram alterações na função pulmonar ao longo da infância e adolescência,^(31,32) assim como constatado no presente estudo. No entanto, em estudos que avaliaram crianças e adolescentes que nasceram prematuros e tinham uma história mais grave, a espirometria mostrou diferenças entre esses indivíduos e os controles que nasceram a termo.⁽³³⁻³⁷⁾

O fato de termos constatado que a função pulmonar dos indivíduos do grupo pré-termo era comparável à daqueles do grupo a termo pode estar relacionado à preponderância de indivíduos nascidos prematuros tardios no primeiro grupo. Um estudo que utilizou a oscilometria para avaliar a Z_{sr} em pré-escolares nascidos prematuros tardios demonstrou que a função pulmonar dessas crianças era comparável à de crianças saudáveis nascidas a termo, sugerindo que os dados relacionados a indivíduos nascidos prematuros tardios devem ser incluídos nos dados normativos de referência para a oscilometria.⁽²⁶⁾ No entanto, outros estudos que

analisaram crianças e adolescentes nascidos prematuros tardios, em comparação com controles nascidos a termo, demonstraram que os primeiros apresentam menor função pulmonar na espirometria^(11,37) e maior R_{sr} na oscilometria de impulso.^(37,38) Outra possibilidade é que, na adolescência, com o desenvolvimento pulmonar, os adolescentes nascidos prematuros tardios já tenham alcançado função pulmonar semelhante à daqueles nascidos a termo. Um estudo, que comparou a função pulmonar de indivíduos nascidos prematuros extremos a tardios, aos 8-9 anos de idade e aos 14-17 anos de idade, com a de controles pareados por idade nascidos a termo, mostrou que a função pulmonar era menor naqueles indivíduos do que nos controles. No entanto, o grupo pré-termo apresentou melhor VEF₁ aos 14-17 anos de idade do que aos 8-9 anos, sugerindo que a função pulmonar melhora na adolescência.⁽³⁹⁾

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A principal limitação é o tamanho da amostra, que foi menor do que poderia ter sido, pois a pandemia do coronavírus tornou necessária a interrupção da coleta de dados. Um dos objetivos específicos inicialmente propostos era comparar a oscilometria e a espirometria quanto à acurácia para detecção de alterações pulmonares em adolescentes com história de prematuridade. No entanto, esse objetivo não pôde ser alcançado, pois o pequeno tamanho da amostra nos impediu de realizar uma análise de acurácia. Além disso, o fato de os indivíduos do grupo pré-termo terem sido recrutados de uma coorte existente pode constituir um viés de

seleção, e a amostra foi relativamente heterogênea, sendo ambos esses fatos potenciais limitações.

Resumindo, a oscilometria é um método viável e facilmente aplicável em crianças e adolescentes. Na análise da função pulmonar, a principal vantagem da técnica parece ser a inclusão da fase *intra-breath*, que é sensível o suficiente para detectar alterações na Z_{sr} . No presente estudo, identificamos variáveis que diferiram significativamente entre os grupos pré-termo e a termo na fase *intra-breath*. Esses achados sugerem que as anormalidades na Z_{sr} persistem em adolescentes com história de prematuridade e que a oscilometria *intra-breath* é mais sensível do que a oscilometria espectral.

Nossos achados reforçam a necessidade de mais estudos para investigar o impacto da prematuridade na função pulmonar medida por oscilometria *intra-breath*.

São necessários estudos maiores para validar esses achados e para explorar o impacto do peso e IG ao nascer na Z_{sr} mais tarde na vida.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BFA: concepção e desenho do estudo; coleta e análise dos dados; redação e revisão do manuscrito; aprovação da versão final. FOF: coleta e análise dos dados; revisão do manuscrito; aprovação da versão final. ALC: desenho do estudo; coleta dos dados; redação do manuscrito; aprovação da versão final. MHJ: desenho do estudo; análise dos dados; revisão do manuscrito; aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization; March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth [monograph on the Internet]. Geneva: WHO; 2012. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241503433/en/
- Filbrun AG, Popova AP, Linn MJ, McIntosh NA, Hershenson MB. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):369-375. <https://doi.org/10.1002/ppul.21378>
- Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(6):391-395. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.08.004>
- DUBOIS AB, BRODY AW, LEWIS DH, BURGESS BF Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8(6):587-594. <https://doi.org/10.1152/jappl.1956.8.6.587>
- Pereira CA. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(suppl 3):S1-S82.
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106(4):659-671. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.659>
- Malmberg LP, Mieskonen S, Pelkonen A, Kari A, Sovijärvi AR, Turpeinen M. Lung function measured by the oscillometric method in prematurely born children with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 2000;16(4):598-603. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d05.x>
- Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2007;150(3):256-261. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.007>
- Duiverman EJ, Den Boer JA, Roorda RJ, Rooyackers CM, Valstar M, Kerrebijn KF. Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscillometry after bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 1988;63(7 Spec No):727-732. <https://doi.org/10.1136/ad.63.7.Spec.No.727>
- Veneroni C, Wallström L, Sindelar R, Dellacà RL. Oscillatory respiratory mechanics on the first day of life improves prediction of respiratory outcomes in extremely preterm newborns. *Pediatr Res*. 2019;85(3):312-317. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0133-6>
- Mansell AL, Driscoll JM, James LS. Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1987;110(1):111-115. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80301-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80301-3)
- Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989;64(9):1284-1293. <https://doi.org/10.1136/ad.64.9.1284>
- Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1234-1240. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2070OC>
- Winck AD, Heinzmann-Filho JP, Schumann D, Zatti H, Mattiello R, Jones MH, et al. Growth, lung function, and physical activity in schoolchildren who were very-low-birth-weight preterm infants. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):254-260. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000159>
- King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753. <https://doi.org/10.1183/13993003.00753-2019>
- Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148(1-2):179-194. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.05.026>
- Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff)*. 2015;11(1):57-65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>
- Bellisario V, Piccioni P, Bugiani M, Squillacioti G, Levra S, Gulotta C, et al. Tobacco Smoke Exposure, Urban and Environmental Factors as Respiratory Disease Predictors in Italian Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):4048. <https://doi.org/10.3390/ijerph16204048>
- Gray DM, Czovek D, McMillan L, Turkovic L, Stadler JAM, Vanker A, et al. Intra-breath measures of respiratory mechanics in healthy African infants detect risk of respiratory illness in early life. *Eur Respir J*. 2019;53(2):1800998. <https://doi.org/10.1183/13993003.00998-2018>
- Chiabai J, Friedrich FO, Fernandes MTC, Serpa FS, Antunes MOB, Neto FB, et al. Intra-breath oscillometry is a sensitive test for assessing disease control in adults with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):372-377. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.06.005>
- Jones MH, Corso AL, Tepper RS, Edelweiss MI, Friedrich L, Pitrez PM, et al. Chorioamnionitis and subsequent lung function in preterm infants. *PLoS One*. 2013;8(12):e81193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081193>
- Czövek D, Shackleton C, Hantos Z, Taylor K, Kumar A, Chacko A, et al. Tidal changes in respiratory resistance are sensitive indicators of airway obstruction in children. *Thorax*. 2016;71(10):907-915. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208182>
- 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>
- 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>

25. Fox J. Using the R Commander: A Point-and-Click Interface for R. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017.
26. Shackleton C, Czovek D, Grimwood K, Ware RS, Radics B, Hantos Z, et al. Defining 'healthy' in preschool-aged children for forced oscillation technique reference equations. *Respirology*. 2018;23(4):406-413. <https://doi.org/10.1111/resp.13186>
27. McEvoy C, Venigalla S, Schilling D, Clay N, Spitalo P, Nguyen T. Respiratory function in healthy late preterm infants delivered at 33-36 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2013;162(3):464-469. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.042>
28. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):83-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.1.2107093>
29. Lombardi E, Fainardi V, Calogero C, Puglia M, Voller F, Cuttini M, et al. Lung function in a cohort of 5-year-old children born very preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1633-1639. <https://doi.org/10.1002/ppul.24179>
30. Maritz GS, Morley CJ, Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev*. 2005;81(9):763-771. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.07.002>
31. Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, Ford GW, Murton LJ, Slonim L, et al. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics*. 1992;89(6 Pt 2):1151-1158.
32. Qi-Qiang H, Tze-Wai W, Lin D, Zhuo-Qin J, Yang G, Guo-Zhen L, et al. Birth weight and lung function in a cohort of Chinese school children. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(7):662-668. <https://doi.org/10.1002/ppul.21035>
33. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 1):1178-1184. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.9610028>
34. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(1):43-49. <https://doi.org/10.1002/ppul.10402>
35. Palta M, Sadek-Badawi M, Madden K, Green C. Pulmonary testing using peak flow meters of very low birth weight children born in the perisurfactant era and school controls at age 10 years. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(9):819-828. <https://doi.org/10.1002/ppul.20662>
36. Ronkainen E, Dunder T, Peltoniemi O, Kaukola T, Marttila R, Hallman M. New BPD predicts lung function at school age: Follow-up study and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(11):1090-1098. <https://doi.org/10.1002/ppul.23153>
37. Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, Bellander T, Berggren-Broström E, Norman M, et al. Lung Function at 8 and 16 Years After Moderate-to-Late Preterm Birth: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20152056. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2056>
38. Er I, Gunlemez A, Uyan ZS, Aydoğan M, Oruc M, Isik O, et al. Evaluation of lung function on impulse oscillometry in preschool children born late preterm. *Pediatr Int*. 2016;58(4):274-278. <https://doi.org/10.1111/ped.12836>
39. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax*. 2012;67(1):54-61. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200329>



Efeitos da técnica de *breath stacking* após cirurgia abdominal alta: ensaio clínico randomizado

Débora da Luz Fernandes¹, Natiele Camponogara Righi¹,
Léo José Rubin Neto², Jéssica Michelin Bellé²,
Caroline Montagner Pippi², Carolina Zeni do Monte Ribas²,
Lidiane de Fátima Ilha Nichele³, Luis Ulisses Signori⁴,
Antônio Marcos Vargas da Silva⁴

1. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Funcional, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.
2. Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.
3. Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

Recebido: 9 julho 2021.

Aprovado: 24 novembro 2021.

Trabalho realizado na Unidade de Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da técnica de *breath stacking* (BS) associada à fisioterapia de rotina na função pulmonar, volumes pulmonares, pressões respiratórias máximas, sinais vitais, oxigenação periférica, mobilidade toracoabdominal e dor na incisão cirúrgica em pacientes no pós-operatório de cirurgia abdominal alta, bem como analisar a segurança do BS. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado com 34 pacientes divididos em grupo controle (n = 16), que realizou apenas a fisioterapia convencional, e grupo BS (n = 18), que realizou a fisioterapia convencional e BS. Ambos os grupos realizaram duas sessões diárias desde o 2º dia do pós-operatório até a alta hospitalar. Os desfechos primários foram CVF e Vt. A segurança do BS foi avaliada pela incidência de repercussões gastrointestinais, hemodinâmicas e respiratórias. **Resultados:** Embora a CVF tenha aumentado significativamente no momento da alta hospitalar em ambos os grupos, o efeito foi maior no grupo BS. Aumentos significativos do VEF₁, VEF₁/CVF, PFE e FEF_{25-75%} ocorreram apenas no grupo BS. Também houve aumentos significativos do V_E e do V_T no grupo BS, mas não em comparação com os valores do grupo controle no momento da alta. A P_{Imáx} e a P_{Emáx} aumentaram significativamente em ambos os grupos, com efeito maior no grupo BS. Houve uma diminuição significativa da FR e um aumento significativo da SpO₂ apenas no grupo BS. A SpO₂ aumentou agudamente após o BS; entretanto, não foram observadas alterações no grau de dispneia, sinais vitais e sinais de desconforto respiratório, e não foram observadas repercussões gastrointestinais e hemodinâmicas. **Conclusões:** O BS mostrou-se seguro e eficaz na recuperação da função pulmonar; melhoria dos volumes pulmonares, pressões respiratórias máximas e oxigenação periférica; e redução do trabalho respiratório no pós-operatório de cirurgia abdominal alta.

Descritores: Abdome/cirurgia; Ventilação pulmonar; Modalidades de fisioterapia.

[Identificador no ClinicalTrials.gov: NCT 04418700 (<http://www.clinicaltrials.gov/>)]

INTRODUÇÃO

O número de cirurgias cresceu exponencialmente nos últimos anos e, dentre elas, destaca-se a cirurgia abdominal.⁽¹⁾ A cirurgia abdominal alta (CAA), frequentemente usada para o diagnóstico e tratamento de diversas doenças,⁽²⁾ implica uma incisão nos quadrantes superiores da região abdominal.⁽³⁾ Alguns aspectos da CAA, tais como a anestesia, a incisão, fatores relacionados ao ato cirúrgico e características individuais do paciente,^(4,5) podem resultar em complicações como inibição reflexa do diafragma, dor, hipoventilação,⁽⁶⁾ redução da força muscular respiratória e inibição da tosse.⁽⁴⁾ O padrão respiratório pós-cirúrgico caracteriza-se predominantemente como restritivo, com diminuição do V_T, da CV e da capacidade residual funcional.^(6,7) Portanto, as complicações mais comuns após a CAA são atelectasias, hipoxemia,

pneumonia,^(8,9) infecção traqueobrônquica, insuficiência respiratória aguda, ventilação mecânica prolongada e/ou intubação, broncoespasmo,^(4,9) tromboembolismo pulmonar, derrame pleural e insuficiência respiratória.⁽¹⁰⁾ Essas complicações são causas diretas de aumento de morbidade, mortalidade, tempo de internação hospitalar e custos.⁽¹¹⁾

Diversas técnicas ou dispositivos mecânicos têm sido utilizados para estimular o paciente a inspirar profundamente e promover a expansão pulmonar.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Em 1990, por meio da técnica desenvolvida por Marini et al.⁽¹⁷⁾ para medir a CV, demonstrou-se que pacientes com diferentes diagnósticos eram capazes de gerar e manter volumes inspiratórios maiores do que aqueles alcançados por meio da espirometria de incentivo. Essa técnica, denominada *breath stacking* (BS, empilhamento

Endereço para correspondência:

Antônio Marcos Vargas da Silva. Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima, 1000, Prédio 26, Sala 4212, Cidade Universitária, Camobi, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Tel.: 55 55 3220-8234. Email: antonio.77@terra.com.br

Apoio financeiro: Este estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

de ar), consiste em inspirações sucessivas através de uma válvula unidirecional com o ramo expiratório obstruído. Esforços inspiratórios sucessivos com impedimento expiratório por meio de BS aumentam o volume torácico, promovendo a redistribuição do ar em áreas com diferentes constantes de tempo. A manutenção da inspiração máxima causa um aumento da pressão transpulmonar, recrutando alvéolos colapsados e contribuindo para o aumento da Pao_2 e da expansão pulmonar.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ A técnica de BS já foi aplicada em pacientes com doenças neuromusculares,⁽²⁰⁻²⁴⁾ lesão pulmonar aguda,⁽²⁵⁾ obesidade,^(13,26) no pós-operatório de cirurgia cardíaca⁽¹⁹⁾ e abdominal,⁽²⁷⁾ em pacientes traqueostomizados⁽²⁸⁾ e em crianças,⁽²⁰⁾ com resultados promissores no que tange à função pulmonar e mecânica respiratória.

Até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico randomizado realizado para avaliar a eficácia e segurança da técnica de BS em pacientes submetidos a CAA. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do uso da técnica de BS em conjunto com a fisioterapia de rotina na função pulmonar, volumes pulmonares, pressões respiratórias máximas, sinais vitais, oxigenação periférica, mobilidade toracoabdominal e dor na incisão cirúrgica durante a hospitalização após a CAA, bem como analisar a segurança da técnica de BS.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico randomizado realizado na Unidade de Cirurgia Geral da Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Santa Maria, em Santa Maria (RS). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes foram aleatoriamente divididos em grupo controle, que realizou fisioterapia de rotina na unidade, e grupo BS, tratado com fisioterapia de rotina e BS. A alocação em grupos ocorreu após o término da primeira avaliação por um pesquisador independente, usando a randomização no site random.org na proporção de 1:1. Os avaliadores desconheciam o tipo de intervenção.

O tamanho da amostra foi estimado após os resultados da CVF (em % dos valores previstos) dos 8 primeiros pacientes de cada grupo no momento da alta hospitalar, com poder de 80% e erro alfa de 5%. Como a diferença entre o grupo controle e o grupo BS quanto à CVF foi de 10,6% ($60,9 \pm 11,1\%$ vs. $71,5 \pm 9,7\%$), a amostra deveria ter pelo menos 16 pacientes em cada grupo. Os pacientes usados para o cálculo amostral também foram incluídos na análise estatística final. O poder do tamanho da amostra foi de 89,2%.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos submetidos a CAA com incisão no quadrante superior da região abdominal. Foram excluídos os pacientes com intolerância ao uso da máscara de BS, DPOC, asma, doença de Crohn e trauma hepático grave com repercussões hemodinâmicas, bem como aqueles que foram submetidos a esofagectomia, que apresentaram sepse com complicações hemodinâmicas

no pós-operatório, que necessitaram de reintervenção cirúrgica, que foram admitidos na UTI, que necessitaram de ventilação mecânica após a alta da sala de recuperação ou que apresentavam um distúrbio cognitivo que impossibilitasse a realização de avaliações ou intervenções.

Os prontuários médicos foram analisados a fim de preencher a lista de verificação com os critérios de inclusão e exclusão e registrar os resultados dos exames laboratoriais e as características antropométricas, clínicas e cirúrgicas. As avaliações ocorreram no segundo dia do pós-operatório (entre 24 e 48 h após a cirurgia) e no momento da alta hospitalar. Os desfechos primários foram CVF e VT. Os desfechos secundários foram pressão arterial (PA) sistêmica, FC, FR, SpO_2 , mobilidade toracoabdominal, limiar de percepção da dor, V_E , $VE_{1/1}$, relação $VE_{1/1}/CVF$, PFE, $FEF_{25-75\%}$, $PImáx$ e $PEmáx$.

A PA sistêmica e a FC foram medidas por meio de um estetoscópio (Littmann; 3M, Maplewood, MN, EUA) e um esfigmomanômetro (Premium; Beijing Choice Electronic Technology, Pequim, China). A SpO_2 foi avaliada por meio de um oxímetro de pulso portátil (G-Tech; Beijing Choice Electronic Technology). A FR foi medida pelos movimentos da caixa torácica durante os ciclos respiratórios em um minuto. A mobilidade toracoabdominal foi avaliada por meio de uma fita antropométrica posicionada em três marcos anatômicos: prega axilar, apêndice xifoide e linha umbilical. Em cada marco, foram realizadas três medidas, com um minuto de intervalo entre um marco e outro. Foi selecionado o maior valor medido em cada marco.⁽²⁹⁾ Para avaliar o limiar de percepção da dor na incisão cirúrgica, foi usado um algômetro digital de pressão (modelo FPX 50/220; Wagner Instruments, Greenwich, CT, EUA), que determina o limiar de dor à pressão. O avaliador exerceu pressão sobre a pele com uma ponta de borracha de 1 cm de diâmetro em um ângulo de 90°, a uma distância de 2-3 cm da incisão em três níveis (superior, médio e inferior). Em seguida, foi calculada a média dos três valores relatados pelo paciente como desconforto doloroso.⁽³⁰⁾ Além disso, foi usada uma escala visual analógica para avaliar a percepção da dor.

As medidas de V_T e V_E foram obtidas por meio de um espirômetro (Wright; British Oxygen Company, Londres, Inglaterra). As variáveis espirométricas (CVF, $VE_{1/1}$, relação $VE_{1/1}/CVF$, PFE e $FEF_{25-75\%}$) foram obtidas por meio de um espirômetro portátil (Spirobank II; Medical International Research, Roma, Itália), em conformidade com diretrizes internacionais⁽³¹⁾ e expressas em % dos valores previstos em conformidade com Pereira et al.⁽³²⁾ A força muscular respiratória ($PImáx$ e $PEmáx$) foi avaliada por meio de um manômetro digital (MVD300; GlobalMed, Porto Alegre, Brasil), e os resultados foram expressos em % dos valores previstos com base na equação de Pessoa et al.⁽³³⁾

Para analisar a segurança da técnica de BS, foram avaliadas as seguintes variáveis antes e depois da primeira sessão: grau de dispneia (escala modificada de Borg),⁽³⁴⁾ SpO_2 , FR, FC, PA, sinais de desconforto respiratório (taquipneia, sudorese, cianose, confusão

mental e uso de músculos acessórios) e sintomas gastrointestinais (náusea, vômito e dor abdominal).

Os pacientes do grupo controle receberam assistência fisioterapêutica de rotina, em duas sessões diárias, com o uso de técnicas de higiene brônquica, re-expansão pulmonar, mobilização geral, deambulação e orientações a respeito de cuidados pós-alta. Além da fisioterapia de rotina, o grupo BS foi tratado com a técnica de BS, sendo a primeira intervenção realizada entre 24 e 48 h após a cirurgia em duas sessões diárias até a alta hospitalar. A técnica de BS foi aplicada por meio de uma máscara facial de silicone acoplada a uma válvula unidirecional que permitia apenas a inspiração (o ramo expiratório estava obstruído).⁽¹⁸⁾ Os pacientes realizaram a manobra por meio de esforços inspiratórios sucessivos durante 20 s. Em seguida, o ramo expiratório foi desobstruído para permitir a expiração. Essa manobra foi repetida cinco vezes em cada série, com 30 s de intervalo entre uma e outra, em três séries⁽¹⁹⁾ (com 2 min de intervalo entre as séries).⁽³⁵⁾ A técnica foi realizada com a parte superior do corpo inclinada a 30° em relação ao plano horizontal. O tempo total de terapia foi de até 20 min. Durante as intervenções, houve monitoramento contínuo por meio de oximetria de pulso para mensuração da SpO₂ e FC.

A análise estatística foi realizada por meio do programa GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). A distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. O teste exato de Fisher foi usado para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, as comparações entre os grupos na linha de base foram realizadas por meio do teste t de Student não pareado ou do teste de Mann-Whitney. As comparações quanto à segurança da técnica de BS foram analisadas por meio do teste t de Student pareado. As variáveis com mais de duas medidas foram comparadas por meio de ANOVA de

duas vias para medidas repetidas, seguida de teste *post hoc* de Bonferroni. Os dados são apresentados em forma de média $\pm$ dp, e as diferenças entre os grupos foram expressas em Δ e seus respectivos IC95%. O nível de 5% foi considerado significativo ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Entre junho de 2020 e março de 2021, foram avaliados 47 pacientes potencialmente elegíveis, dos quais 36 preencheram os critérios e foram randomizados. No entanto, 2 pacientes retiraram o consentimento (1 de cada grupo) durante o estudo. Portanto, a amostra foi composta por 34 pacientes. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção de pacientes.

Os grupos foram semelhantes quanto às características antropométricas, clínicas e cirúrgicas, bem como quanto ao tempo de protocolo e aos resultados dos exames laboratoriais (Tabela 1). As cirurgias mais extensas foram laparotomia exploradora, em 11 pacientes (32,5%); hepatectomia parcial, em 6 (17,6%); esplenectomia, em 4 (11,8%); e colecistectomia aberta, em 3 (8,8%), com semelhança entre os grupos. Os grupos também foram semelhantes quanto ao número de cirurgias eletivas e de emergência. Os principais diagnósticos clínicos foram abdome agudo perfurativo por trauma, em 6 pacientes (17,7%); neoplasia hepática, em 6 (17,7%); neoplasia retal, em 4 (11,8%); neoplasia pancreática, em 3 (8,8%); e câncer de estômago, em 2 (5,9%).

Houve um aumento da CVF em ambos os grupos, mais pronunciado no grupo BS. Além disso, VEF₁, VEF₁/CVF, PFE, FEF_{25-75%}, V_T e V_E aumentaram significativamente no grupo BS, porém não no grupo controle (Tabela 2). Ambos os grupos apresentaram um aumento significativo da PImáx e PEmáx no momento da alta hospitalar, embora o efeito tenha sido maior no grupo BS.

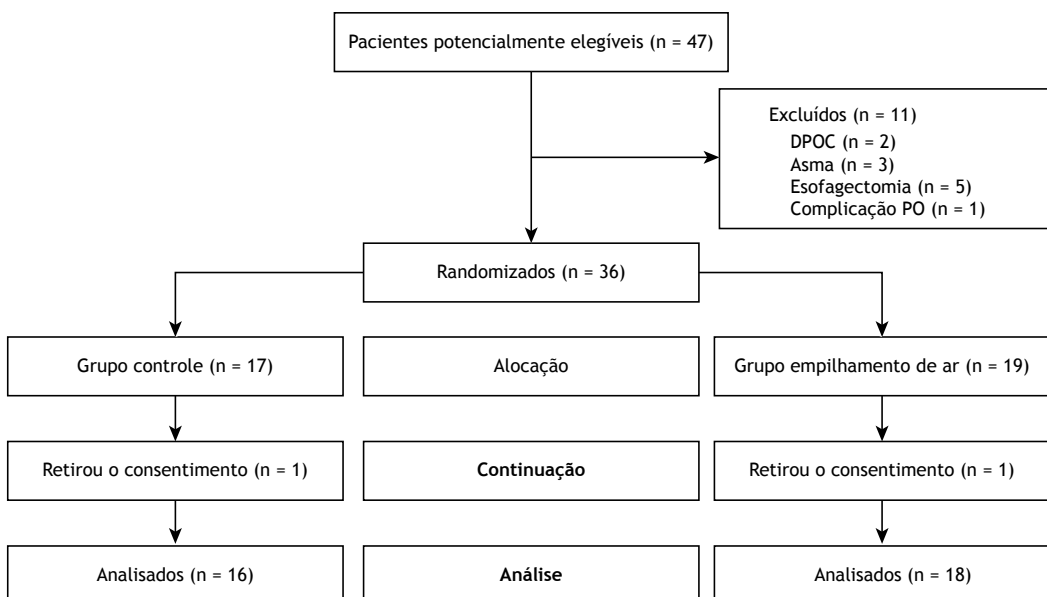


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes. PO: pós-operatória.

Houve uma diminuição significativa da FR e da temperatura corporal e um aumento significativo da SpO_2 no grupo BS no momento da alta hospitalar, porém não no grupo controle. Não houve alterações em outros sinais vitais em nenhum dos dois grupos (Tabela 3).

A mobilidade toracoabdominal e a percepção da dor avaliada por algometria foram semelhantes em ambos os grupos. Houve uma diminuição significativa da percepção da dor pela escala visual analógica em ambos os grupos, mas não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 4).

Os achados referentes à segurança da técnica de BS são apresentados na Tabela 5. Houve um aumento da SpO_2 como resposta aguda ao BS; entretanto, não houve alterações nem no grau de dispneia nem nos sinais vitais. Não houve alterações significativas nem nos sinais de desconforto respiratório nem nos sintomas gastrointestinais. Com base nos relatos, apenas 1 paciente (2,9%) apresentou dor abdominal leve antes do BS, que cessou logo após sua realização, e 2 permaneceram com náusea (5,8%). Durante o estudo, não houve necessidade de interrupção do protocolo, e não foram observados eventos adversos relacionados aos dados coletados.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste ensaio clínico mostraram que o uso de BS com fisioterapia de rotina após a CAA favoreceu a recuperação da função pulmonar, melhorou as pressões respiratórias máximas e a oxigenação e reduziu a FR no momento da alta hospitalar.

Nossos resultados mostraram uma recuperação significativa da CVF em ambos os grupos, mas o efeito foi mais significativo no grupo BS. Em comparação com

o grupo controle, o grupo BS apresentou respostas significativamente favoráveis no VEF_1 , VEF_1/CVF , PFE e $FEF_{25-75\%}$. Como sugeriram Baker et al.,⁽¹⁸⁾ o BS permite a mobilização de volumes pulmonares maiores, provavelmente em virtude do aumento da complacência pulmonar e da diminuição da resistência do sistema respiratório, resultando no recrutamento de alvéolos colapsados e re-expansão de áreas de atelectasia. Inspirações sucessivas aumentam progressivamente o volume pulmonar até que os volumes inspiratórios máximos sejam atingidos involuntariamente, ativando maior expansão pulmonar, da capacidade residual funcional para a capacidade pulmonar plena.⁽¹³⁾ Nesse contexto, a recuperação da CVF parece estar relacionada ao aumento do volume de ar mobilizado. A melhoria do VEF_1 e da relação VEF_1/CVF em resposta ao BS também sugere que a técnica é capaz de mobilizar volumes pulmonares maiores.⁽²²⁾

Como se demonstrou em um estudo anterior,⁽²³⁾ a geração de fluxos expiratórios mais elevados parece estar relacionada ao momento de insuflação máxima alcançada pela técnica de BS, o que pode explicar o aumento do PFE e do $FEF_{25-75\%}$ após a técnica. Uma vez que se alcança isso, o volume de ar comprimido é liberado sob a força dos músculos expiratórios, melhorando assim a fase explosiva da tosse com a retração dos pulmões, distensão da parede torácica e alongamento dos músculos expiratórios,⁽²³⁾ isto é, quanto maior for o volume inspirado, maior será a pressão de recolhimento elástico e o PFE.⁽²⁸⁾ Por isso, fica evidente em nosso estudo o impacto positivo da manobra na evolução do PFE e do $FEF_{25-75\%}$.

Outras investigações demonstraram os efeitos favoráveis do BS na CVF e no pico de fluxo da tosse em pacientes com esclerose lateral amiotrófica⁽²¹⁾ e no declínio da função pulmonar naqueles com distrofia muscular de

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas dos pacientes (N = 34).^a

Variável	Grupo		p
	Controle (n = 16)	Empilhamento de ar (n = 18)	
Sexo masculino, n (%)	8 (50,0)	10 (55,5)	0,75
Idade, anos	53,0 ± 13,1	45,6 ± 12,5	0,10
IMC, kg/m ²	26,7 (24,2-34,2)	25,0 (22,2-29,0)	0,08
Tempo de internação hospitalar, dias	7,0 (6,0-8,8)	6,5 (5,0-8,3)	0,40
Duração do protocolo, dias	4 (3-5)	4 (4-4)	0,61
Tempo cirúrgico, min	177,0 ± 75,0	161,5 ± 59,2	0,50
Tempo de anestesia, min	229,7 ± 83,7	201,9 ± 62,7	0,28
Exames laboratoriais			
Hemoglobina, g/dL	12,1 ± 2,4	11,6 ± 2,3	0,55
Eritrócitos, × 10 ⁵ mm ³	4,1 ± 0,7	4,1 ± 0,8	0,78
Leucócitos, × 10 ³ mm ³	10,530 ± 6,355	9,611 ± 4,198	0,62
Plaquetas, × 10 ³ mm ³	194 (151-286)	215 (169-307)	0,52
Creatinina, mg/dL	0,9 (0,8-1,2)	0,8 (0,7-1,3)	0,54
Ureia, mg/dL	44,0 ± 21,5	35,7 ± 11,7	0,20
TP, s	14,3 (14,0-17,2)	15,3 (14,1-16,5)	0,83
TTP, s	37,6 (34,9-41,0)	36,7 (32,0-45,1)	0,90

TP: tempo de protrombina; e TTP: tempo de tromboplastina parcial. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou mediana (IIQ), exceto onde indicado.

Tabela 2. Comparação dos grupos controle e empilhamento de ar quanto à função pulmonar, ventilação e força muscular respiratória no 2º dia do pós-operatório e no momento da alta.^a

Variável	Grupo						ΔBS – Controle
	Controle			BS			
	2º DPO	Alta	ΔAlta – 2º DPO	2º DPO	Alta	ΔAlta – 2º DPO	
CVF, % do prev.	47,0 ± 15,3	59,8 ± 26,0	12,8 (0,7-24,9)*	47,3 ± 18,1	77,7 ± 25,2	30,4 (19,0-41,8)*	17,6 (3,4-31,8)*
VEF ₁ , % do prev.	43,6 ± 15,0	55,6 ± 24,6	12,1 (-0,2 to 24,3)	42,4 ± 17,3	74,7 ± 17,1	32,3 (20,8-43,8)*	20,2 (5,9-34,5)*
VEF ₁ /CVF, % do prev.	99,0 ± 16,4	99,4 ± 11,8	0,4 (-7,0 to 7,8)	93,9 ± 15,6	104,0 ± 12,2	10,1 (3,1-17,1)*	9,7 (1,3-18,1)*
PFE, % do prev.	30,6 ± 10,9	34,1 ± 16,3	3,6 (-6,8 to 14,0)	31,3 ± 10,0	55,4 ± 12,3	24,1 (14,3-33,9)*	20,5 (8,3-32,7)*
FEF _{25-75%} , % do prev.	39,9 ± 14,5	47,8 ± 19,6	7,9 (-4,2 to 20,0)	37,6 ± 17,1	64,3 ± 19,0	26,7 (15,3-38,1)*	18,8 (4,9 to 32,7)*
Ve, L/min	10,4 ± 3,0	11,7 ± 4,6	1,3 (-1,5 to 4,1)	9,0 ± 3,5	12,3 ± 5,9	3,3 (0,5-6,1)*	2,0 (-0,9 to 4,9)
Vt, L	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,1 (-0,1 to 0,2)	0,5 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,2 (0,0-0,3)*	0,1 (-0,1 to 0,2)
PImáx, % do prev.	46,0 ± 33,3	59,0 ± 34,8	13,0 (0,1-25,9)*	48,8 ± 40,9	78,7 ± 38,1	29,8 (17,7-42,0)*	16,8 (2,4-31,2)*
PEmáx, % do prev.	23,1 ± 11,7	33,1 ± 19,4	10,0 (1,1-18,9)*	31,0 ± 20,0	51,5 ± 28,8	20,5 (12,1-28,9)*	10,5 (0,5-20,5)*

BS: *breath stacking*; 2º DPO: 2º dia do pós-operatório; e % do prev.: % do valor previsto. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou Δ (IC95%). *p < 0,05.

Tabela 3. Comparação dos grupos controle e *breath stacking* quanto aos sinais vitais e saturação periférica de oxigênio no 2º dia do pós-operatório e no momento da alta.^a

Variável	Grupo						ΔBS – Controle
	Controle			BS			
	2º DPO	Alta	ΔAlta – 2º DPO	2º DPO	Alta	ΔAlta – 2º DPO	
FC, bpm	86,3 ± 13,9	83,8 ± 15,0	-2,5 (-9,0 to 4,0)	90,8 ± 12,8	85,1 ± 12,6	-5,7 (-11,8 to 0,5)	-3,2 (-10,7 to 4,3)
FR, ciclos/min	17,8 ± 3,7	18,1 ± 3,4	0,3 (-1,5 to 2,0)	20,1 ± 3,3	18,4 ± 3,2	-1,7 (-3,3 to 0,0)*	-2,0 (-4,0 to 0,0)*
PAS, mmHg	134,4 ± 15,0	136,3 ± 18,9	1,9 (-9,9 to 13,7)	124,4 ± 16,9	127,8 ± 18,7	3,4 (-7,8 to 14,4)	1,4 (-11,8 to 14,6)
PAD, mmHg	80,0 ± 9,7	80,6 ± 12,9	0,6 (-8,3 to 9,5)	77,2 ± 15,3	81,7 ± 10,4	4,4 (-3,9 to 12,8)	3,8 (-6,1 to 13,7)
PAM, mmHg	98,1 ± 10,4	99,2 ± 13,5	1,1 (-8,2 to 10,3)	93,0 ± 15,2	97,0 ± 12,8	4,0 (-4,6 to 12,8)	3,1 (-7,2 to 13,4)
Temperatura corporal, °C	36,3 ± 0,4	36,3 ± 0,3	0,0 (-0,4 to 0,3)	36,5 ± 0,6	36,2 ± 0,4	-0,3 (-0,6 to 0,0)*	-0,3 (-0,7 to 0,1)
SpO ₂ , %	95,0 ± 1,8	95,4 ± 2,3	0,4 (-1,1 to 1,8)	95,1 ± 1,6	97,4 ± 1,9	2,3 (1,0-3,7)*	1,9 (0,3-3,5)*

BS: *breath stacking*; 2º DPO: 2º dia do pós-operatório; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; e PAM: pressão arterial média. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou Δ (IC95%). *p < 0,05.

Duchenne.⁽²²⁾ Um estudo⁽¹⁹⁾ com pacientes submetidos a cirurgia cardíaca mostrou que o BS promoveu volumes inspiratórios maiores entre o 1º e o 5º dia do pós-operatório em comparação com a espirometria-padrão e a espirometria de incentivo, mas teve efeito semelhante na CVF durante o mesmo período. Dias et al.,⁽²⁷⁾ em um ensaio clínico cruzado, relataram o efeito agudo do BS na geração e manutenção de volumes inspiratórios, que se mostrou superior à espirometria de incentivo no 1º dia do pós-operatório de CAA.

Nossos resultados também mostraram uma tendência de aumento do Vt e do Ve no grupo BS. Sabendo que o Ve resulta do produto entre Vt e FR, podemos sugerir que o aumento do Ve após a técnica de BS ocorre em virtude da elevação do Vt, já que a FR não aumentou. O aumento do Vt pode resultar do aumento do gradiente de pressão transpulmonar, que permite a re-expansão de alvéolos colapsados, melhorando a ventilação pulmonar.⁽³⁶⁾ Esse achado também parece estar relacionado à oclusão do ramo expiratório na

Tabela 4. Comparação dos grupos controle e *breath stacking* quanto à mobilidade toracoabdominal e percepção de dor no 2º dia do pós-operatório e no momento da alta.^a

Variável	Controle			BS			ΔBS – Controle
	2º DPO	Alta	ΔAlta – 2º DPO	2º DPO	Alta	ΔAlta – 2º DPO	
Cirtometria axilar, cm	1,5 ± 1,4	2,0 ± 0,8	0,5 (-0,8 a 1,8)	1,9 ± 2,7	2,4 ± 1,6	0,4 (-0,8 a 1,7)	-0,1 (-1,5 a 1,3)
Cirtometria xifoide, cm	0,7 ± 1,2	1,3 ± 1,7	0,6 (-0,5 a 1,8)	0,6 ± 1,8	1,4 ± 1,9	0,8 (-0,3 a 1,9)	0,2 (-1,1 a 1,5)
Cirtometria umbilical, cm	0,4 ± 1,5	0,3 ± 1,5	-0,2 (-1,5 a 1,2)	-0,1 ± 1,6	0,1 ± 2,8	0,2 (-1,0 a 1,4)	0,4 (-1,1 a 1,9)
Algotmetria, kgf/cm ²	1,4 ± 0,5	1,7 ± 1,1	0,3 (-0,2 a 0,9)	1,1 ± 0,6	1,6 ± 1,0	0,4 (-0,1 a 0,9)	0,1 (-0,5 a 0,7)
EVA	4,2 ± 2,0	2,4 ± 1,9	-1,8 (-3,1 a -0,5)*	4,7 ± 2,5	1,9 ± 2,0	-2,8 (-4,0 a -1,5)*	-1,0 (-2,5 a 0,5)

BS: *breath stacking*; 2º DPO: 2º dia do pós-operatório; e EVA: escala visual analógica. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou Δ (IC95%). *p < 0,05.

Tabela 5. Avaliação da segurança da técnica *breath stacking*.^a

Variável	Primeira intervenção		ΔPós – Pré
	Pré	Pós	
Escala de Borg	0,5 ± 0,8	0,2 ± 0,5	-0,3 (-0,7 a 0,1)
SpO ₂ , %	96,1 ± 1,7	97,3 ± 1,40	1,2 (0,5 a 1,8)*
FR, ciclos/min	19,1 ± 2,7	19,4 ± 2,8	0,3 (-0,3 a 1,0)
FC, bpm	85,3 ± 9,9	85,6 ± 10,8	0,3 (-1,4 a 1,9)
PAS, mmHg	127,8 ± 15,1	125,6 ± 14,2	-2,2 (-5,9 a 1,5)
PAD, mmHg	82,2 ± 11,7	81,7 ± 11,0	-0,6 (-4,9 a 3,8)
PAM, mmHg	97,4 ± 11,5	96,3 ± 10,9	-1,1 (-4,8 a 2,6)

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; e PAM: pressão arterial média. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou Δ (IC95%). *p < 0,05.

máscara, que evoca mecanismos compensatórios para a manutenção do V_T, estimulando progressivamente o centro respiratório a acumular volumes pulmonares e favorecendo a ventilação colateral.⁽¹⁷⁾ Outro estudo já havia aventado a hipótese de que os volumes pulmonares induzidos pela técnica de BS são maiores que os induzidos pela espirometria de incentivo, pois a válvula unidirecional permite que os músculos inspiratórios relaxem, sem perder a expansão pulmonar.⁽³⁵⁾ Além disso, já se sugeriu que a respiração cumulativa permite o apoio da pressão intrapulmonar, a redistribuição do volume por forças interdependentes e a abertura de áreas hipoventiladas por meio de ventilação colateral nas bases pulmonares e regiões periféricas, mais predispostas a complicações no pós-operatório.⁽³⁵⁾

Observamos melhoria da P_{Imáx} e da P_{Emáx} após o BS, ambas as quais são indicadores de força muscular respiratória.⁽³³⁾ Esse achado pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo tempo inspiratório prolongado (hiperinsuflação) somado às pausas entre os esforços inspiratórios durante as manobras de BS, que permitem o relaxamento fásico dos músculos inspiratórios, principalmente do diafragma, reduzindo a carga sobre esse músculo e otimizando seu desempenho.⁽¹⁸⁾ É plausível sugerir que o BS pode ser benéfico para os músculos respiratórios após a CAA. No entanto, seus efeitos na força muscular como desfecho primário devem ser testados em investigações futuras.

A redução da FR em resposta ao protocolo de BS pode ser explicada pela diminuição das necessidades energéticas desencadeada pelo aumento do volume pulmonar e da complacência torácica e pulmonar, bem como pelo recrutamento alveolar.⁽²⁶⁾ Portanto, sugere-se que a diminuição da FR reflete-se na redução do trabalho respiratório, em menor gasto energético muscular ventilatório e, consequentemente, em maior conforto para o paciente no momento da alta hospitalar. Somente o grupo BS apresentou resultados significativamente superiores quanto à SpO₂ no momento da alta hospitalar. Segundo um grupo de autores,⁽³⁷⁾ a inspiração máxima gerada pela aplicação da máscara provoca um aumento da pressão transpulmonar e mantém a pressão alveolar, contribuindo para o aumento da Pao₂. Assim, é provável que a melhoria da SpO₂ reflita o efeito da máscara na Pao₂, mas essa variável não foi avaliada em nosso estudo.

Não houve alteração significativa da mobilidade toracoabdominal no momento da alta hospitalar em nenhum dos dois grupos. Sugere-se que essa pequena variação observada na cirtometria ocorra em virtude do próprio procedimento cirúrgico, pois a disfunção diafragmática, a dor, a incisão cirúrgica, o efeito da anestesia e o medo do paciente de respirar fundo são fatores que contribuem para sua limitação.^(38,39) A redução da dor relacionada à incisão cirúrgica em ambos os grupos é um achado esperado, especialmente

em virtude do curso normal do pós-operatório.⁽⁶⁾ Além disso, todos os pacientes receberam analgésicos regularmente, conforme prescrição médica. Assim, observamos que o BS, apesar de recrutar volumes e capacidades pulmonares maiores, não induziu maior dor no local da incisão, o que aponta para aspectos favoráveis relacionados à segurança e conforto da técnica. O BS mostrou-se seguro desde a primeira intervenção, pois não induziu alterações da percepção de esforço, FR, FC ou PA, e não provocou maiores sintomas respiratórios ou gastrointestinais. A melhoria da SpO₂ logo após o uso da técnica de BS aponta de forma contundente para sua eficácia.

Uma das limitações do estudo é o curto tempo de permanência em nosso hospital após a CAA, com consequente redução do número de sessões de BS, o que restringe nossos resultados a uma intervenção de curto prazo. Um aumento do tamanho da amostra pode ajudar a reduzir os IC95% em estudos futuros. Qualquer demanda específica de um paciente poderia interferir na fisioterapia de rotina ou no BS, mas isso não aconteceu em nosso estudo. Os efeitos continuados da técnica de BS, avaliados após a alta hospitalar, podem ser considerados em investigações futuras. A aplicabilidade clínica e validade externa deste estudo podem ser consideradas, já que o protocolo de BS foi descrito minuciosamente, é de fácil aplicação,

tem baixo custo e pode ser usado de forma segura e eficaz em pacientes hospitalizados submetidos a CAA, bem como em pacientes submetidos a outros tipos de cirurgia abdominal.

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado a investigar a eficácia e segurança da técnica de BS em pacientes submetidos a CAA. O BS mostrou-se uma alternativa segura, aliado à fisioterapia de rotina, para a recuperação da função pulmonar, melhorando os volumes pulmonares, as pressões respiratórias máximas e a oxigenação periférica, além de reduzir o trabalho respiratório de pacientes no pós-operatório de CAA.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DLF, LUS e AMVS: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e da versão final do manuscrito; aprovação da versão final. NCR: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; aprovação da versão final. LJRN, JMB, CMP, CZMR e LFIN: concepção e planejamento do estudo; aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- Boden I, Browning L, Skinner EH, Reeve J, El-Ansary D, Robertson IK, et al. The LIPSSMAck POP (Lung Infection Prevention Post Surgery - Major Abdominal - with Pre-Operative Physiotherapy) trial: study protocol for a multi-centre randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:573 <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1090-6>
- Khyati S, Amaravdi SK, Rajan Samuel S, Augustine AJ, Singh V. Effectiveness of inspiratory muscle training (IMT) on pulmonary function and functional capacity in chronic smoker's v/s non-smokers patients undergoing open abdominal surgery - A study protocol. *Int J Surg Protoc*. 2020;24:31-35. <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2020.10.005>
- Arruda KA, Cataneo DC, Cataneo AJ. Surgical risk tests related to cardiopulmonary postoperative complications: comparison between upper abdominal and thoracic surgery. *Acta Cir Bras*. 2013;28(6):458-466. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502013000600010>
- Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD010356. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010356.pub2>
- Jeong BH, Shin B, Eom JS, Yoo H, Song W, Han S, et al. Development of a prediction rule for estimating postoperative pulmonary complications. *PLoS One*. 2014;9(12):e113656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113656>
- Beaussier M, Genty T, Lescot T, Aissou M. Influence of pain on postoperative ventilatory disturbances. Management and expected benefits. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(7-8):484-486 <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2014.07.005>
- Esquinas AM, Jover JL, Úbeda A, Belda FJ; International Working Group on Critical and Noninvasive Mechanical Ventilation Anesthesiology. Non-invasive mechanical ventilation in postoperative patients. A clinical review [Article in Spanish]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62(9):512-522. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2015.03.005>
- Kumar AS, Alaparthi GK, Augustine AJ, Pazhyattayil ZC, Ramakrishna A, Krishnakumar SK. Comparison of Flow and Volume Incentive Spirometry on Pulmonary Function and Exercise Tolerance in Open Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1):KC01-KC06. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA4429>
- Grams ST, Ono LM, Noronha MA, Schivinski CI, Paulin E. Breathing exercises in upper abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(5):345-353. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000052>
- Canet J, Sabaté S, Mazo V, Gallart L, De Abreu MG, Belda J, et al. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(7):458-470. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000223>
- Souza Possa S, Braga Amador C, Meira Costa A, Takahama Sakamoto E, Seiko Kondo C, Maida Vasconcellos AL, et al. Implementation of a guideline for physical therapy in the postoperative period of upper abdominal surgery reduces the incidence of atelectasis and length of hospital stay. *Rev Port Pneumol*. 2014;20(2):69-77. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.07.005>
- Kamble KG, Vishnu Vardhan GD. Effect of Threshold Inspiratory Muscle Training Versus Incentive Spirometry in Upper Abdominal Surgeries: a Comparative Study. *Int J Physiother Res*. 2019;7(3):3077-3084. DOI:10.16965/ijpr.2019.125 <https://doi.org/10.16965/ijpr.2019.125>
- Barcelar Jde M, Aliverti A, Rattes C, Ximenes ME, Campos SL, Brandão DC, et al. The expansion of the pulmonary rib cage during breath stacking is influenced by age in obese women. *PLoS One*. 2014;9(11):e110959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110959>
- Westerdahl E. Optimal technique for deep breathing exercises after cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(6):678-683.
- Colucci DB, Fiore JF Jr, Paisani DM, Risso TT, Colucci M, Chiavegato LD, et al. Cough impairment and risk of postoperative pulmonary complications after open upper abdominal surgery. *Respir Care*. 2015;60(5):673-678. <https://doi.org/10.4187/respcare.03600>
- Tyson AF, Kendig CE, Mabedi C, Cairns BA, Charles AG. The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary function following laparotomy: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2015;150(3):229-236. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1846>

17. Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb VJ. Involuntary breath-stacking. An alternative method for vital capacity estimation in poorly cooperative subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(4):694-698. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.5.902>
18. Baker WL, Lamb VJ, Marini JJ. Breath-stacking increases the depth and duration of chest expansion by incentive spirometry. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):343-346. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.2.343>
19. Dias CM, Vieira Rde O, Oliveira JF, Lopes AJ, Menezes SL, Guimarães FS. Three physiotherapy protocols: effects on pulmonary volumes after cardiac surgery. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):54-60. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100009>
20. Jenkins HM, Stocki A, Kriellaars D, Pasterkamp H. Breath stacking in children with neuromuscular disorders. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(6):544-553. <https://doi.org/10.1002/ppul.22865>
21. Cleary S, Misiaszek JE, Kalra S, Wheeler S, Johnston W. The effects of lung volume recruitment on coughing and pulmonary function in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(2):111-115. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.720262>
22. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A, LeBlanc C. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(7):1117-1122. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.02.024>
23. Rafiq MK, Bradburn M, Proctor AR, Billings CG, Bianchi S, McDermott CJ, et al. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(7-8):448-455. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1051992>
24. Dorça A, Alcântara LA, Diniz DS, Sarment M, Menezes Mateus SR, Franco Oliveira LV, et al. Comparison between breath stacking technique associated with expiratory muscle training and breath stacking technique in amyotrophic lateral sclerosis patients: Protocol for randomized single blind trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020;19:100647. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100647>
25. Porto EF, Tavoraro KC, Kumpel C, Oliveira FA, Sousa JF, Carvalho GV, et al. Comparative analysis between the alveolar recruitment maneuver and breath stacking technique in patients with acute lung injury. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(2):163-168. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140024>
26. Vaz S, Matos T, Mendes M, Preto L, Fernandes H, Novo A. Effectiveness of the breath-stacking technique in the respiratory function of women undergoing bariatric surgery. *Rev Enferm Ref.* 2019;19(23):49-58. <https://doi.org/10.12707/RIV19046>
27. Dias CM, Plácido TR, Ferreira MFB, Guimarães FS, Menezes SLS. Incentive spirometry and breath stacking: effects on the inspiratory capacity of individuals submitted to abdominal surgery. *Braz J Phys Ther.* 2008;12(2):94-99. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552008000200004>
28. Chicayban LM, Hemétrio AC, Azevedo LTR. Comparison of the effects of voluntary and involuntary breath stacking techniques on respiratory mechanics and lung function patterns in tracheostomized patients: a randomized crossover clinical trial. *J Bras Pneumol.* 2020;46(4):e20190295. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190295>
29. Pascotini FS, Ramos MC, Silva AMV, Trevisan ME. Incentive spirometry volume-oriented versus flow-oriented on respiratory parameters in elderly people. *Fisioter Pesqui.* 2013;20(4):355-360. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502013000400009>
30. Silvério-Lopes S, Mota MPG. Influence of acupuncture on the pain perception threshold of muscles submitted to repetitive strain [Article in Portuguese]. *BrJP.* 2018;1(3):207-211. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180041>
31. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
32. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82. <https://doi.org/10.1023/A:1021836204655>
33. Pessoa IM, Houry Neto M, Montemuzzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(5):410-418. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0044>
34. Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest.* 1995;107(6):1590-1597. <https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1590>
35. de Sá Feitosa LA, Barbosa PA, Pessoa MF, Rodrigues-Machado Mda G, de Andrade AD. Clinimetric properties of breath-stacking technique for assessment of inspiratory capacity. *Physiother Res Int.* 2012;17(1):48-54. <https://doi.org/10.1002/pri.512>
36. Ribeiro R, Brandão D, Noronha J, Lima C, Fregonezi G, Resqueti V, et al. Breath-stacking and incentive spirometry in Parkinson's disease: Randomized crossover clinical trial. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;255:11-16. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.04.011>
37. Alcântara ES. Técnicas instrumentais para expansão pulmonar. In: Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 2. Artmed Panamericana: Porto Alegre; 2016. p. 111-148.
38. Barbalho-Moulim MC, Miguel GPS, Forti EMP, Costa D. Comparison between incentive spirometry and expiratory positive airway pressure on pulmonary function after bariatric surgery [Article in Portuguese]. *Fisioter Pesqui.* 2009;16(2):166-172. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502009000200013>
39. Trevisan ME, Soares JC, Rondinel TZ. Effects of two respiratory incentive techniques on chest wall mobility after upper abdominal surgery [Article in Portuguese]. *Fisioter Pesqui.* 2010;17(4):322-326. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502010000400007>



Achados incidentais no rastreamento de câncer de pulmão: ensaio pictórico e lista de verificação sistemática

Diana Penha^{1,2}, Erique Pinto¹, Colin Monaghan², Bruno Hochegger^{3,4}, Edson Marchiori^{5,6}, Luís Taborda-Barata^{1,7}, Klaus Irion⁸, Sofia Ravara^{7,9,10}, Hans-Ulrich Kauczor^{11,12}

RESUMO

Os programas de rastreamento de câncer de pulmão (RCP) estão aumentando em todo o mundo. Achados incidentais (AI) no RCP são achados de TC de baixa dose sem relação com o propósito principal de identificar câncer de pulmão. A maioria dos AI no RCP é benigna e clinicamente insignificante, mas os AI estão sendo cada vez mais reconhecidos, e alguns requerem encaminhamento urgente para investigação diagnóstica adicional. Outros achados são esperados e conhecidos como comorbidades relacionadas ao tabagismo, tais como DPOC, doença cardiovascular, enfisema e doença pulmonar intersticial, e seu diagnóstico pode ter um impacto significativo no prognóstico do paciente. O propósito deste ensaio pictórico é ilustrar os AI mais comuns no RCP, organizados por órgão/sistema. Discutiremos a literatura atual a respeito de AI no RCP, com foco em sua prevalência, comunicação apropriada e desencadeamento de procedimentos clínicos.

Descritores: Programas de triagem diagnóstica; Neoplasias pulmonares; Achados incidentais.

INTRODUÇÃO

Com o aumento dos programas de rastreamento de câncer de pulmão (RCP) em todo o mundo, os achados incidentais (AI) também aumentaram significativamente.⁽¹⁻³⁾ Os AI no RCP são achados de TC com baixa dose de radiação (TCBD) que podem afetar a saúde do paciente e não apresentam relação com o propósito principal de identificar câncer de pulmão.^(1,4,5) A maioria dos AI é benigna e clinicamente insignificante — os mais comuns são achados pulmonares (69%), achados cardiovasculares (67%) e achados gastrointestinais (25%) — mas alguns exigem reconhecimento urgente e manejo adicional.⁽²⁾

A prevalência de AI no RCP varia de 1% a 19%, e chega a 94% em relatos mais recentes.⁽²⁻⁶⁾ Essa grande variação explica-se pela falta de normas de relato e manejo de AI no RCP.

Os AI também são causa de estresse e ansiedade. Em um estudo interdisciplinar de coorte de base populacional em longo prazo que está em andamento, espera-se que 10% dos participantes recebam um relatório de AI. Os participantes do estudo declararam que estão muito interessados nesse laudo e que não teriam participado do estudo caso não fossem recebê-lo, embora admitam um aumento do nível de estresse ao receber correspondência do estudo.⁽⁷⁾ É uma expectativa razoável, compartilhada tanto pelos pacientes como pelos colegas que os encaminham, a de que AI significativos sejam comunicados de maneira eficaz ou desencadeiem as ações necessárias.

Os padrões de comunicação para achados urgentes e inesperados são claros, conforme as diretrizes do *American College of Radiology* (ACR) e da *European Society of Radiology* (ESR).^(8,9) Os AI, entretanto, podem não ser urgentes nem necessariamente inesperados.

O *Incidental Findings Committee* (Comitê de Achados Incidentais) do ACR elaborou por consenso uma série de *white papers* (livros ou relatórios orientadores) a respeito de AI em múltiplos órgãos e sistemas, incluindo o tórax (achados mediastinais e cardiovasculares), abdome superior e tireoide, embora não sejam específicos do RCP.

1. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.
2. Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.
3. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. University of Florida. Department of Radiology. Gainesville (FL) USA.
5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
7. Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior – CICS-UBI – Covilhã, Portugal.
8. Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.
9. Centro de Investigação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal.
10. Setor de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal.
11. Diagnostic and Interventional Radiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany.
12. Translational Lung Research Center, Heidelberg, Germany.

Recebido: 10 setembro 2021.

Aprovado: 5 novembro 2021.

Endereço para correspondência:

Diana Penha. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Avenida Infante D. Henrique, 6200-506, Covilhã, Portugal.

Tel.: 44 351 967411008. E-mail: dianapenha@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Eles servem como orientações importantes a respeito do relato, comunicação e manejo de AI até que sejam elaboradas diretrizes específicas.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

Foram sugeridas diferentes estratégias de comunicação para relatar AI no RCP. O *Lung CT Screening Reporting and Data System* fornece o modificador S para achados que não de câncer de pulmão clinicamente significativos ou potencialmente clinicamente significativos,⁽¹⁵⁾ mas não especifica quais AI devem ser relatados ou desencadear as ações necessárias. A ESR e a *European Respiratory Society* (ERS) recomendam que sejam relatados os AI clinicamente significativos (isto é, aqueles que tenham impacto importante ou adverso ou para os quais haja uma intervenção estabelecida que beneficie o paciente) e de concordância geral (isto é, com mínima variação interobservadores) e que se forneça uma recomendação de intervenção. Essa recomendação se enquadra em uma das quatro categorias (níveis de manejo) a seguir: ação imediata, probabilidade de câncer não pulmonar, investigação adicional e clinicamente insignificante (Tabela 1).⁽¹⁾

Os programas de rastreamento deveriam elaborar uma abordagem-padrão para a avaliação desses achados. A elaboração de uma abordagem-padrão para relatar e manejar AI no RCP promoveria a pesquisa a respeito do impacto desses achados na redução da mortalidade geral, bem como a criação de ferramentas de detecção automática, mensuração e mineração de dados baseadas em inteligência artificial. Essa abordagem baseada em evidências poderia informar a opinião pública e o processo de tomada de decisões políticas e, ao mesmo tempo, otimizar a relação custo-benefício dos programas de RCP e os ganhos em saúde para seus participantes.

Este ensaio pictórico ilustra a lista de verificação sistemática proposta pela ESR/ERS.⁽¹⁾ Nosso objetivo é ajudar os radiologistas a se familiarizar com os AI e a não deixar passar nenhum deles, especialmente aqueles de possível relevância clínica. A Tabela 2 resume os AI clinicamente significativos no RCP.

PESCOÇO

Tireoide e linfadenopatia cervical

Dependendo de sua anatomia ou da presença ou ausência de aumento, a tireoide normalmente não aparece em sua totalidade na TCBD de tórax. O

aumento da tireoide deve ser mencionado no laudo se causar desvio da via aérea significativo o suficiente para causar sintomas respiratórios (Figura 1). Os AI mais comuns na tireoide são calcificações, nódulos e cistos. O *white paper* do ACR sobre nódulos tireoidianos incidentais recomenda avaliação ultrassonográfica adicional apenas para nódulos com mais de 1,5 cm e comportamento invasivo ou associados a linfonodos suspeitos, porque nódulos incidentais pequenos são na maioria das vezes benignos ou representam neoplasias indolentes (carcinoma papilar na maioria dos casos), com taxa de sobrevida em 10 anos de quase 100%.⁽¹⁶⁾

A linfadenopatia cervical inferior deve ser relatada, sendo mencionados o tamanho, morfologia, forma, margens e distribuição. Os critérios para linfadenopatia são tamanho aumentado (> 1 cm de diâmetro no eixo curto e em imagens axiais); alterações morfológicas (forma arredondada; margens irregulares e mal definidas; substituição de hilos gordurosos normais por necrose, alteração cística, calcificação suspeita ou realce anormal) e distribuição assimétrica (nódulos proeminentes ou mais de 3 linfonodos contíguos e confluentes ao longo da cadeia de drenagem).^(17,18)

CAVIDADE TORÁCICA

Traqueia, brônquios e bronquíolos

A doença traqueal geralmente é clinicamente insignificante e não é comumente relatada como AI no RCP. Ela pode se apresentar na forma de alterações na árvore traqueobrônquica (dilatação difusa, estenose e colapso, por exemplo) ou de lesões focais da parede traqueal que podem ser benignas, malignas ou não neoplásicas.⁽¹⁹⁾

No RCP, a maioria das alterações difusas da traqueia está associada à DPOC, incluindo a traqueia em bainha de sabre (Figura 2), traqueocele e traqueomegalia (Figura 3). Lesões focais sólidas da traqueia requerem avaliação adicional.⁽¹⁹⁾

O espessamento de paredes brônquicas é comum em fumantes e geralmente reflete a forma de bronquite crônica da DPOC (Figura 3). Os valores de referência para a espessura das paredes brônquicas, até os brônquios segmentares, são 1,2-1,4 mm e < 20% do diâmetro interno da luz brônquica. Trata-se de um achado observado em aproximadamente 39% das imagens de TCBD (Figura 4A).⁽²⁾

Tabela 1. Níveis de manejo de achados incidentais no rastreamento de câncer de pulmão, conforme recomendado pela *European Society of Radiology/European Respiratory Society*.

Nível de manejo		Ação
1	Ação imediata	Encaminhamento de emergência (pneumotórax, por exemplo)
2	Probabilidade de câncer não pulmonar	Encaminhamento para um especialista (massa mamária, por exemplo)
3	Achados não suspeitos de câncer	Encaminhamento para um especialista ou para um clínico geral (doença pulmonar difusa e aorta dilatada, por exemplo)
4	Clinicamente insignificante	Propensos a variações dependentes do observador e, como não há intervenção benéfica estabelecida, não precisam ser relatados (atelectasias leves e cistos renais, hepáticos ou tireoidianos, por exemplo)

Tabela 2. Lista de verificação de achados incidentais clinicamente significativos no rastreamento de câncer de pulmão (níveis 1, 2 e 3). (Continua...)

Pescoço	Nível de manejo	
Tireoide		
Nódulos	Ultrassonografia se > 1,5 cm e linfonodos invasivos ou suspeitos	2
Aumento	Em caso de desvio ou compressão da via aérea	3
Linfadenopatia	Tamanho, morfologia, forma, margens e distribuição	2
Tórax		
Vias aéreas		
Bronquiectasias	+ Encaminhamento para avaliação respiratória	3
Pulmões		
Enfisema	Tipo e gravidade	3
DPI/API	+ Encaminhamento para a equipe de DPI/multidisciplinar	3
Infecção		3
Pleura		
Pneumotórax	+ Encaminhamento de emergência	1
Placas pleurais		3
Derrame pleural		3
Coração e Pericárdio		
Calcificações coronarianas ou valvulares	+ Avaliação de risco cardiovascular	3
Stents, enxertos, alterações do miocárdio		3
Derrame ou cistos pericárdicos grandes	Podem comprimir estruturas adjacentes	3
Espessamento pericárdico (> 3-4 mm)		3
Esôfago		
Lesões esofágicas focais	O tabagismo é um fator de risco de câncer de esôfago.	2
Espessamento parietal difuso		3
Dilatação esofágica		3
Mediastino		
Pneumomediastino	+ Encaminhamento de emergência	1
Massas		2
Linfadenopatia		2
Vasos		
Aneurisma/ectasia de aorta	+ Encaminhamento para a equipe vascular multidisciplinar	3
Dilatação da artéria pulmonar		3
Doença ateromatosa		3
Diafragma		
Hérnias complicadas	+ Encaminhamento de emergência	1
Hérnias não complicadas		3
Elevação diafragmática		3
Mama		
Lesão nova ou não diagnosticada anteriormente		2
Cirurgia prévia		3
Abdome		
Fígado		
Lesão focal	Com base no perfil de risco hepático	2
Sistema biliar		
Colecistite/espessamento		2
Colelitíase		3
Obstrução biliar		2
Aerobilia		3
Pâncreas, Estômago e Baço		
Cistos		2
Massas sólidas		2

DPI: doença pulmonar intersticial; e API: alterações pulmonares intersticiais. Níveis de manejo: (1) ação imediata; (2) probabilidade de câncer não pulmonar; e (3) achados não suspeitos de câncer.

Tabela 2. Continuação...

Pescoço	Nível de manejo
Esplenomegalia	3
Rins	
Massas renais sólidas	2
Cistos renais complexos	2
Cálculos >1 cm ou no pólo superior	3
Glândulas adrenais	
Massas suspeitas	se > 1 cm, > 10 UH ou crescimento 2
Massas	se < 1 cm, < 10 UH ou estáveis > 1 ano => sem 4
	necessidade de acompanhamento
Peritônio	
Nódulos, massas infiltrativas, opacidades omentais, ascite e espessamento peritoneal	2
Cirurgia prévia	3
Ossos/Articulações	
Fraturas vertebrais	3
Baixa densidade óssea vertebral	3
Massa ósseas suspeitas	2
Pele/subcutâneo e Músculos	
Lesão nova ou não diagnosticada anteriormente	2

DPI: doença pulmonar intersticial; e API: alterações pulmonares intersticiais. Níveis de manejo: (1) ação imediata; (2) probabilidade de câncer não pulmonar; e (3) achados não suspeitos de câncer.

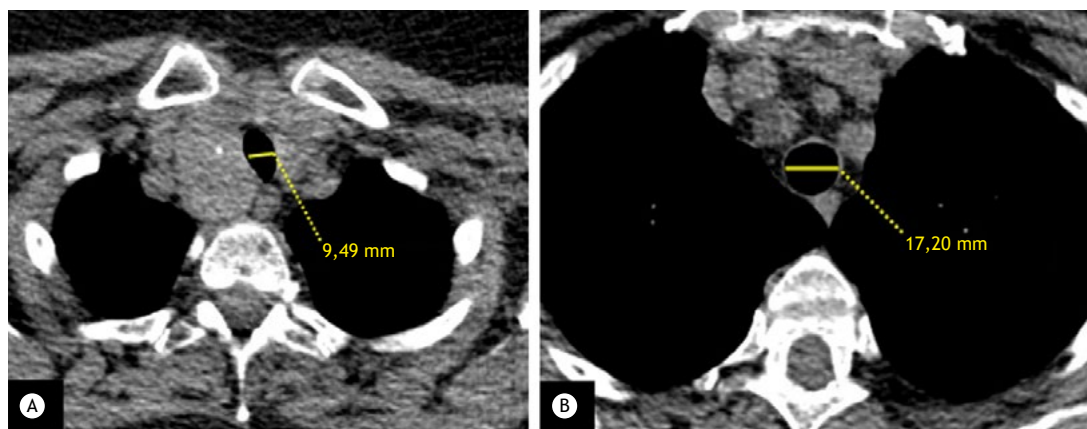


Figura 1. Bócio com compressão traqueal. Em A, imagem axial da parte superior do tórax, mostrando alargamento do lobo esquerdo da tireoide, com calcificações grosseiras, causando deslocamento e estreitamento da traqueia (diâmetro da luz traqueal: 9,49 mm). Em B, o diâmetro da luz traqueal é de 17,20 mm.

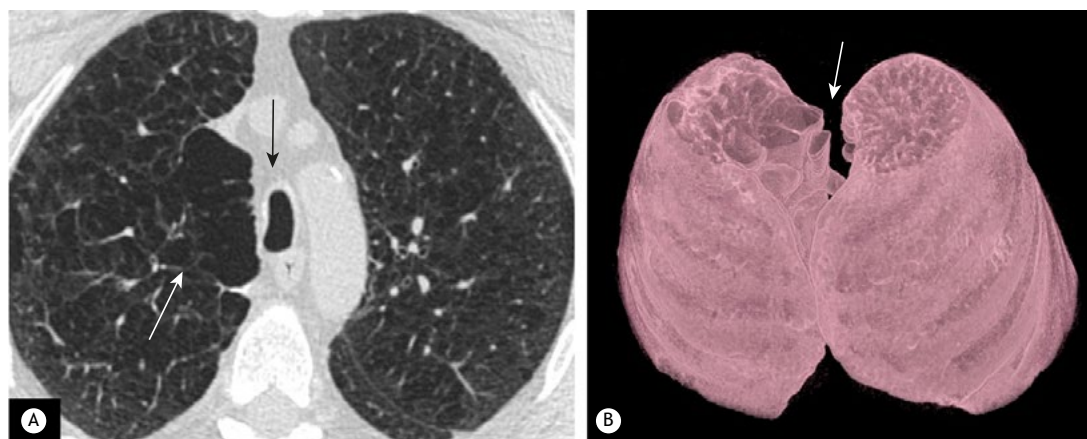


Figura 2. Traqueia em bainha de sabre. Em A, imagem axial da traqueia proximal, mostrando achados anatômicos típicos de traqueia em bainha de sabre (seta). Notar outras características morfológicas de DPOC (enfisema e espessamento de paredes brônquicas; seta branca). Em B, reconstrução 3D mostrando diminuição do diâmetro coronal e aumento do diâmetro sagital (seta branca).

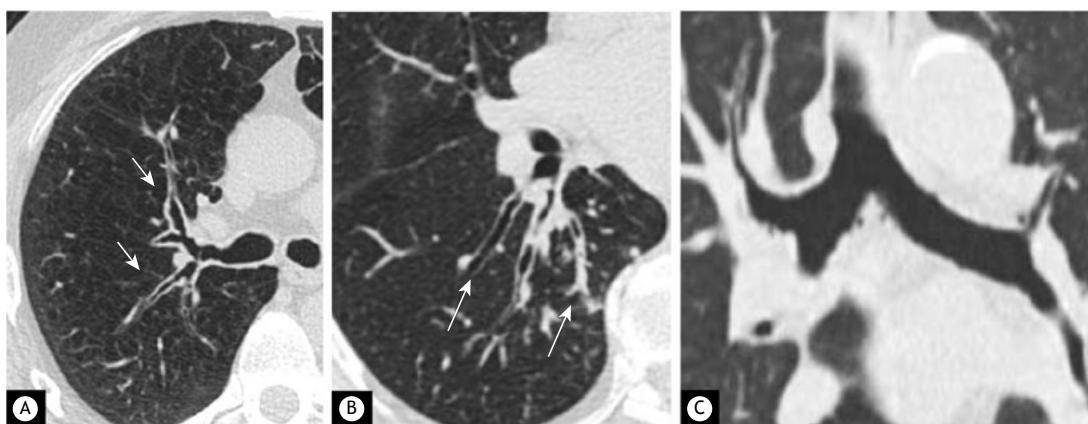


Figura 3. Manifestações da DPOC nas vias aéreas. Em A, imagem axial mostrando achados típicos de enfisema pulmonar e espessamento de paredes brônquicas (setas) em paciente com DPOC participante de um programa de rastreamento de câncer de pulmão. Em B, imagem axial do lobo inferior direito, mostrando bronquiectasias cilíndricas (setas), algumas das quais preenchidas por tampões mucosos. Em C, vários divertículos subcarinais e brônquicos em um fumante pesado.

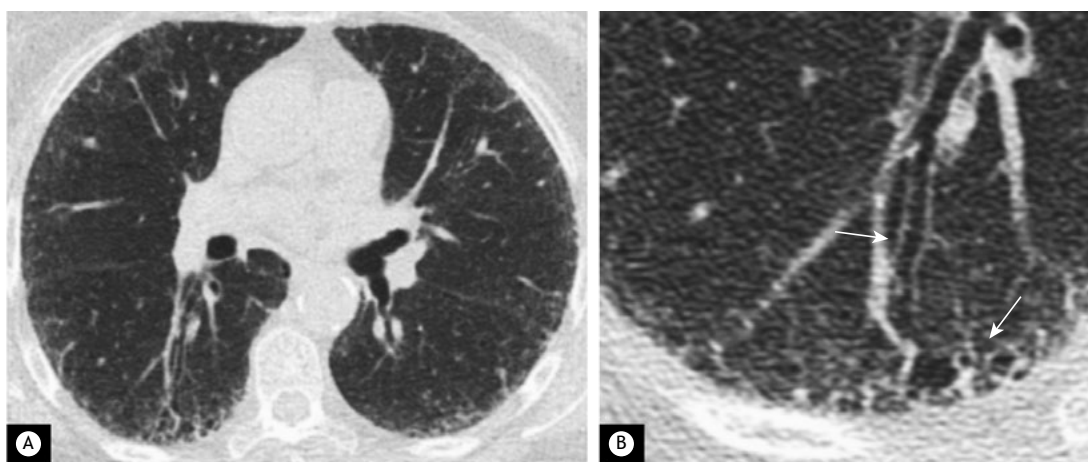


Figura 4. Doença pulmonar intersticial. Em A, imagem axial mostrando achados incidentais de reticulação subpleural com faveolamento afetando as regiões subleais dos lobos inferiores. Em B, detalhe do lobo inferior direito, mostrando bronquiectasias de tração e faveolamento leve (setas). O paciente foi encaminhado para avaliação adicional, e a equipe multidisciplinar fez o diagnóstico de pneumonia intersticial usual provável.

Bronquiectasias também são comuns no RCP em virtude da alta prevalência de tabagismo e DPOC (Figura 3); as bronquiectasias cilíndricas são as mais comuns. Sinais de infecção (tampões mucosos e sinal de árvore em brotamento, por exemplo) devem ser mencionados no laudo porque o paciente se beneficiará de uma avaliação respiratória adicional.⁽²⁰⁾

Divertículos brônquicos também são muito comuns. Eles são em sua maioria clinicamente insignificantes e não são frequentemente relatados.

Pulmões

AI pulmonares são relatados em 16-70% dos estudos de RCP; o enfisema (Figura 5) é o AI pulmonar mais comum.^(2,6) Segundo alguns autores, o enfisema deve ser interpretado como uma comorbidade esperada (isto é, não incidental) relacionada ao tabagismo.⁽²⁻⁶⁾

O radiologista de RCP deve relatar o tipo de enfisema (centrolobular, parasseptal ou panlobular) e classificar sua gravidade em mínima (0,5% de uma zona

pulmonar), leve (0,5-5%), moderada (45%), confluenta (abrangendo vários lóbulos pulmonares secundários) ou destrutiva avançada (com hiperexpansão de lóbulos pulmonares secundários e distorção arquitetural).⁽²¹⁾

A doença pulmonar intersticial (DPI) é um termo genérico usado para designar um grande grupo de doenças pulmonares (Figura 4) e deve ser relatada, levando a uma consulta com a equipe respiratória/multidisciplinar. As DPI relacionadas ao tabagismo incluem a fibrose intersticial relacionada ao tabagismo, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial descamativa e DPI com bronquiolite respiratória.⁽²¹⁾

A fibrose pulmonar induzida por osteófitos é uma forma benigna e focal de fibrose, observada em pacientes mais velhos em forma de opacidade em vidro fosco localizada, atelectasia linear ou padrão reticular adjacente a protrusões osteoartísticas ou osteófitos espinhais, e aparentemente não progride. A fibrose pulmonar induzida por osteófitos não deve ser confundida com DPI (Figura 5), especialmente

a pneumonia intersticial usual, que tem aparência semelhante, porém apresenta predominância basilar e não se restringe à região paravertebral.⁽²²⁾

Infecção pulmonar também já foi relatada como AI no RCP em aproximadamente 6% dos pacientes. Opacidades em vidro fosco, consolidações e opacidades do tipo árvore em brotamento (Figura 6) são achados tomográficos inespecíficos de infecção e devem ser relatados, para que então se realize avaliação clínica e laboratorial adicional.⁽²¹⁾

A atelectasia é outro AI comum no RCP. Se for linear e não estiver associada a uma lesão obstrutiva suspeita, é geralmente benigna e não requer avaliação adicional.⁽²¹⁾

Linfonodos intrapulmonares são achados benignos comuns no parênquima pulmonar, com prevalência de até 66%, e não requerem avaliação adicional segundo as recomendações da *British Thoracic Society*, *Fleischner Society* e ACR.^(23,24) Os critérios morfológicos

para linfonodos intrapulmonares são nódulos sólidos não calcificados e bem definidos, com margens lisas homogêneas e forma oval, lentiforme ou triangular, < 12 mm de diâmetro e localizados no lobo médio ou nos lobos inferiores.

Pleura

Os AI pleurais mais comuns no RCP são placas pleurais (3,8%) e derrame pleural (1,2%). O derrame pleural pode ocorrer em virtude de doenças benignas como infecção, edema pulmonar, doença autoimune e doença cardiovascular, mas também pode ser uma manifestação de malignidade primária ou secundária e deve ser sempre relatado e investigado. As placas pleurais são um marcador de exposição ao amianto (Figura 7). As placas pleurais devem ser sempre relatadas porque há implicações médicas e legais importantes a ser consideradas, e o paciente deve ser encaminhado a um pneumologista.⁽¹⁷⁾

O pneumotórax é um AI incomum no RCP, mas deve ser tratado como emergência médica e mencionado no laudo, desencadeando um encaminhamento de emergência e a ativação dos sistemas de alerta existentes.⁽²¹⁾

Coração

AI cardiovasculares são comuns no RCP; em alguns estudos, calcificações coronárias foram observadas em 30-56% das imagens de TCBD, e calcificações da válvula aórtica, em 21%.^(2,3)

O tabagismo é um fator de risco comum de câncer de pulmão e doença cardiovascular e, assim, AI cardiovasculares no RCP devem ser considerados comorbidades relacionadas ao tabagismo. Estima-se que o risco de morte por doença isquêmica do coração seja 3 vezes maior em fumantes na faixa etária de 55 a 74 anos do que em não fumantes.⁽¹⁷⁾

Há alta correlação entre o cálcio coronariano e a carga de doença arterial coronariana; um escore de cálcio coronariano = 1.000 está associado a um

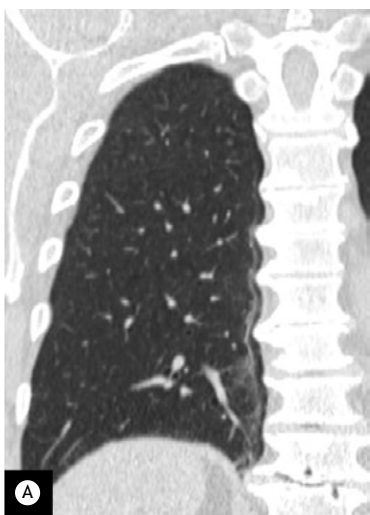


Figura 5. Fibrose pulmonar induzida por osteófitos. Imagem coronal mostrando uma linha de fibrose fina ao longo da região paravertebral direita. A progressão da osteofitose degenerativa leva à compressão do parênquima pulmonar adjacente.

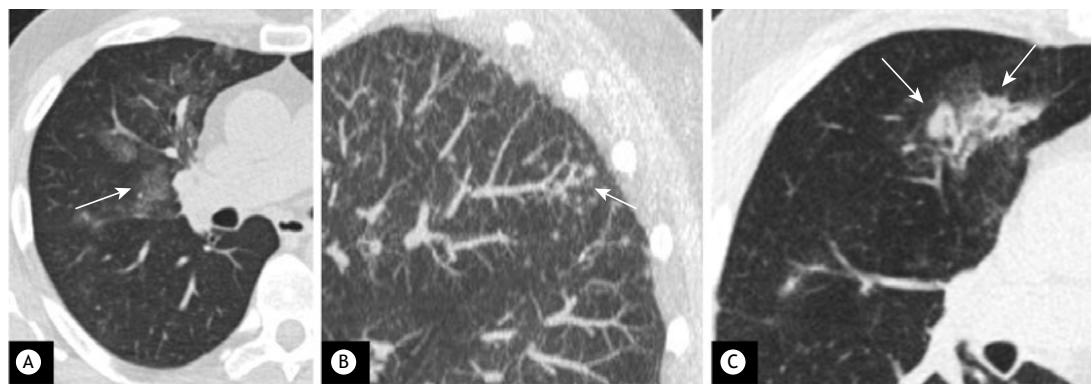


Figura 6. Infecção pulmonar. Em A, imagem axial do lobo médio direito, mostrando áreas focais de atenuação em vidro fosco (seta) com nodularidade mal definida. Em B, padrão de árvore em brotamento (seta). O paciente apresentava pneumonia confirmada clínica e microbiologicamente. Em C, imagem axial de outro paciente, mostrando consolidação com broncograma aéreo em distribuição predominantemente peribroncovascular (seta). O paciente foi diagnosticado clinicamente com broncopneumonia.

risco 10 vezes maior de mortalidade por qualquer causa. Estudos recentes sobre o cálcio coronariano e o RCP mostram que a TCBD pode ser usada para avaliação paralela não invasiva e de baixo custo do risco cardiovascular em coortes de rastreamento pulmonar.⁽²³⁻²⁶⁾ Alguns programas de computador de RCP incluem a identificação e quantificação de calcificações nas artérias coronárias (leves, moderadas ou graves; Figura 8) e, em nossa experiência, elas devem ser relatadas porque os pacientes se beneficiam da avaliação de risco cardiovascular e possível intervenção.⁽¹⁷⁾

Pericárdio

De acordo com o ACR,⁽⁹⁾ achados pericárdicos incidentais incluem derrame, espessamento das camadas pericárdicas, calcificação pericárdica

(Figura 9A) e cistos pericárdicos. Pequenos derrames pericárdicos são comuns e geralmente não requerem investigação adicional, mas derrames de grande volume (Figura 9B) e espessamento ($> 3\text{-}4\text{ mm}$) das camadas pericárdicas devem ser relatados e desencadear avaliação clínica adicional. Os cistos pericárdicos são as massas pericárdicas benignas mais comuns; apresentam paredes finas e localizam-se nos ângulos cardiofrênicos. Cistos de baixa atenuação não requerem acompanhamento, a menos que sejam grandes o suficiente para causar compressão de estruturas adjacentes.⁽⁹⁾

Esôfago

Embora a avaliação do esôfago por meio de imagens sem contraste seja limitada, uma dilatação luminal

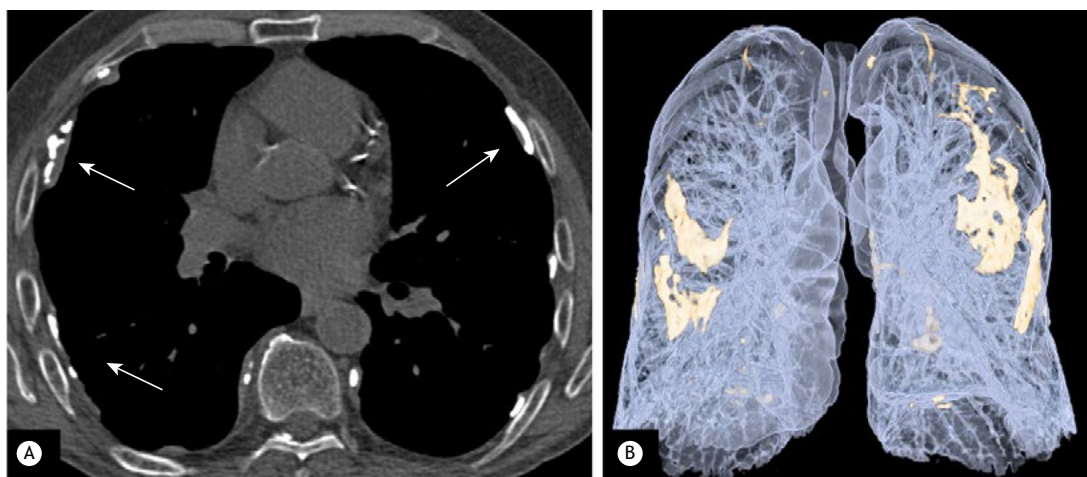


Figura 7. Placas pleurais. Em A, imagem axial (janela óssea) mostrando várias calcificações lineares na pleura costal (setas). Em B, reconstrução 3D do mesmo paciente, mostrando que as placas pleurais também estão afetando a pleura mediastinal e a pleura diafragmática.

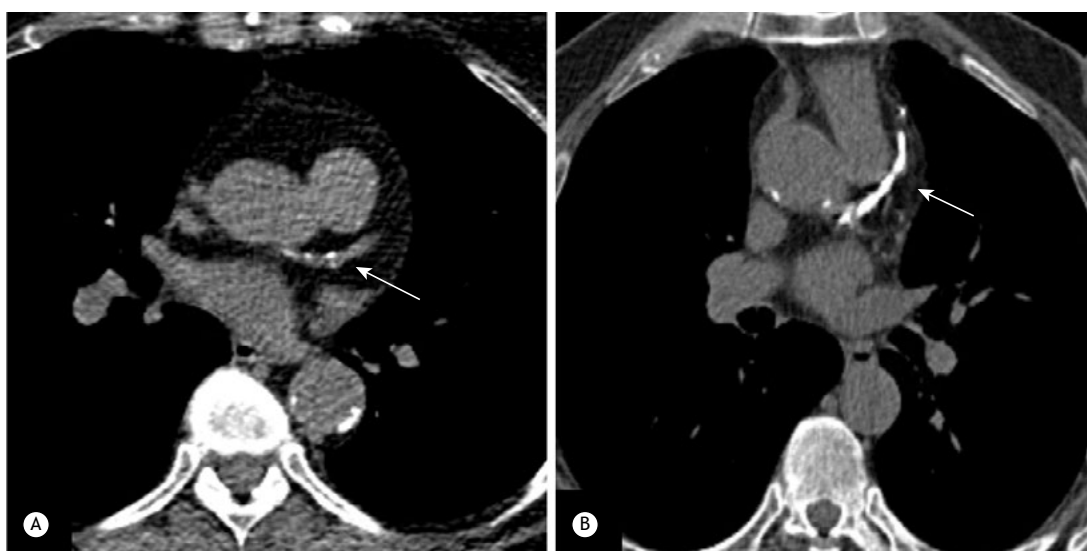


Figura 8. Calcificações nas artérias coronárias. Em A, imagem de TC axial com baixa dose de radiação, mostrando placas calcificadas leves dispersas na artéria coronária descendente anterior esquerda proximal, achados que devem ser relatados como calcificações leves das artérias coronárias (seta). Em B, calcificações graves das artérias coronárias com placas fortemente calcificadas distribuídas ao longo da artéria coronária descendente anterior esquerda proximal e média, achados que devem ser relatados como calcificações graves das artérias coronárias (seta).

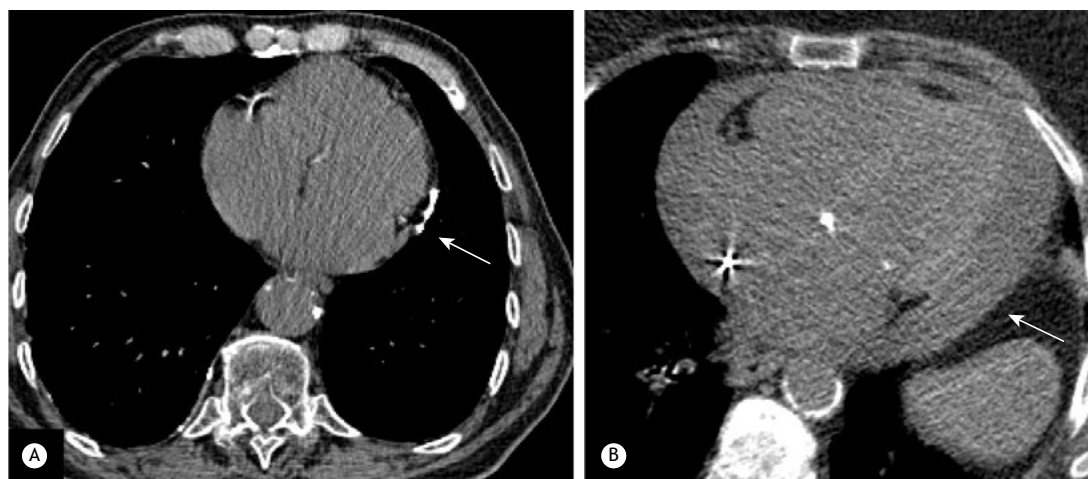


Figura 9. Derrame pericárdico e calcificações. Em A, imagem axial mostrando calcificação pericárdica linear (seta), um achado provavelmente relacionado com um episódio anterior de pericardite. Em B, imagem axial mostrando derrame pericárdico importante (seta). A revisão dos prontuários médicos mostrou que o paciente apresentava insuficiência cardíaca, com episódios recentes de descompensação cardíaca. O derrame pericárdico foi mencionado e gerou um alerta à equipe cardíaca.

significativa deve ser relatada e pode ser um sinal de acalasia, esclerodermia ou outras doenças inflamatórias. O espessamento difuso da parede esofágica é observado em doenças infecciosas ou inflamatórias. Embora não sejam AI comuns no RCP, lesões focais do esôfago devem ser relatadas e desencadear uma investigação diagnóstica adicional porque o tabagismo é um fator de risco de câncer de esôfago.⁽²⁷⁾

Mediastino

Massas mediastinais são um AI incomum no RCP, com prevalência de apenas 0,77% em fumantes de alto risco.⁽¹⁷⁾ As massas mediastinais mais comuns são massas mediastinais anteriores provenientes do timo ou da tireoide. Massas no mediastino posterior são provavelmente de origem neurogênica e devem ser submetidas a avaliação adicional por meio de ressonância magnética.⁽²⁷⁾ Quando houver massa mediastinal, é preciso relatar sua localização, textura e comportamento invasivo, e o paciente deve ser encaminhado para avaliação adicional.^(9,17,27)

Linfonodos mediastinais são um achado normal comum da TC de tórax. A linfadenopatia é frequentemente causada por infecção, edema, doença pulmonar difusa (sarcoidose e fibrose, por exemplo) e, menos comumente, linfoma ou metástases. De acordo com o ACR, linfonodos detectados incidentalmente com < 15 mm de diâmetro no eixo curto em pacientes sem outros achados não requerem avaliação adicional.⁽⁹⁾

O pneumomediastino não é um AI comum no RCP, mas é uma emergência médica e requer ação imediata do radiologista, com encaminhamento de emergência e ativação dos sistemas de alerta existentes.

Vasos

A doença aórtica é um AI comum no RCP; a dilatação da aorta é relatada em até 8,1% dos estudos de RCP.

^(2,17) Como não emprega contraste, a TCBD geralmente não detecta nem dissecação aórtica nem ulcerações significativas.⁽⁹⁾

De acordo com o ACR, o diâmetro da aorta é influenciado pelo sexo, idade e superfície corporal.⁽⁹⁾ Os critérios para aneurisma aórtico são mais de 5 cm para a aorta ascendente e mais de 4 cm para a aorta descendente. Isso deve ser relatado, e o paciente deve ser encaminhado a um angiologista para avaliação adicional.

A dilatação da artéria pulmonar ainda não foi estudada no contexto do RCP, mas deve ser relatada porque um aumento pode refletir hipertensão arterial pulmonar primária ou secundária ou ter sido causado por embolia pulmonar crônica ou outra doença pulmonar.⁽⁹⁾ O critério para tronco da artéria pulmonar dilatado é 3 cm ou mais de diâmetro ou igual ao diâmetro da aorta ascendente.

Diafragma

As hérnias diafragmáticas podem ser intrapleurais (hérnias de Bochdalek) ou mediastinais, estas últimas subdivididas em pré-vasculares (hérnias de Morgagni-Larrey) ou viscerais (hérnias pericárdicas ou de hiato). A hérnia de hiato é o AI transdiafragmático mais comum no RCP; é relatada em 9-14% dos pacientes.^(2,28)

A maioria das hérnias de hiato não é significativa, mas a hérnia de hiato deve ser relatada se for grande o suficiente para causar compressão cardíaca. A paralisia diafragmática decorrente de lesão do nervo frênico resulta em posição assimétrica da cúpula diafragmática e não requer nenhuma menção especial no laudo.

Cavidade abdominal

Uma revisão sistemática do abdome superior incluído é obrigatória para excluir achados clínicos potencialmente significativos (malignidade, por exemplo) que requeiram

encaminhamento urgente (Tabela 2). Os *white papers* do ACR sobre achados abdominais incidentais fornecem orientações úteis a respeito de lesões que necessitem de acompanhamento adicional.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Fígado

As lesões hepáticas benignas mais comumente encontradas são cistos hepáticos, hemangiomas e hiperplasia nodular focal, geralmente observada em imagens de TCBD como uma lesão hipodensa focal.⁽¹²⁾

Em um estudo recente sobre AI no RCP, cistos hepáticos foram encontrados em 34% dos pacientes (Figura 10A) e têm pouca ou nenhuma importância clínica.⁽²⁸⁾ A necessidade de caracterização adicional de lesões hepáticas focais que não cistos simples baseia-se no perfil de risco do paciente e no tamanho da lesão, sendo levados em consideração a malignidade conhecida (câncer primário do fígado ou outra malignidade primária que sabidamente desenvolve

metástase para o fígado), disfunção hepática e fatores de risco hepático.⁽¹²⁾

Vesícula biliar

Dependendo do campo de visão e do habitus e estatura do paciente, a vesícula biliar nem sempre aparece em sua totalidade nas imagens de RCP. Em nossa experiência, os achados mais comuns são cálculos biliares, sem complicações adicionais.

Pâncreas, estômago e baço

AI pancreáticos no RCP são relatados em aproximadamente 5% dos estudos de RCP, incluindo calcificações pancreáticas (Figura 10B) e câncer.⁽²⁾ De acordo com o ACR, todos os cistos pancreáticos incidentais devem ser considerados mucinosos.⁽¹³⁾ Cistos pancreáticos e massas sólidas pancreáticas devem ser relatados e submetidos a avaliação adicional.⁽¹³⁾ Da mesma forma, qualquer massa gástrica ou

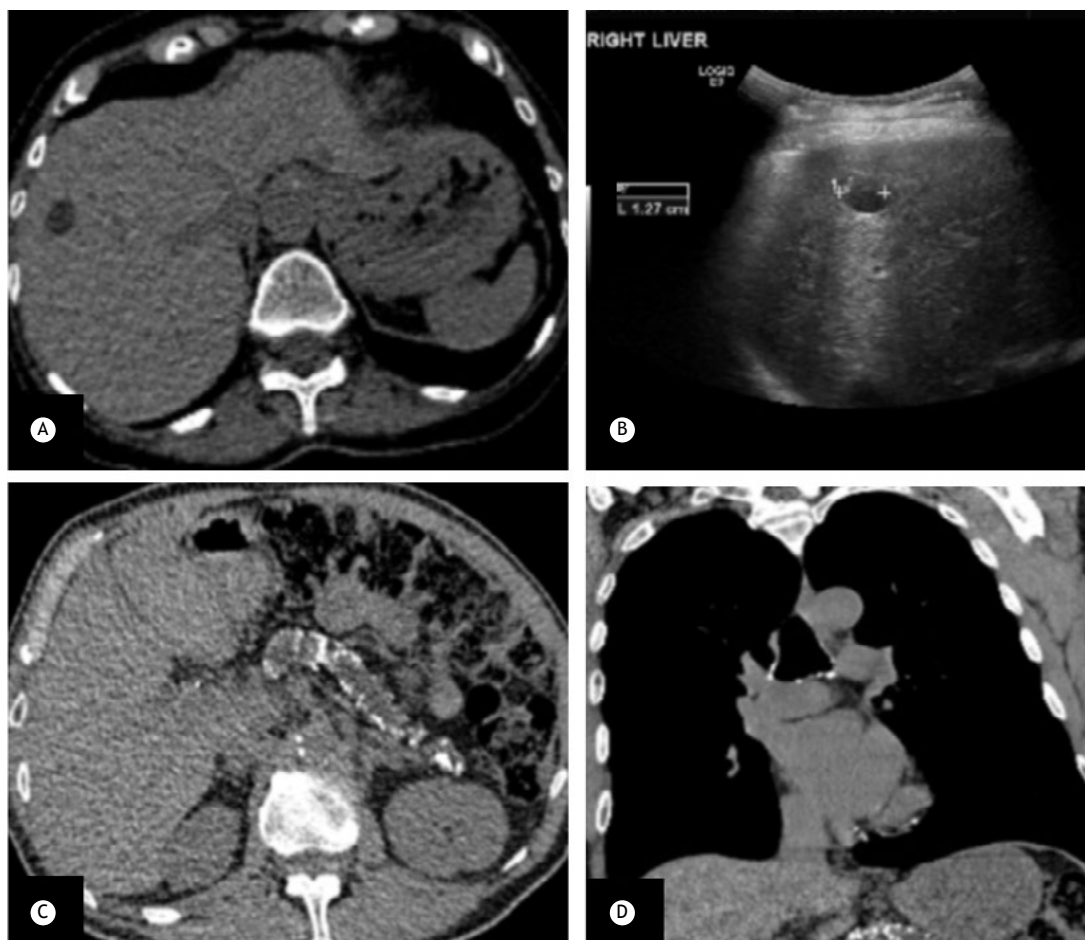


Figura 10. Achados abdominais incidentais. Em A, imagem axial mostrando lesão hepática hipodensa focal de 13 mm. A densidade foi medida de forma imprecisa pela TC com baixa dose de radiação. Isso foi mencionado no laudo, e a equipe médica decidiu solicitar uma ultrassonografia. Em B, ultrassonografia mostrando as características benignas de um cisto. Em C e D, imagem axial e sagital de outro paciente, mostrando outro achado incidental: várias calcificações grosseiras no parênquima pancreático atrófico, com ducto pancreático dilatado, compatível com pancreatite crônica. A doença pancreática não é comumente demonstrada pela TC com baixa dose de radiação para rastreamento de câncer de pulmão, porque a TC de baixa dose tem sensibilidade reduzida para lesões pancreáticas e porque o campo de visão habitual não cobre o pâncreas.

esplênica, cisto esplênico ou esplenomegalia devem ser encaminhados para avaliação adicional.

Rins

Segundo relatos, o câncer renal é uma das malignidades extrapulmonares mais comuns em estudos de RCP.^(2,28) Qualquer lesão renal sólida deve ser relatada e desencadear avaliação especializada e investigação diagnóstica adicional (por meio de TC ou ressonância magnética para estudo de massas renais), especialmente se a lesão estiver acompanhada de achados suspeitos como parede espessa ou irregular, nódulo mural, septos e calcificação. Lesões com menos de 1 cm são provavelmente benignas, mesmo se forem sólidas. Lesões homogêneas bem definidas com menos de 3 cm e alta densidade (acima de 70 UH) podem ser diagnosticadas com segurança como cistos hiperatenuantes (cistos da categoria II de Bosniak) de acordo com o ACR.⁽¹⁴⁾ Lesões renais císticas simples são AI comuns em exames de imagem de rotina e são geralmente fáceis de reconhecer por causa de sua atenuação semelhante à da água (0-20 UH).

Os cálculos renais também são achados comuns em exames de imagem. A prevalência de litíase assintomática no RCP é de 10%, e cálculos renais são considerados clinicamente irrelevantes.⁽¹⁷⁾ No entanto, cálculos renais com mais de 10 mm ou localizados nos pólos superiores tendem a estar associados a um maior risco de sintomas e beneficiam-se de avaliação cirúrgica (e, portanto, devem ser relatados). Se for identificada hidronefrose, também será necessária uma avaliação mais detalhada.

Glândulas adrenais

Adenomas não hiperfuncionantes são as lesões adrenais mais comuns na população geral e são observados em até 13% das imagens de RCP.⁽²⁸⁾ De acordo com o ACR, lesões adrenais incidentais com menos de 1 cm de diâmetro no eixo curto, contendo gordura macroscópica e com média de atenuação menor que 10 UH ou estáveis durante mais de 1 ano devem ser consideradas benignas e não requerem acompanhamento.⁽¹¹⁾

Peritônio

Sinais suspeitos de doença peritoneal, tais como nódulos ou massas infiltrativas na cavidade peritoneal, opacidades omentais, ascite e espessamento peritoneal, devem ser relatados, e o paciente precisará ser

encaminhado para avaliação especializada e diagnóstica adicional.⁽²⁹⁾

OSSOS/ARTICULAÇÕES

Achados ósseos incidentais no RCP incluem doenças difusas como osteoporose, cifose torácica, osteofitose e hiperostose esquelética idiopática difusa, bem como lesões focais, tanto benignas quanto malignas.⁽³⁰⁾

PELE/SUBCUTÂNEO E SISTEMA MUSCULAR

Em um estudo de AI no RCP, a presença de achados em partes moles ou musculares foi muito baixa; cistos sebáceos incidentais apresentaram frequência de apenas 1%, embora a sarcopenia seja uma conhecida comorbidade relacionada ao tabagismo.⁽²⁸⁾

A mama é um compartimento especial de partes moles, com lesões observadas em até 7% das imagens de RCP e importância clínica variável, embora a TCBD não seja uma boa modalidade de imagem para a avaliação da mama.^(3,28) AI mamários no RCP incluem malignidades primárias e secundárias, além de lesões benignas como calcificações, fibroadenomas e lipomas. A malignidade mamária é o achado mais preocupante e, portanto, qualquer lesão nova ou qualquer lesão não documentada anteriormente como sendo benigna deve ser relatada e encaminhada para avaliação adicional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

AI clinicamente significativos são comuns no RCP, e seu potencial impacto deve ser levado em consideração no processo de tomada de decisão conjunta. Os programas de RCP deveriam elaborar uma abordagem-padrão de avaliação desses achados.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DP e EP contribuíram substancialmente para a concepção e desenho do estudo e a coleta das ilustrações usadas. KI, CM, EM, LTB, BH, SR e HK contribuíram substancialmente para a revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3277-3294. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06727-7>
2. Morgan L, Choi H, Reid M, Khawaja A, Mazzone PJ. Frequency of Incidental Findings and Subsequent Evaluation in Low-Dose Computed Tomographic Scans for Lung Cancer Screening. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1450-1456. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-1023OC>
3. Kucharczyk MJ, Menezes RJ, McGregor A, Paul NS, Roberts HC. Assessing the impact of incidental findings in a lung cancer screening study by using low-dose computed tomography. *Can Assoc Radiol J.* 2011;62(2):141-145. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2010.02.008>
4. van de Wiel JC, Wang Y, Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, van der Jagt EJ, van Klaveren RJ, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1474-1482. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0532-7>

5. Weckbach S, editor. *Incidental Radiological Findings*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-42581-8>
6. Priola AM, Priola SM, Giaj-Levra M, Basso E, Veltri A, Fava C, et al. Clinical implications and added costs of incidental findings in an early detection study of lung cancer by using low-dose spiral computed tomography. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(2):139-148. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.05.005>
7. Hegedüs P, von Stackelberg O, Neumann C, Selder S, Werner N, Erdmann P, et al. How to report incidental findings from population whole-body MRI: view of participants of the German National Cohort. *Eur Radiol*. 2019;29(11):5873-5878. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06077-z>
8. European Society of Radiology (ESR). ESR guidelines for the communication of urgent and unexpected findings. *Insights Imaging*. 2012;3(1):1-3. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0135-y>
9. Munden RF, Carter BW, Chiles C, MacMahon H, Black WC, Ko JP, et al. Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Mediastinal and Cardiovascular Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(8):1087-1096. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.04.029>
10. Mets OM, de Jong PA, Prokop M. Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases. *JAMA*. 2012;308(14):1433-1434. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12656>
11. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(8):1038-1044. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>
12. Gore RM, Pickhardt PJ, Morteale KJ, Fishman EK, Horowitz JM, Fimmel CJ, et al. Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(11):1429-1437. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.07.018>
13. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(7):911-923. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.03.010>
14. Herts BR, Silverman SG, Hindman NM, Uzzo RG, Hartman RP, Israel GM, et al. Management of the Incidental Renal Mass on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(2):264-273. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.04.028>
15. Dyer SC, Bartholmai BJ, Koo CW. Implications of the updated Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening. *J Thorac Dis*. 2020;12(11):6966-6977. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-cptn-02>
16. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, Wu CC, Hammers LW, Cronan JJ, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(2):143-150. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2014.09.038>
17. Tsai EB, Chiles C, Carter BW, Godoy MCB, Shroff GS, Munden RF, et al. Incidental Findings on Lung Cancer Screening: Significance and Management. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018;39(3):273-281. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.02.005>
18. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury CM. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(1):W17-W25. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8960>
19. Barnes D, Gutiérrez Chacoff J, Benegas M, Perea RJ, de Caralt TM, Ramirez J, et al. Central airway pathology: clinic features, CT findings with pathologic and virtual endoscopy correlation. *Insights Imaging*. 2017;8(2):255-270. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0545-6>
20. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestin Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130-1137. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1758>
21. Chung JH, Richards JC, Koelsch TL, MacMahon H, Lynch DA. Screening for Lung Cancer: Incidental Pulmonary Parenchymal Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(3):503-513. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19003>
22. Salvatore M, Henschke CI, Yip R, Kaur S, Li K, Padilla M, et al. Osteophyte induced lung fibrosis prevalence and osteophyte qualities predicting disease. *Clin Imaging*. 2017;44:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.02.008>
23. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules [published correction appears in *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1188]. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168>
24. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
25. Chelala L, Hossain R, Kazerooni EA, Christensen JD, Dyer DS, White CS. Lung-RADS Version 1.1: Challenges and a Look Ahead, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(6):1411-1422. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24807>
26. Gaudio C, Tanzilli A, Mei M, Moretti A, Barilla F, Varveri A, et al. Concomitant screening of coronary artery disease and lung cancer with a new ultrafast-low-dose Computed Tomography protocol: A pilot randomised trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):13872. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50407-6>
27. Henschke CI, Lee J, Wu N, Farooqi A, Khan A, Yankelevitz D, et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. *Radiology*. 2006;239(2):586-590. <https://doi.org/10.1148/radiol.2392050261>
28. Klysis M, Lynch D, Stence N, Garg K. Incidental Non-Cardiovascular, Non-Pulmonary Findings Identified in a Low-Dose CT Lung Cancer Screening Population: Prevalence and Clinical Implications. *Int J Radiol Imaging Technol*. 2015;1:1. <https://doi.org/10.23937/2572-3235.1510002>
29. Cho JH, Kim SS. Peritoneal Carcinomatosis and Its Mimics: Review of CT Findings for Differential Diagnosis. *J Belg Soc Radiol*. 2020;104(1):8. <https://doi.org/10.5334/jbsr.1940>
30. Buckens CF, van der Graaf Y, Verkooijen HM, Mali WP, Isgum I, Mol CP, et al. Osteoporosis markers on low-dose lung cancer screening chest computed tomography scans predict all-cause mortality. *Eur Radiol*. 2015;25(1):132-139. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3361-0>



Uso de remdesivir em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise

Suzana E Tanni¹, Antonio Silvinato², Idevaldo Floriano³,
Hélio A Bacha⁴, Alexandre Naime Barbosa⁵, Wanderley M Bernardo⁶

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil.
4. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Infectologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
6. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 24 setembro 2021.

Aprovado: 2 novembro 2021.

RESUMO

Objetivo: Estudos na literatura sobre o uso de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 têm apresentado resultados divergentes. O objetivo deste estudo foi responder a perguntas a respeito do uso de remdesivir no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) de fase 3 e estudos observacionais de coorte recuperados de diversos bancos de dados, comparando pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave recebendo remdesivir a controles. **Resultados:** Foram recuperados 207 estudos, dos quais 9 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. A meta-análise somente dos ECR não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos remdesivir e controle quanto à mortalidade ou ao uso de ventilação mecânica/oxigenação por membrana extracorpórea, e a qualidade das evidências foi moderada e baixa, respectivamente. O uso de remdesivir aumentou a taxa de recuperação em 6% (IC95%: 3-9; $p = 0,004$) e a taxa de melhora clínica em 7% (IC95%: 1-14; $p = 0,02$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos remdesivir e controle quanto à mortalidade quando a meta-análise concentrou-se apenas nos estudos observacionais de coorte [diferença de risco = $-0,01$ (IC95%: $-0,02$ a $0,01$); $p = 0,32$; qualidade das evidências: moderada], e o risco de eventos adversos foi de 4% (IC95%: $-0,08$ a $0,01$; $p = 0,09$). **Conclusões:** O uso de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 moderada a grave não teve impacto significativo em desfechos clinicamente importantes.

Descritores: Antivirais; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a OMS declarou que a atual pandemia de COVID-19 havia se espalhado pelo mundo, com 200.840.000 pessoas infectadas pelo novo SARS-CoV-2 e 4.265.000 óbitos.⁽¹⁾ No Brasil, até agosto de 2021, foram 20.026.000 casos diagnosticados e 559.607 óbitos,⁽²⁾ com taxa de mortalidade de 3,81%. O risco de mortalidade é maior com a presença de comorbidades e a necessidade de ventilação mecânica.⁽³⁾

O principal mecanismo subjacente à SDRA está relacionado à ligação da glicoproteína de superfície viral, denominada glicoproteína da espícula, à enzima conversora de angiotensina 2, o receptor mais abundante nas células epiteliais alveolares do tipo II nos pulmões, permitindo a entrada do vírus.⁽⁴⁾

O remdesivir é um medicamento antiviral intravenoso de amplo espectro criado em 2017 como opção de tratamento compassivo da infecção pelo vírus Ebola e posteriormente testado para a síndrome respiratória do Oriente Médio e o coronavírus da SARS.⁽⁵⁾ O remdesivir é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo de ação direta que inibe o RNA a incorporar trifosfatos e interferir na atividade da RNA polimerase viral.⁽⁶⁾ A eficácia *in vitro* do

remdesivir contra o SARS-CoV-2 já foi demonstrada.⁽⁷⁾ Em um modelo animal (*Macaca mulatta*) de infecção por SARS-CoV-2, o tratamento com remdesivir, iniciado logo após a inoculação, resultou em menor carga viral nos pulmões e menor dano pulmonar em comparação com os animais de controle.⁽⁸⁾

O remdesivir foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (EUA) para uso em pacientes adultos e pediátricos hospitalizados (≥ 12 anos de idade e ≥ 40 kg de peso) infectados por SARS-CoV-2 e recebeu ainda autorização condicional de comercialização da *European Medicines Agency* para uso em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 que estejam recebendo oxigênio suplementar. No Brasil, o remdesivir foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso em pacientes com COVID-19 que estejam hospitalizados e não estejam recebendo ventilação mecânica. No entanto, as evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises são conflitantes⁽⁹⁻¹¹⁾ e justificam uma revisão sistemática “viva” (*living systematic review*). Portanto, esta revisão sistemática procurou identificar, descrever, avaliar e sintetizar as evidências a respeito dos desfechos clínicos do uso de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Endereço para correspondência:

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

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽¹²⁾

Crítérios de elegibilidade

O protocolo deste estudo baseou-se na metodologia PICO (**P**atients of interest, **I**ntervention to be studied, **C**omparison of intervention, and **O**utcome of interest, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). Portanto, a estrutura PICO no presente estudo foi **P**atients: pacientes adultos com COVID-19; **I**ntervention: uso de remdesivir; **C**omparison: comparação entre tratamento-padrão e placebo; **O**utcomes: taxa de mortalidade por qualquer causa em 29 dias, taxa de recuperação em 29 dias, taxa de melhora clínica em 29 dias, necessidade de ventilação mecânica ou *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação por membrana extracorpórea) e eventos adversos. Desfechos intermediários como tempo de internação hospitalar (em dias) foram excluídos.

Foram considerados elegíveis para o estudo ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) de fase 3 e estudos observacionais de coorte com pelo menos 24 dias de acompanhamento. Não impusemos restrições quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto completo.

Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram uma estratégia de busca que foi revisada e aprovada pela equipe, selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Para cada banco de dados, foram usadas estratégias de busca específicas: ("COVID-19" OR "COVID" OR "coronavirus" OR "SARS-CoV-2") AND ("remdesivir" OR "Adenosine nucleoside triphosphate analog" OR "Adenosine Monophosphate") AND (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR "Comparative study" OR "Comparative studies"). *Cochrane Central Register of Controlled Trials*: (COVID-19 OR COVID OR CORONAVIRUS OR SARS-CoV-2) AND (remdesivir). A estratégia de busca incluiu estudos publicados até 18 de outubro de 2021.

Seleção de estudos

Dois pesquisadores independentes selecionaram os dados e os extraíram dos estudos incluídos. Em primeiro lugar, os artigos foram selecionados com base no título e no resumo. Em segundo lugar, os textos integrais foram avaliados para decidir se os estudos seriam incluídos ou excluídos, e as divergências foram resolvidas por consenso.

Coleta de dados e desfechos investigados

Foram extraídos dos estudos dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (remdesivir ou controle), números absolutos de cada desfecho e período de acompanhamento.

Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés dos ECR foi avaliado por meio da ferramenta de risco de viés da *Cochrane* (RoB 2),^(13,14) assim como o foram outros elementos fundamentais, expressos assim: muito sério, sério ou não sério. No caso dos estudos de coorte, o risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta atualmente recomendada pela *Cochrane* para estimar a eficácia e segurança de estudos de intervenção não randomizados: *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I).⁽¹⁵⁾ A ferramenta ROBINS-I avalia sete domínios de viés, classificados segundo o momento em que ocorrem. O risco de viés foi avaliado por dois investigadores independentes e, em caso de divergência, um terceiro investigador deliberou sobre a avaliação. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), isto é, muito baixa, baixa ou alta; no caso de meta-análises, a qualidade das evidências foi descrita por meio do programa GRADEpro Guideline Development Tool (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá) como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

Síntese dos resultados e análise

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

RESULTADOS

Foram identificados 207 estudos nos bancos de dados selecionados (Figura 1). Após a eliminação das duplicatas e a inclusão dos estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, 14 estudos foram selecionados para a

avaliação do texto integral. Destes, foram excluídos 5 (Figura 1); portanto, foram selecionados seis ECR⁽¹⁶⁻²¹⁾ e três estudos observacionais de coorte.⁽²²⁻²⁴⁾ As características (Tabela 1), resultados, risco de viés, qualidade das evidências e síntese das evidências desses estudos estão descritos abaixo (Tabelas 2-4). Não foi identificado nenhum viés de publicação.

A população total foi composta por 12.379 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave (8.044 dos seis ECR e 4.335 dos três estudos observacionais de coorte); 5.722 pacientes receberam remdesivir e 6.657 receberam o tratamento-padrão ou placebo. No que tange ao risco de viés nos ECR,⁽¹⁶⁻²¹⁾ dois tiveram randomização e alocação cega, com risco de viés,^(17,20) quatro tiveram cegamento simples, sem cegamento do observador,⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ e um não empregou a análise por intenção de tratar,⁽¹⁷⁾ o que foi considerado um risco de viés (Tabela 3).

No tocante ao risco de viés nos três estudos não randomizados, apenas um apresentou viés moderado em virtude de dados incompletos. Em geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés (Figura 2 e Tabela 4).⁽²²⁻²⁴⁾

Descrição qualitativa dos resultados incluídos

Beigel et al.⁽¹⁶⁾ realizaram um ECR controlado por placebo com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e comprometimento pulmonar nos EUA, Dinamarca, Reino Unido, Grécia, Coreia, México, Espanha, Japão e Cingapura. Os pacientes foram estratificados de acordo com a gravidade do comprometimento pulmonar (uso de ventilação mecânica ou oxigênio suplementar). A intervenção foi o tratamento com remdesivir 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg i.v. do 2º ao 10º dia ou até a alta/óbito. O desfecho primário foi o tempo de recuperação, definido com base em uma escala ordinal de 8 pontos (1: não hospitalizado e sem limitações de atividades; 2: não hospitalizado, com limitações de atividades, necessidade de oxigenoterapia domiciliar ou ambos; 3: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar e sem necessidade de cuidados médicos contínuos — no caso de a hospitalização ter sido prolongada para controle de infecções ou outros motivos não médicos; 4: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar, porém com necessidade de cuidados médicos contínuos — relacionados à COVID-19 ou outros quadros clínicos; 5: hospitalizado, com

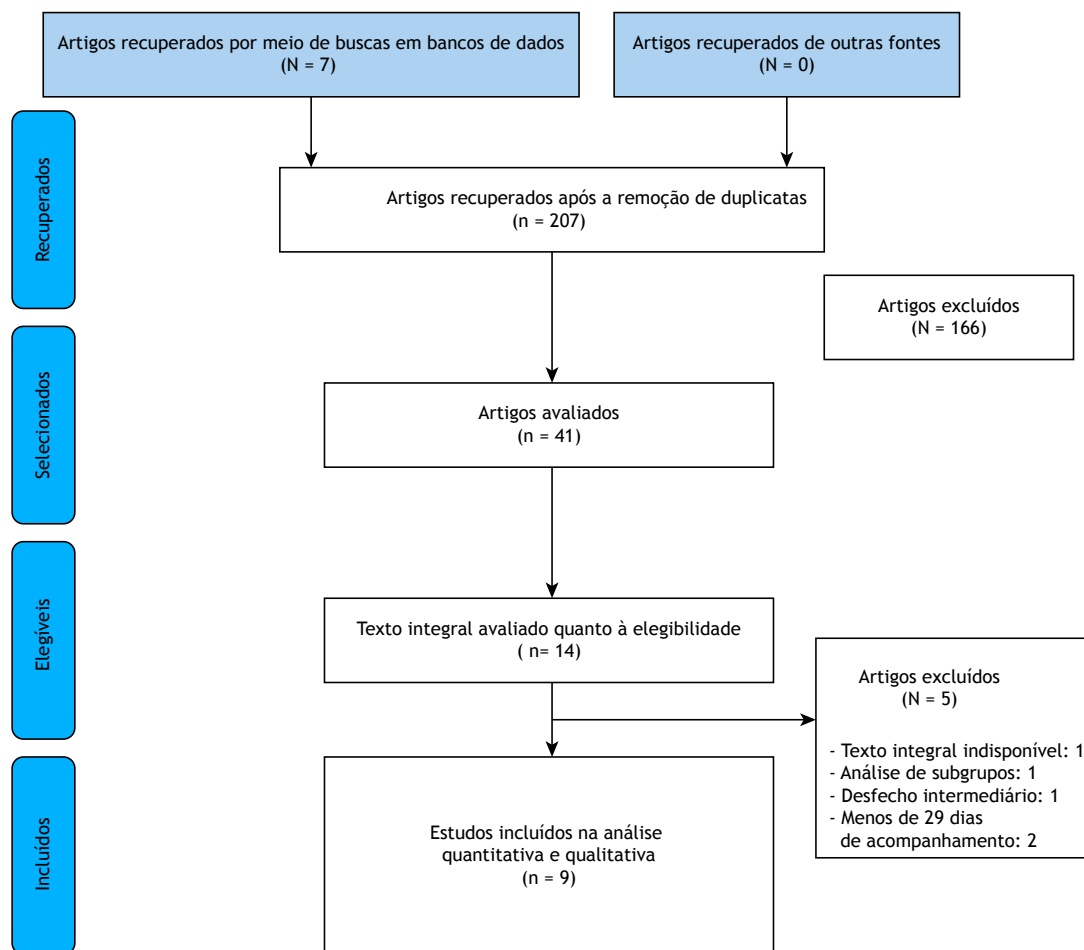


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos conforme as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽¹²⁾

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Acompanhamento
Beigel et al. ⁽¹⁶⁾	ECR	Adultos hospitalizados com COVID-19 e comprometimento pulmonar Diferentes níveis de gravidade da COVID-19	(N = 541) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia ou até a alta ou óbito	(N = 521) Placebo	Mortalidade em 15 e 29 dias Ventilação mecânica ou ECMO Tempo de recuperação (alta ou hospitalização para controle de infecções) Melhora clínica (escala de recuperação)	29 dias
			(N = 197) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia	(N = 200) Tratamento-padrão corticosteroide, hidroclicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir	Mortalidade Ventilação mecânica ou ECMO Taxa de recuperação (escala de recuperação) Melhora clínica (escala de recuperação)	28 dias
			(N = 199) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 5º dia		Eventos adversos graves	
Spinner et al. ⁽¹⁹⁾	ECR	Pacientes hospitalizados com SARS causada por COVID-19 (alterações pulmonares e SpO ₂ < 94% em ar ambiente = doença moderada a grave)				
Wang et al. ⁽²⁰⁾	ECR	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e início dos sintomas em até 12 dias SpO ₂ < 94% em ar ambiente, PaO ₂ /FIO ₂ < 300 ou pneumonia viral radiológica COVID-19 grave	(N = 158) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia de UTI, seguido de 100 mg i.v. do 2º ao 10º dia Uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferon e corticosteroides	(N = 79) Placebo	Mortalidade Melhora clínica (escala de recuperação ou alta) Eventos adversos graves	28 dias
Solidarity Trial Consortium da OMS et al. ⁽¹⁸⁾	ECR	Pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 Diferentes níveis de gravidade de COVID-19	(N = 2.750) Remdesivir: 200 mg no dia 0, seguido de 100 mg do 1º ao 9º dia	(N = 4.088) Tratamento-padrão, corticosteroides, plasma convalescente, anti-IL-6	Mortalidade Ventilação mecânica ou ECMO	28 dias

Continua...▶

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise. (Continuação)

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Acompanhamento
Mahajan et al. ⁽¹⁷⁾	ECR	Pacientes adultos (18-60 anos) hospitalizados com COVID-19 moderada a grave nos últimos 4 dias com pneumonia viral, FR > 24 ciclos/min e SpO ₂ < 94%, sem ventilação mecânica ou falência de múltiplos órgãos	(N = 34) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 5º dia Uso concomitante de heparina e corticosteroides	(N = 36) Tratamento-padrão, corticosteroides, heparina	Mortalidade Ventilação mecânica Taxa de recuperação (escala de recuperação)	24 dias
Ader et al. ⁽²¹⁾	ECR	Pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, baseada em avaliação clínica e SpO ₂ < 94% ou necessidade de oxigênio suplementar, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica	(N = 414) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de 100 mg i.v. do 2º ao 10º dia	(N = 418) Tratamento-padrão, corticosteroides, heparina	Eventos adversos Estado clínico no 15º e 29º dia Tempo até a melhora Tempo até a alta hospitalar	29 dias
Kalligeros et al. ⁽²²⁾	EOC	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e SpO ₂ < 94% ou necessidade de oxigênio suplementar Alterações pulmonares, depuração de creatinina > 50 mL/min, AST e ALT < 5 unidades do limite superior da normalidade	(N = 99) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia	(N = 125) Tratamento-padrão, corticosteroides, plasma convalescente, hidroxicloroquina	Mortalidade Melhora clínica Tempo de internação hospitalar	28 dias
Ohl et al. ⁽²³⁾	EOC	Teste positivo para SARS-CoV-2 14 dias antes da hospitalização ou durante a hospitalização Depuração de creatinina > 50 mL/min, AST e ALT < 5 unidades do limite superior da normalidade	(N = 1.172) Remdesivir	(N = 1.172) Tratamento-padrão, corticosteroide, hidroxicloroquina, azitromicina, heparina	Mortalidade Tempo de internação hospitalar	30 dias
Olender et al. ⁽²⁴⁾	EOC	Pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19, SpO ₂ < 94% ou necessidade de oxigênio suplementar Alterações pulmonares, depuração de creatinina > 50 mL/min, AST e ALT < 5 unidades do limite superior da normalidade	(N = 268) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia	(N = 1.399) Tratamento-padrão, azitromicina, imunobiológicos, inibidores da protease do HIV, hidroxicloroquina, ribavirina	Mortalidade	28 dias

ECR: ensaio clínico controlado randomizado; e EOC: estudo observacional de coorte.

Tabela 2. Risco de viés dos ensaios clínicos controlados randomizados na análise.

Estudo	Ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2)					Desfecho	IDT	Cálculo do tamanho da amostra	Ensaio encerrado antes do previsto
	Randomização	Alocação	Cegamento duplo	Observador	Perdas				
Beigel et al. ⁽¹⁶⁾									
Spinner et al. ⁽¹⁹⁾									
Wang et al. ⁽²⁰⁾									
Solidarity Trial Consortium da OMS et al. ⁽¹⁸⁾									
Mahajan et al. ⁽¹⁷⁾									
Ader et al. ⁽²¹⁾									

PC: prognóstico característico; e IDT: intenção de tratar.
Observação: vermelho = risco de viés; amarelo = incerto; verde = sem risco de viés.

necessidade de oxigênio suplementar de qualquer tipo; 6: hospitalizado, com necessidade de ventilação não invasiva ou uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 7: hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou ECMO; 8: óbito). A definição de tempo de recuperação foi o primeiro dia, durante os 28 dias de acompanhamento, em que o paciente preencheu os critérios da categoria 1, 2 ou 3. Os desfechos secundários foram o tempo decorrido até a melhora de uma categoria e de duas categorias em relação à pontuação basal na escala ordinal; a incidência e duração do novo uso de oxigênio, da ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo e da ventilação invasiva ou ECMO; número de dias de hospitalização até o 29º dia e mortalidade 14 e 28 dias após a inclusão no estudo. Os desfechos de segurança foram eventos adversos e eventos adversos graves.⁽¹⁶⁾

Mahajan et al.⁽¹⁷⁾ realizaram um ECR em um único centro, com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (RT-PCR confirmada nos últimos 4 dias), FR > 24 ciclos/min, SpO₂ < 94% e sem uso de ventilação mecânica ou falência de múltiplos órgãos. O grupo de intervenção recebeu remdesivir 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg i.v. uma vez por dia do 2º ao 5º dia. Os desfechos foram mortalidade, uso de ventilação mecânica e taxa de recuperação.

O *Solidarity Trial Consortium* da OMS et al.⁽¹⁸⁾ realizaram um ECR com pacientes hospitalizados com COVID-19 (≥ 18 anos de idade) que não haviam recebido nenhum medicamento experimental nem seriam transferidos nas 72 h seguintes. Os medicamentos experimentais foram remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon. O grupo controle de cada medicamento foi composto por pacientes designados para receber o tratamento-padrão no horário e local em que o medicamento em questão estivesse disponível localmente. Um dos grupos de intervenção recebeu remdesivir 200 mg i.v. no dia 0 e remdesivir 100 mg do 1º ao 9º dia. O objetivo principal foi avaliar os efeitos do medicamento na mortalidade hospitalar, independentemente de o óbito ter ocorrido antes ou depois do 28º dia. Os desfechos secundários foram o uso de ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar.⁽¹⁸⁾

Spinner et al.⁽¹⁹⁾ realizaram um ECR nos EUA, Europa e Ásia usando três grupos diferentes aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1:1 para receber remdesivir por até 5 dias, remdesivir por até 10 dias ou o tratamento-padrão. A randomização não foi estratificada. Os autores incluíram pacientes hospitalizados com SARS causada por COVID-19 (alterações pulmonares e SpO₂ < 94% em ar ambiente). Todos os pacientes aleatoriamente alocados para um dos grupos de remdesivir receberam 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg i.v., infundido entre 30 e 60 min, uma vez por dia nos dias subsequentes. Os desfechos exploratórios pré-especificados foram o tempo de recuperação (melhora de uma pontuação inicial de 2-5 para uma pontuação de 6 ou 7 ou de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de

Tabela 3. Análise GRADE de remdesivir em comparação com placebo/tratamento-padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em ensaios clínicos controlados randomizados.

N. de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza	Imprecisão	Outras considerações	N. de pacientes	Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Mortalidade em 29 dias										
5	Ensaios randomizados	muito sério ^a	não sério	não sério	nenhuma	390/3.669 (10,6%)	RR 0,94 (0,82 a 1,07)	7 a menos por 1.000 (de 20 a menos a 8 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pacientes recuperados em 29 dias										
3	Ensaios randomizados	muito sério ^b	não sério	não sério	nenhuma	579/768 (75,4%)	RR 1,09 (1,03 a 1,15)	62 a mais por 1.000 (de 21 a mais a 104 a mais)	⊕⊕⊕○ BAIXA	IMPORTANTE
Melhora clínica em 29 dias										
2	Ensaios randomizados	muito sério ^d	não sério	não sério	nenhuma	277/351 (78,9%)	RR 1,10 (1,01 a 1,19)	76 a mais por 1.000 (de 8 a mais a 144 a mais)	⊕⊕⊕○ BAIXA	IMPORTANTE
Ventilação mecânica ou ECMO em 29 dias										
5	Ensaios randomizados	muito sério ^a	não sério	não sério	muito sérias ^f	354/3.268 (10,8%)	RR 0,76 (0,46 a 1,26)	29 a menos por 1.000 (de 64 a menos a 31 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves em 29 dias										
3	Ensaios randomizados	não sério	não sério	não sério	nenhuma	169/880 (19,2%)	RR 0,75 (0,63 a 0,90)	63 a menos por 1.000 (de 94 a menos a 25 a menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; e RR: razão de risco.

Explicações

a. Três dos cinco estudos não tiveram cegamento do(s) pesquisador(es). Dois estudos apresentaram risco de viés relacionado à randomização e alocação, com algumas questões importantes.

b. Dois dos três estudos não tiveram cegamento do(s) pesquisador(es), e um estudo apresentou risco de viés relacionado à randomização e alocação cega, com algumas questões importantes.

c. Intervalo de confiança grande

d. Um dos dois estudos incluídos não teve cegamento do(s) pesquisador(es), e um apresentou risco de viés relacionado à randomização e alocação cega, com algumas questões importantes.

e. Heterogeneidade elevada ($I^2 = 71\%$).

f. Viés de publicação.

Tabela 4. Análise GRADE de remdesivir em comparação com placebo/tratamento-padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em estudos observacionais de coorte.

N. de estudos	Desenho do estudo	Risco de vies	Avaliação da certeza		N. de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
			Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	Remdesivir	Tratamento-padrão			Relativo (IC95%)
Mortalidade em 28 dias											
3	Estudo observacional	não sério	muito sério ^a	não sério	não sério	nenhuma	194/1.639 (11,8%)	367/2.696 (13,6%)	RR 0,85 (0,56 a 1,28)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; e RR: razão de risco.

Explicações

a. Heterogeneidade elevada ($I^2 = 76\%$).

7); tempo de recuperação modificada (melhora de uma pontuação inicial de 2-4 para uma pontuação de 5-7, melhora de uma pontuação inicial de 5 para uma pontuação de 6-7 ou melhora de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de 7); tempo de melhora clínica (melhora ≥ 2 pontos em relação à pontuação inicial na escala ordinal de 7 pontos); tempo de melhora de 1 ou mais pontos; tempo de suspensão de qualquer tipo de suporte de oxigênio e mortalidade por qualquer causa.⁽¹⁹⁾

Wang et al.⁽²⁰⁾ realizaram um ECR em dez hospitais em Wuhan, China, com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e pneumonia confirmada por exame de imagem do tórax, $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou relação $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ mmHg, e início dos sintomas ≤ 12 dias. O desfecho clínico primário foi o tempo decorrido até a melhora clínica dentro de 28 dias após a randomização. A definição de melhora clínica foi alta hospitalar ou redução de 2 pontos em relação à pontuação inicial no momento da admissão em uma escala ordinal de 6 pontos (6: óbito; 5: internação hospitalar para receber ECMO ou ventilação mecânica; 4: internação hospitalar para receber ventilação não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo; 3: internação hospitalar para receber oxigenoterapia; 2: internação hospitalar, porém sem necessidade de oxigenoterapia; 1: alta ou preenchimento dos critérios de alta). Os desfechos secundários foram mortalidade por qualquer causa no 28º dia e frequência de ventilação mecânica invasiva.⁽²⁰⁾

Ader et al.⁽²¹⁾ realizaram um ECR na França, Bélgica, Áustria, Portugal e Luxemburgo. Os autores incluíram pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e estertores crepitantes evidenciados durante o exame clínico, além de $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar, dispositivos de oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica. O remdesivir foi administrado por via intravenosa na dose de 200 mg no 1º dia, seguido de uma dose de 100 mg (infusão de 1 h uma vez por dia por até 10 dias). O desfecho primário foi o estado clínico no 15º dia, medido pela escala ordinal de 7 pontos do Protocolo Mestre da OMS (1: não hospitalizado e sem limitações de atividades; 2: não hospitalizado, com limitações de atividades; 3: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; 4: hospitalizado, com necessidade de oxigênio suplementar; 5: hospitalizado, recebendo ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo; 6: hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou ECMO). Os desfechos secundários foram o estado clínico e mudança em relação ao estado clínico inicial no 29º dia; tempo de melhora de 1-2 pontos na escala ordinal de 7 pontos ou alta hospitalar até o 29º dia; tempo de internação hospitalar; tempo decorrido até nova ventilação mecânica; mortalidade hospitalar e mortalidade no 28º dia.⁽²¹⁾

Kalligeros et al.⁽²²⁾ realizaram um estudo observacional nos EUA com pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 ≤ 4 dias antes e $SpO_2 \leq$

		Domínios do risco de viés							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Estudo	Kalligeros et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+
	Ohl et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+
	Olender et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	-	+	+	-

Domínios:
D1: Viés de confusão
D2: Viés de seleção dos participantes
D3: Viés de classificação das intervenções
D4: Viés em virtude de desvios das intervenções pretendidas
D5: Viés em virtude de dados incompletos
D6: Viés de aferição dos desfechos
D7: Viés de seleção do resultado relatado

Avaliação
- Moderado
+ Baixo

Figura 2. Risco de viés dos estudos não randomizados.^a

^aEm conformidade com a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I).⁽¹⁵⁾

94% ou com necessidade de suplementação de oxigênio e infiltrados pulmonares. Os pacientes receberam remdesivir 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de uma dose de manutenção diária de 100 mg do 2º ao 10º dia ou até a alta hospitalar ou óbito. O desfecho primário foi o impacto do remdesivir na mortalidade hospitalar por qualquer causa até o 28º dia. Os desfechos secundários foram o tempo decorrido até a recuperação clínica, o tempo decorrido até a melhora clínica e o tempo decorrido até a alta.

Ohl et al.⁽²³⁾ realizaram um estudo observacional retrospectivo com pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2 em até 14 dias antes da hospitalização ou durante a hospitalização em instituições pertencentes à *Veterans Health Administration* (EUA). O desfecho primário foi a mortalidade em 30 dias a partir do início do tratamento com remdesivir.

Olender et al.⁽²⁴⁾ com base em um ECR e em um estudo longitudinal do mundo real, realizaram um estudo prospectivo com pacientes hospitalizados com COVID-19 e SpO₂ ≤ 94% em ar ambiente ou com necessidade de suplementação de oxigênio e infiltrados pulmonares. O grupo de intervenção recebeu remdesivir 200 mg no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg/dia do 2º ao 5º dia ou do 2º ao 10º dia. Os desfechos foram a recuperação clínica após o início do tratamento e a mortalidade por qualquer causa em 28 dias.

Resultados dos ECR

Mortalidade

A análise da mortalidade em 29 dias incluiu seis ECR (8.044 pacientes).⁽¹⁶⁻²¹⁾ Não se observou nenhuma diferença estatística entre os grupos remdesivir/tratamento-padrão e tratamento-padrão/placebo [DR = -0,01 (IC95%: -0,02 a 0,01); p = 0,32; I² = 0%; Figura 3A]. A qualidade das evidências foi moderada.

Taxa de recuperação até o 29º dia

Os estudos diferiram quanto às definições de recuperação. Beigel et al.⁽¹⁶⁾ consideraram que o paciente havia se recuperado quando apresentou pontuação de 1 a 3 com base nos critérios de uma

escala ordinal de 8 pontos. Mahajan et al.⁽¹⁷⁾ usaram uma escala ordinal de 6 pontos (1: sem necessidade de hospitalização; 2: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; 3: hospitalizado, com necessidade de oxigênio suplementar; 4: hospitalizado, com necessidade de oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva; 5: hospitalizado, com necessidade de ventilação mecânica ou recebendo ventilação mecânica; 6: óbito). Spinner et al.⁽¹⁹⁾ usaram uma escala ordinal de 7 pontos pela qual a recuperação foi a melhora de uma pontuação inicial de 2-5 para uma pontuação = 6 ou 7, ou de uma pontuação inicial = 6 para uma pontuação = 7. Ader et al.⁽²¹⁾ usaram a escala ordinal de 7 pontos do Protocolo Mestre da OMS.

Com base nesses quatro estudos (N = 2.357),^(16,17,19,21) o uso de remdesivir/tratamento-padrão, em comparação com placebo/tratamento-padrão, aumentou a taxa de recuperação em 6% [DR = 0,06 (IC95%: 0,03-0,09); p = 0,004; I² = 0%], com NNT = 17 pacientes para que 1 paciente se recuperasse (IC95%: 11-33; Figura 3B). No entanto, a qualidade das evidências foi baixa.

Taxa de melhora clínica em 29 dias

A melhora clínica foi definida de acordo com o protocolo do estudo. Spinner et al.⁽¹⁹⁾ consideraram melhora clínica a melhora de pelo menos 2 pontos em relação à pontuação inicial em uma escala ordinal de 7 pontos (1 = óbito e 7 = alta hospitalar). Wang et al.⁽²⁰⁾ usaram uma redução de 2 pontos em relação à pontuação inicial em uma variação da escala ordinal (de 6 pontos) ou a alta hospitalar, o que ocorresse primeiro.

Dois estudos avaliaram o desfecho melhora clínica em 29 dias (n = 629). A comparação dos grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão mostrou um aumento de 7% na taxa de pacientes com melhora clínica, favorecendo o remdesivir [DR = 0,07 (IC95%: 0,01-0,14); p = 0,02; I² = 0%; NNT = 14 (IC95%: 7-100); Figura 3C]. No entanto, a qualidade das evidências foi baixa.

Ventilação mecânica ou ECMO em 29 dias

Seis estudos foram incluídos para avaliar o desfecho uso de ventilação mecânica ou ECMO em 29 dias

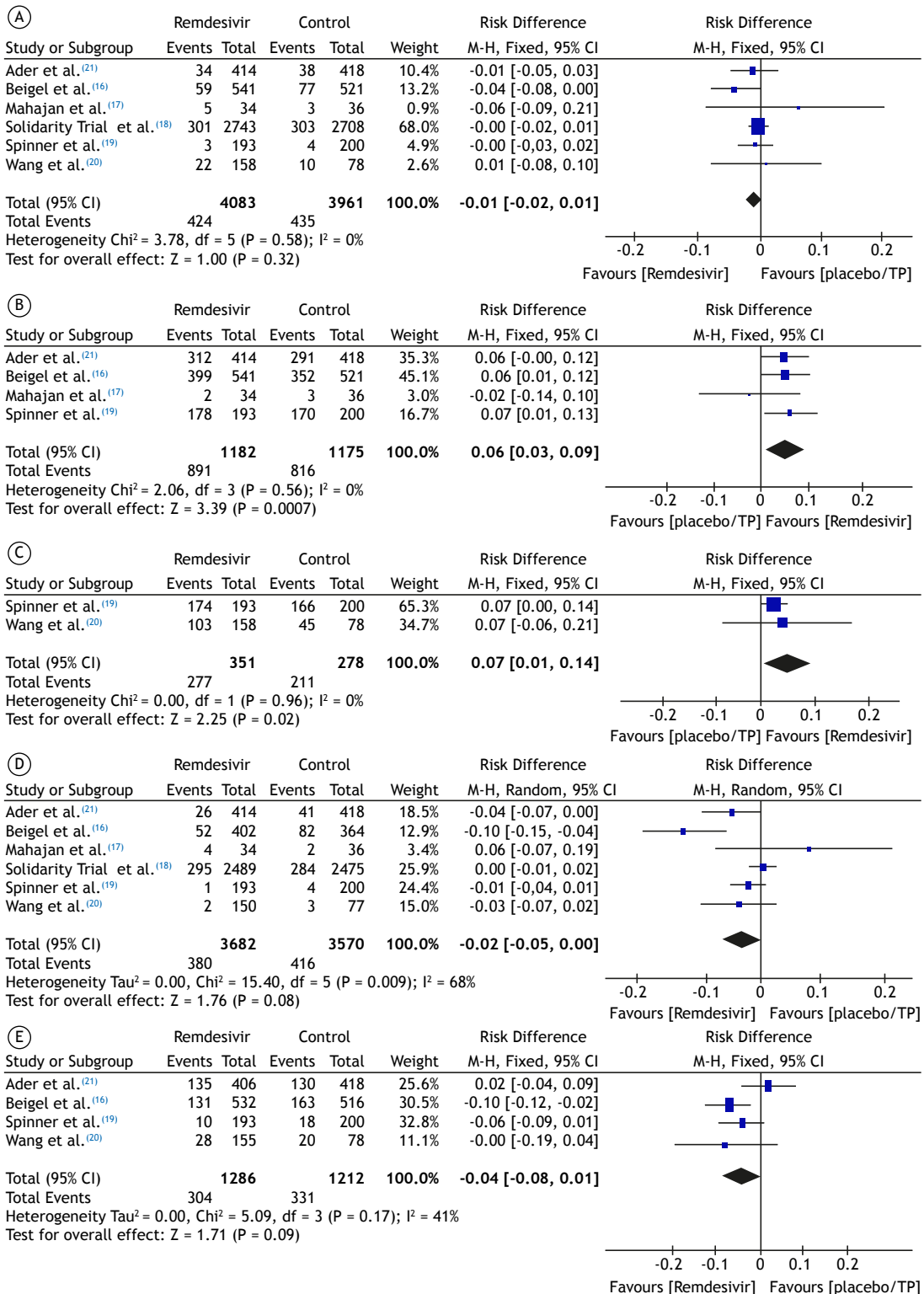


Figura 3. Meta-análises e gráficos de floresta (baseados em ensaios clínicos controlados randomizados) entre os grupos intervenção [remdesivir/tratamento-padrão (TP)] e controle (placebo/TP) quanto à mortalidade em 29 dias (em A); taxa de recuperação de pacientes em 29 dias (em B); taxa de melhora clínica em 29 dias (em C); uso de ventilação mecânica/extracorporeal membrane oxygenation (oxigenação por membrana extracorpórea) em 29 dias (em D); e eventos adversos graves em 29 dias (em E). RDV: remdesivir; M-H: método de Mantel-Haenszel; e *df*: degrees of freedom (graus de liberdade).

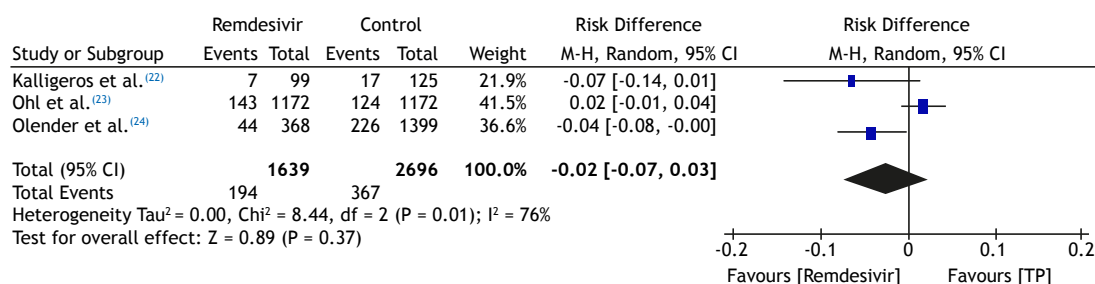


Figura 4. Meta-análise e gráfico de floresta (baseados em estudos observacionais de coorte) entre os grupos intervenção [remdesivir/tratamento-padrão (TP)] e controle (placebo/TP) quanto à mortalidade em 28 dias. RDV: remdesivir; M-H: método de Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

($n = 7.252$). Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão [DR = $-0,02$ (IC95%: $-0,05$ a $0,00$); $p = 0,08$; $I^2 = 68\%$; Figura 3D]. A qualidade das evidências foi baixa.⁽¹⁶⁻²¹⁾

Eventos adversos graves em 29 dias

Quatro estudos, com um total de 2.498 participantes, foram usados para avaliar eventos adversos graves.^(16,19-21) Ao comparar os grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão, observamos que o uso de remdesivir não influenciou o risco de eventos adversos graves. O risco de eventos adversos foi de 4% [DR = $-0,04$ (IC95%: $-0,08$ a $0,01$); $p = 0,09$; $I^2 = 41\%$; Figura 3E]. A qualidade das evidências foi moderada.

Resultados dos estudos observacionais de coorte

Mortalidade

Três estudos de coorte avaliaram a mortalidade em 24-28 dias, com um total de 4.335 participantes.⁽²²⁻²⁴⁾ Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão [DR = $-0,02$ (IC95%: $-0,07$ a $0,03$); $p = 0,37$; $I^2 = 76\%$; Figura 4]. A qualidade das evidências desses estudos foi moderada.

Qualidade das evidências dos ECR e estudos observacionais de coorte

A qualidade das evidências na análise dos grupos remdesivir/tratamento-padrão vs. grupos de controle, incluindo apenas os ECR, variou de acordo com o desfecho analisado durante um período de acompanhamento de até 29 dias, em conformidade com a terminologia GRADE: óbito (moderada), taxa de recuperação (baixa), melhora clínica (baixa) e eventos adversos graves (moderada; Tabela 3).

Os três estudos de coorte incluíram apenas a mortalidade por qualquer causa como desfecho, permitindo a meta-análise, e apresentaram evidências de qualidade moderada no período de 24 a 28 dias de acompanhamento (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Os principais resultados desta revisão sistemática foram que o remdesivir não teve efeito na redução da mortalidade, no uso de ventilação mecânica/ECMO ou em eventos adversos graves em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave. No entanto, observamos um aumento das taxas de melhora clínica e recuperação nesses pacientes.

No tocante ao desfecho mortalidade, nossos resultados são semelhantes aos de uma revisão sistemática anterior publicada na literatura.^(9,11,25,26) Em estudos que revelaram menor risco de mortalidade com o uso de remdesivir, observamos diferenças nas características metodológicas; essas meta-análises reuniram estudos observacionais e ECR ou avaliaram a taxa de mortalidade no 14º dia.⁽¹⁰⁾ Esses aspectos podem afetar diretamente os resultados e influenciar as decisões referentes ao tratamento. Na presente revisão sistemática, usamos métodos robustos, como as DR, para considerar os desfechos críticos (mortalidade e uso de ventilação mecânica) e demonstramos o efeito direto da intervenção. Além disso, dividimos os resultados combinados levando em consideração o desenho dos estudos reunidos.

Com relação às taxas de melhora clínica e recuperação, o uso de remdesivir teve influência positiva em pacientes hospitalizados na presente meta-análise. Por outro lado, mesmo com resultados positivos, precisamos considerar as diferenças entre os estudos que usaram diferentes escalas de gravidade da doença que poderiam afetar diretamente o desfecho, levando a um benefício incerto na melhora clínica. Diferentemente de nossos resultados, a literatura demonstra de forma consistente uma taxa reduzida de eventos adversos graves associados ao uso de remdesivir,^(9,25,26) o que é um fator clinicamente importante e deve ser considerado ao tomar decisões referentes ao tratamento. No entanto, quando comparamos a importância de diferentes desfechos, devemos considerar as opiniões dos pacientes. Mesmo quando a taxa de mortalidade é semelhante, o conhecimento a respeito da melhora clínica pode influenciar as decisões referentes ao tratamento.

O uso precoce de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave pode

estar relativamente associado às taxas de melhora clínica e recuperação. No entanto, precisamos avaliar essa afirmação considerando as interações entre diferentes tratamentos. Uma proporção maior de pacientes nos ECR incluídos nesta revisão sistemática recebeu outras opções de tratamento de COVID-19, tais como corticosteroides, plasma convalescente e imunoterapia. A interação entre diferentes intervenções farmacológicas e diferentes sistemas de suporte respiratório e comorbidades precisa ser explorada nos resultados principais. No entanto, isso exige um número maior de pacientes porque a análise de subgrupos não conseguiu demonstrar a eficácia do remdesivir na redução da taxa de mortalidade.⁽⁹⁾ A transposição dessas informações para modificar a prática clínica precisa ser equilibrada com o NNT, custos e efeitos. No caso de países de baixa e média renda, o impacto dos altos custos do tratamento de COVID-19 por paciente precisa ser considerado com base nas melhores evidências clínicas.

A força desta revisão sistemática reside nas características metodológicas adotadas, com a separação entre ECR e estudos observacionais de coorte, revelando a influência do uso do remdesivir nos desfechos selecionados. A certeza dos resultados do presente estudo depende de novos ECR com uma população maior para análise. Portanto, não podemos afirmar se nossos resultados podem ser usados como modificadores no futuro. No entanto, para reduzir o viés de publicação, usamos uma estratégia de busca abrangente. Não obstante, esta revisão sistemática tem limitações que precisam ser abordadas.

Em suma, os resultados desta revisão sistemática não demonstraram nenhum benefício advindo do uso profilático de remdesivir no tratamento de COVID-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na avaliação dos ECR incluídos nesta revisão sistemática, em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, o uso de remdesivir/tratamento-padrão é equivalente ao tratamento convencional até o 29º dia e não apresenta diferenças quanto ao risco de óbito ou eventos adversos graves, sendo que a qualidade das evidências é moderada. No entanto, foi observado um aumento de 6% no número de pacientes que se recuperaram (NNT = 17), embora a qualidade das evidências tenha sido baixa. Além disso, houve um aumento de 7% no número de pacientes com melhora clínica (NNT = 14), embora a qualidade das evidências tenha sido baixa. Não houve diferença quanto ao risco de necessidade de ventilação mecânica/ECMO, mas a qualidade das evidências foi baixa. Com base na avaliação dos estudos observacionais de coorte incluídos nesta revisão sistemática, em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, remdesivir/tratamento-padrão é equivalente ao tratamento convencional em 24-28 dias e não modifica o risco de óbito, sendo que a qualidade das evidências é moderada.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Aug 7]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Aug 7]. Brazil: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Gerard L, Lecocq M, Bouzin C, Hoton D, Schmit G, Pereira JP, et al. Increased Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Loss of Alveolar Type II Cells in COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(9):1024-1034. <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4461OC>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017;9(396):eal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. J Biol Chem. 2020;295(20):6785-6797. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature. 2020;585(7824):273-276. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>
- Ansems K, Grunzeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;8(8):CD014962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
- Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infection. 2021;1-15. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01671-0>
- Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(6):e048416. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048416>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron

- I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
14. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
 16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 17. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth*. 2021;65(Suppl 1):S41-S46. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_149_21
 18. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
 19. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
 20. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
 21. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial [published online ahead of print, 2021 Sep 14]. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(21)00485-0.
 22. Kalligeros M, Tashima KT, Mylona EK, Rybak N, Flanigan TP, Farmakiotis D, et al. Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):ofaa319. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa319>
 23. Ohl ME, Miller DR, Lund BC, Kobayashi T, Richardson Miell K, Beck BF, et al. Association of Remdesivir Treatment With Survival and Length of Hospital Stay Among US Veterans Hospitalized With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2114741. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14741>
 24. Olender SA, Walunas TL, Martinez E, Perez KK, Castagna A, Wang S, et al. Remdesivir Versus Standard-of-Care for Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: An Analysis of 28-Day Mortality. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab278. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab278>
 25. Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter W. Remdesivir for Adults With COVID-19: A Living Systematic Review for American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med*. 2021;174(2):209-220. <https://doi.org/10.7326/M20-5752>
 26. Piscoya A, Ng-Sueng LF, Parra Del Riego A, Cerna-Viacava R, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243705>



Desempenho diagnóstico do VEGF-D para linfangioleiomiomatose: meta-análise

Min Li^{1,2,3}, Wen-Ye Zhu⁴, Ji Wang^{1,3,5}, Xiao-Dong Yang¹, Wei-Min Li^{1,6}, Gang Wang^{1,3}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Respiratory Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.
2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, China.
3. Laboratory of Pulmonary Immunology and Inflammation, Frontiers Science Center for Disease-Related Molecular Network, Sichuan University, Chengdu, China.
4. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, China.
5. Pulmonology Group, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.
6. Respiratory Microbiome Laboratory, Frontiers Science Center for Disease-related Molecular Network, Sichuan University, Chengdu, China.

Recebido: 19 agosto 2021.

Aprovado: 16 novembro 2021.

RESUMO

Objetivo: O VEGF-D é um potencial biomarcador para linfangioleiomiomatose (LAM); entretanto, seu desempenho diagnóstico ainda não foi sistematicamente estudado.

Métodos: Foram realizadas buscas nos bancos de dados PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library para identificar estudos primários sobre o VEGF-D com relação ao diagnóstico de LAM. A qualidade dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2* (QUADAS-2). As estimativas sumárias de acurácia diagnóstica foram combinadas utilizando um modelo bivariado de efeitos aleatórios. Análises de subgrupo e de sensibilidade foram realizadas para explorar possíveis heterogeneidades. O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) foi aplicado para avaliar a qualidade das evidências e indicar a força das recomendações. **Resultados:** Dez estudos envolvendo 945 pacientes eram de alto risco em qualidade, segundo a ferramenta QUADAS-2. Os parâmetros diagnósticos combinados foram indicados da seguinte forma: sensibilidade = 0,82 (IC95%: 0,71-0,90); especificidade = 0,98 (IC95%: 0,94-0,99); e OR diagnóstica = 197 (IC95%: 66-587). A ASC da análise *summary ROC* foi de 0,98. As análises de subgrupo e de sensibilidade revelaram que o desempenho global não foi substancialmente afetado pela composição do grupo controle, valor de corte pré-especificado, país de origem ou diferentes valores de corte ($p > 0,05$ para todos). Uma forte recomendação para a dosagem de VEGF-D sérico para auxiliar no diagnóstico de LAM foi feita de acordo com o sistema GRADE. **Conclusões:** O VEGF-D parece ter grandes implicações potenciais para o diagnóstico de LAM na prática clínica em virtude da excelente especificidade e sensibilidade subótima.

Descritores: Linfangioleiomiomatose/diagnóstico; Fator D de crescimento do endotélio vascular; Biomarcadores; Metanálise.

INTRODUÇÃO

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica sistêmica rara que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva. Caracteriza-se por destruição cística múltipla e progressiva do pulmão e anormalidades do sistema linfático.^(1,2) Histologicamente, as lesões de LAM caracterizam-se pela proliferação de células neoplásicas semelhantes a músculo liso (células de LAM) em pequenos aglomerados localizados nas bordas de cistos pulmonares e ao longo dos vasos sanguíneos e linfáticos. A infiltração de células de LAM causa obstrução das vias aéreas, espessamento das paredes vasculares, rompimento dos vasos linfáticos, oclusão venosa e hemorragia, levando à deterioração da função pulmonar e, eventualmente, à insuficiência respiratória.⁽³⁻⁶⁾

Considerando o dano mortal da LAM e os avanços em tratamentos específicos para doenças, como o sirolimo, é cada vez mais importante fazer um diagnóstico correto e precoce.^(7,8) No entanto, o diagnóstico de

LAM permanece desafiador. De acordo com a *European Respiratory Society* (ERS), o diagnóstico definitivo de LAM depende das alterações típicas nos achados de TCAR mais biópsia pulmonar na ausência de apresentações clínicas compatíveis, como angiomiolipoma renal, quilotórax ou complexo de esclerose tuberosa.⁽⁹⁾ De fato, vários pacientes não apresentam essas características clínicas típicas, e a biópsia geralmente é necessária para a obtenção do diagnóstico definitivo.⁽¹⁰⁾ No entanto, os métodos de biópsia, seja biópsia pulmonar transbrônquica ou cirurgia torácica videoassistida, são invasivos, tecnicamente difíceis e dependentes do operador. Além disso, procedimentos diagnósticos invasivos são inadequados para o rastreamento de LAM em grupos de alto risco.⁽¹¹⁾ Assim, tornou-se imperativa a busca por métodos não invasivos e eficazes para auxiliar no diagnóstico de LAM, entre os quais biomarcadores específicos da doença teriam grande potencial.

Foi constatado que o VEGF-D, uma glicoproteína produzida pelas células de LAM, promove a linfangiogênese

Endereço para correspondência:

Gang Wang, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Respiratory Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China.

Tel.: 86 28 85422376. Fax: 86 28 85422376. E-mail: wcums-respiration@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo foi financiado pelo Plano-Chave Nacional de Desenvolvimento de Pesquisa em Medicina de Precisão (2017YFC091004), pela Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (81670023, 81870027 e 81920108002), pela Fundação de Ciência e Tecnologia da Província de Sichuan (2018SZ0167) e pelo Projeto 1.3.5 para Disciplinas de Excelência-Projeto de Incubação de Pesquisa Clínica, Hospital da China Ocidental, Universidade de Sichuan (2018HXFH016).

via receptor VEGF-3.^(12,13) Em 2006, Seyama et al.⁽¹⁴⁾ encontraram pela primeira vez níveis séricos aumentados de VEGF-D em pacientes com LAM. Consequentemente, um número crescente de estudos tem investigado o valor diagnóstico dos níveis de VEGF-D para LAM; no entanto, os resultados não são inteiramente consistentes. Por exemplo, no estudo de Xu et al.,⁽¹⁵⁾ os níveis de VEGF-D demonstraram um excelente desempenho diagnóstico com uma ASC de 0,99; em outro estudo,⁽¹⁶⁾ os níveis de VEGF-D para o diagnóstico de LAM tiveram uma ASC de 0,75. Embora um limiar de 800 pg/mL seja indicado pela *American Thoracic Society* (ATS),⁽⁶⁾ os níveis séricos de VEGF-D parecem variar em diferentes dosagens ou valores de corte. O melhor valor de corte para os níveis de VEGF-D diferiu entre os estudos, variando de 440 pg/mL a 1.239 pg/mL.⁽¹⁶⁾ A identificação de um limiar apropriado para os níveis de VEGF-D em pacientes com LAM, especialmente aqueles comistos pulmonares característicos na TCAR, mas sem achados clínicos adicionais, é essencial. Até o momento, nenhum estudo combinou sistematicamente esses dados para estimar o desempenho diagnóstico global dos níveis de VEGF-D para LAM ou para explorar ainda mais os potenciais problemas que afetam sua acurácia diagnóstica. Portanto, realizamos uma meta-análise com base nas evidências atualmente disponíveis com o intuito de estabelecer estimativas sumárias de acurácia diagnóstica dos níveis de VEGF-D para LAM, o que teria implicações relevantes na prática clínica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo com desenho de meta-análise cujo protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Protocolo n. CRD42020164137), um banco de dados internacional de revisões sistemáticas registradas prospectivamente. Nosso estudo foi realizado e os resultados foram relatados segundo os métodos recomendados pelo *Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group* e pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA; Quadro S1).⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ A aprovação ética não foi necessária em razão da natureza retrospectiva da meta-análise.

Estratégia de busca e critérios de seleção

Dois revisores, de forma independente, realizaram buscas nos seguintes bancos de dados: PubMed, EMBASE, Scopus, *Web of Science* e *Cochrane Library* (até 26 de junho de 2021) para identificar estudos relacionados. Foram utilizadas combinações das seguintes *strings* de busca: ("lymphangioleiomyomatosis" or "LAM") AND ("endothelial growth factor-D" or "VEGF-D"). As referências listadas nos artigos ou nos artigos de revisão considerados também foram verificadas manualmente para obtenção de artigos adicionais relevantes. A LAM foi descrita e definida segundo as diretrizes da *ATS/Japanese Respiratory Society* (JRS; Quadro S2)⁽⁶⁾ e as diretrizes da ERS (Quadro S3).⁽⁹⁾ Os estudos foram incluídos na meta-análise se

atendessem a todos os seguintes critérios: 1) estudos originais que examinaram a capacidade diagnóstica do VEGF-D para LAM; 2) dados suficientes para construir uma tabela 2 × 2 de resultados verdadeiro-positivos, verdadeiro-negativos, falso-positivos e falso-negativos; e 3) estudos que incluíram pelo menos 20 indivíduos (estudos com menor tamanho amostral podem ser vulneráveis a viés de seleção). Não houve limitação de idiomas, e a data limite mínima foi restrita ao ano de 1997, quando o VEGF-D foi identificado pela primeira vez.⁽²⁰⁾ Foram incluídos apenas os dados associados ao melhor desempenho diagnóstico provenientes de estudos nos quais vários valores de corte diferentes foram utilizados.

Extração de dados e avaliação de qualidade

Dois revisores, de forma independente, avaliaram os estudos incluídos. Foram extraídas as seguintes informações: primeiro autor, ano de publicação, país de origem, método de teste, valor de corte, padrão diagnóstico e tabelas 2 × 2 para resultados verdadeiro-positivos, falso-positivos, verdadeiro-negativos e falso-negativos. Entramos em contato com os autores responsáveis pela correspondência para identificar informações adicionais, se necessário.

A ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2* (QUADAS-2)⁽²¹⁾ foi aplicada para avaliar a metodologia dos estudos incluídos. Ela abrange quatro domínios principais para avaliar o risco de viés: seleção de pacientes, teste índice, padrão de referência e fluxo e tempo. Preocupações relacionadas à aplicabilidade também foram avaliadas nos domínios seleção de pacientes, teste índice e padrão de referência. A ferramenta fornece questões norteadoras para ajudar a avaliar diferentes estudos nos domínios supracitados. As questões são respondidas com "sim", "não" ou "incerto". Se as respostas a todas as questões norteadoras para um domínio forem "sim", pode-se fazer um julgamento global de "baixo risco de viés". Se qualquer questão norteadora for respondida com "não", existe um potencial viés. Se os dados fornecidos pelo estudo primário forem insuficientes em um ou mais domínios para permitir um julgamento, deve-se utilizar a categoria "incerto". Foram avaliadas ainda as seguintes informações como suplemento para a avaliação da metodologia: registro do estudo, desenho de mundo real, conselho de revisão institucional, cálculo do tamanho amostral, coleta prospectiva de dados, coleta consecutiva de dados, critérios de inclusão/exclusão (rigorosos ou lenientes), estudo multicêntrico, e conflitos de interesse.

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) foi aplicado para avaliar a certeza das evidências. Ele classifica a qualidade das evidências em quatro níveis (alta, moderada, baixa e muito baixa). O sistema GRADE começa com a classificação de "alta qualidade" e então é rebaixado em um nível para cada um dos cinco fatores considerados: risco de viés, *indirectness*, inconsistência, imprecisão e viés de publicação.⁽²²⁾

O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta QUADAS-2. Para avaliar *indirectness*, consideramos nossa avaliação das preocupações relacionadas à aplicabilidade e a *directness* dos resultados do exame de VEGF-D em relação a desfechos importantes para o paciente. A inconsistência foi avaliada de acordo com a heterogeneidade entre estudos (avaliada por meio do teste Q baseado no qui-quadrado e do índice de inconsistência). A amplitude do IC95% foi considerada na avaliação da imprecisão: IC95% < 10% foi considerado “não sério”; 10% ≥ IC95% < 20% foi considerado “sério”; e IC95% ≥ 20% foi considerado “muito sério”.

O sistema GRADE oferece dois graus de recomendações: “forte” e “fraco”.

Quando os efeitos de uma intervenção superam claramente os efeitos indesejáveis, ou claramente não o fazem, ele oferece recomendações fortes. Quando as compensações são menos certas, recomendações fracas tornam-se obrigatórias.⁽²²⁾ Quaisquer discrepâncias na seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação da qualidade foram resolvidas por um terceiro revisor.

Análise estatística

A meta-análise foi realizada utilizando um modelo bivariado.^(23,24) Analisamos a acurácia global do teste diagnóstico calculando os seguintes índices: sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e OR diagnóstica. Também calculamos a ASC, que sugere o grau de acurácia de uma ferramenta diagnóstica (ruim: 0,50-0,75; boa: 0,75-0,92; muito boa: 0,93-0,96; e excelente: > 0,97).⁽²⁵⁾ Além disso, combinamos o modelo *hierarchical summary* ROC (HSROC) para conduzir a meta-análise, pois esperávamos que os estudos utilizassem diferentes limiares para dicotomizar os resultados dos testes medidos em uma escala contínua. O método pode denotar se um efeito de limiar está presente quando o valor de corte não é pré-especificado. É melhor sumarizar os resultados do que usar uma única estimativa sumária conjunta de sensibilidade e especificidade.^(26,27) Aplicamos ainda o nomograma de Fagan para estimar até que ponto os resultados do teste diagnóstico mudam a possibilidade de um paciente ter uma determinada doença, que se baseia na seguinte fórmula equivalente:

$$\log(\text{odds pós-teste}) = \log(\text{razão de verossimilhança}) + \log(\text{odds pré-teste})$$

Para detectar a heterogeneidade entre estudos, aplicamos o teste Q baseado em qui-quadrado e o índice de inconsistência (I^2). Para sugerir a presença de heterogeneidade além do que seria esperado ao acaso, foi utilizado um valor de $p < 0,10$, e, para quantificar o grau de heterogeneidade, foi utilizado um valor de $I^2 > 50\%$. Realizamos ainda análises de subgrupo e de sensibilidade para explorar possíveis problemas que

podem afetar o desempenho diagnóstico do VEGF-D para LAM. O viés de publicação foi avaliado por meio de gráficos de funil de Deeks.⁽²⁸⁾

Foram utilizados os programas Stata, versão 15.0 (Stata Corp LP, College Station, TX, EUA), Review Manager 5.2 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca) e Meta-Disc (XI Cochrane Colloquium, Barcelona, Espanha), e foi considerado estatisticamente significativo p bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS

Características dos estudos

Após a revisão do título e do resumo dos 115 registros identificados na triagem inicial, foram selecionados 33 artigos para revisão do texto completo, dos quais 3 estudos foram excluídos em virtude de dados duplicados. Além disso, 14 desses estudos foram excluídos por não incluírem um grupo controle, e outros 6 estudos foram excluídos por não ter sido possível construir tabelas 2 × 2, embora os autores desses estudos tenham sido contatados. Por fim, 10 estudos foram incluídos na meta-análise (Figura 1).

Os estudos incluídos foram realizados entre 2009 e 2019. O tamanho médio das amostras foi de 95 (variação: 33-173), resultando em uma população total de 945 pacientes. Dois estudos foram realizados na América do Norte,^(16,29) 4 na Europa,⁽³⁰⁻³³⁾ 3 na Ásia^(15,34,35) e 1 na América do Sul.⁽³⁶⁾ A média de idade dos pacientes dos estudos incluídos variou de 30 a 55 anos.

Todos os estudos incluídos foram realizados em hospitais terciários, e utilizou-se soro como amostra para testar os níveis de VEGF-D; o *kit* de ensaio imunossorvente ligado a enzima de VEGF-D humano (R&D System Inc., Minneapolis, MN, EUA) foi utilizado em 8 estudos.^(15,16,29-31,34-36) O padrão diagnóstico de LAM preencheu os critérios diagnósticos de LAM definitiva de acordo com as diretrizes da ERS⁽⁹⁾ em 8 estudos,^(15,16,29-32,35,36) enquanto parte dos pacientes incluídos preencheu o padrão diagnóstico para LAM provável em 2 estudos.^(33,34) Todos os estudos incluídos descreveram a composição do grupo controle em detalhes. Os grupos controle (Tabela 1) foram constituídos por pacientes com outras doenças pulmonares policísticas como histiocitose pulmonar de células de Langerhans, síndrome de Birt-Hogg-Dubé e síndrome de Sjögren em 3 estudos,^(29,31,35) por indivíduos saudáveis em 4 estudos,^(15,16,30,36) e por pacientes com outras doenças pulmonares policísticas e participantes saudáveis em 3 estudos.⁽³²⁻³⁴⁾

Avaliação da qualidade metodológica

Utilizamos a ferramenta QUADAS-2 para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Pode haver um alto risco nos domínios seleção de pacientes e teste índice. Os estudos apresentaram risco alto ou incerto de viés em virtude do seguinte: 1) 90% dos estudos incluídos não descreveram em detalhes se os

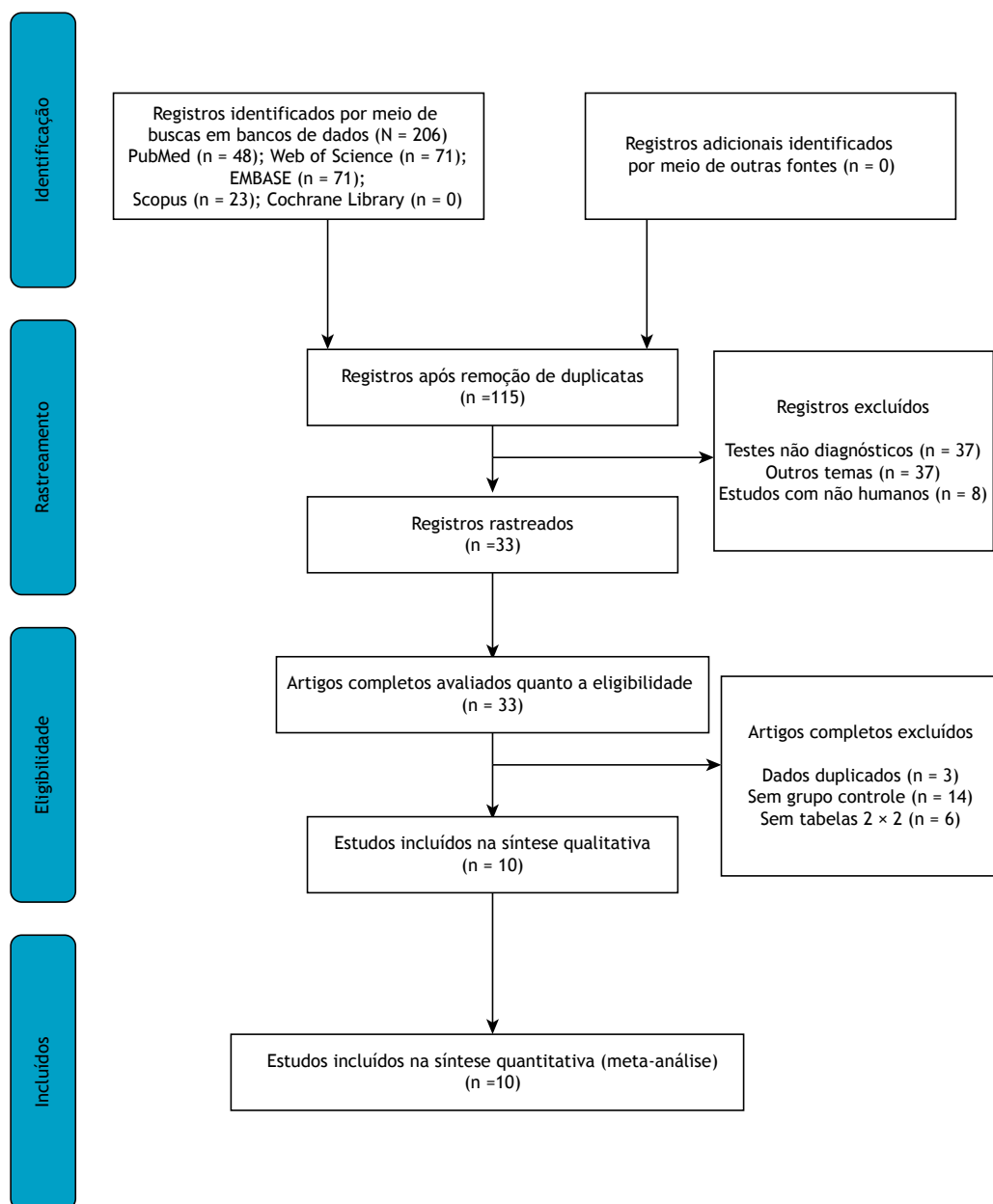


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

participantes foram inscritos consecutivamente ou se foi utilizada amostragem aleatória^(15,16,29-32,34-36); 2) 4 estudos não evitaram o desenho caso-controle^(15,16,30,36); 3) 4 estudos não evitaram exclusão inadequada, nos quais indivíduos saudáveis, em vez de pacientes com doença que precisa ser diferenciada de LAM, foram recrutados como controles^(15,16,30,36); e 4) o valor de corte do VEGF-D no soro era pré-especificado em 33,3% dos estudos incluídos.^(29,32,36) No domínio padrão de referência, todos os estudos incluídos eram de baixo risco. No domínio fluxo e tempo, 1 estudo mostrou alto risco de viés, pois nem todos os pacientes dos estudos foram incluídos na análise.⁽¹⁶⁾ Com relação a preocupações relacionadas à aplicabilidade, 5 estudos eram de alta preocupação em virtude de deficiências

na seleção de pacientes,^(15,16,30,34,36) e 1 estudo era de alta preocupação no teste índice⁽³²⁾ (Figura S1).

Além das informações obtidas com a ferramenta QUADAS-2, também foram extraídas informações adicionais relacionadas à qualidade do desenho dos estudos. Nenhum estudo estava registrado na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS, no Registro de Ensaios Clínicos da União Europeia ou no ClinicalTrials.gov. Na amostra total, 7 estudos foram aprovados por um conselho de revisão institucional.^(15,16,29,30,34-36) Dois estudos tinham desenho prospectivo.^(29,32) Os critérios de inclusão/exclusão foram rigorosos em 2 estudos.^(29,36) Podem existir potenciais conflitos de interesse em 2 estudos.^(29,34) Informações mais detalhadas são fornecidas na Tabela S1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos sobre níveis de VEGF-D com relação ao diagnóstico de linfangioleiomiomatose.^a

Autores	País	P/C, n	Média de idade, anos (P/C)	Tabagismo, n (%)	Método de ensaio	Fabricante de VEGF-D	Valor de corte pré-especificado	Valor de corte, pg/mL	LAM + TSC, n (%)	Terapia com inibidor de mTOR, n (%)	Comprometimento linfático, n (%)	Padrão diagnóstico	Controles	VP	FP	FN	VN
Glasgow et al. ⁽¹⁶⁾	EUA	106/40	51,0/49,6	DD	ELISA	R&D Systems	Não	1.239	0 (0)	DD	77 (73)	LAM definitiva	Saudáveis	61	1	45	39
Young et al. ⁽²⁹⁾	EUA	15/18	UN	DD	ELISA	R&D Systems	Sim	800	0 (0)	DD	DD	LAM definitiva	ODPP	12	0	3	18
Cottin et al. ⁽³²⁾	França	45/42	48/?	DD	DD	DD	Sim	800	DI	6 (13%)	DD	LAM definitiva	ODPP+ saudáveis	34	1	11	41
Chang et al. ⁽³⁰⁾	EUA	45/32	46/36	1 (2.2%)	ELISA	R&D Systems	Não	440	2 (4.4)	DD	DD	LAM definitiva	Saudáveis	41	1	4	31
Radzikowska et al. ⁽³¹⁾	Polônia	29/46	41,0/37,6	DD	ELISA	R&D Systems	Não	468	7 (24)	DD	DD	LAM definitiva	ODPP	25	5	4	41
Xu et al. ⁽¹⁵⁾	China	50/40	40,8/41,4	DD	ELISA	R&D Systems	Não	850,7	2 (4%)	7 (14%)	DD	LAM definitiva	Saudáveis	48	0	2	40
Daccord et al. ⁽³³⁾	Suíça	15/21	UN	DD	ELISA	DD	Não	520	DI	3 (20%)	DD	LAM definitivo+ provável	ODPP+ saudáveis	12	1	3	20
Amaral et al. ⁽³⁶⁾	Brasil	104/40	43/43	DD	ELISA	R&D Systems	Sim	800	21 (20)	0 (0%)	20 (24)	LAM definitiva	Saudáveis	52	0	52	40
Hirose et al. ⁽³⁴⁾	Japão	108/65	UN	DD	ELISA	R&D Systems	Não	645	16 (14.8)	35 (32%)	DD	LAM definitivo+ provável	ODPP+ saudáveis	90	2	18	63
Mou et al. ⁽³⁵⁾	China	50/34	39,3/46,9	DD	ELISA	R&D Systems	Não	901	3 (6)	DD	DD	LAM definitiva	ODPP	47	0	3	34

P/C: pacientes/controles; LAM: linfangioleiomiomatose; TSC: *tuberosus sclerosis complex* (complexo da esclerose tuberosa); mTOR: *mammalian target of rapamycin* (alvo da rapamicina em mamíferos); VP: verdadeiro-positivos; FP: falso-positivos; FN: falso-negativos; VN: verdadeiro-negativos; DD: dado desconhecido; ODPP: outras doenças pulmonares polísticas; e DI: dado incerto. ^aTodos os estudos foram realizados em hospitais terciários, e os níveis de VEGF-D foram determinados a partir de amostras de soro.

Acurácia diagnóstica

A Figura 2 mostra que a sensibilidade e especificidade combinadas foram de 0,82 (IC95%: 0,71-0,90) e 0,98 (IC95%: 0,94-0,99), respectivamente. A razão de verossimilhança positiva foi de 35,5 (IC95%: 14,4-87,6), e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,18 (IC95%: 0,11-0,30). A OR diagnóstica global foi de 197 (IC95%: 66-587), e a ASC foi de 0,98 (IC95%: 0,97-0,99).

O modelo HSROC mostrou que o valor de β foi igual a $-0,31$ ($p = 0,678$) e o valor de λ foi igual a $5,69$, sugerindo que a curva HSROC era simétrica e o valor diagnóstico global, excelente (Figura 3).

Utilizamos o nomograma de Fagan para apoiar a tomada de decisão e avaliar a utilidade clínica (Figura S2). Por exemplo, em uma população de risco médio com probabilidade pré-teste de 20%, o exame de VEGF-D aumentaria a probabilidade de diagnosticar LAM para 90% em caso de resultado positivo e diminuiria essa probabilidade para 4% em caso de resultado negativo.

Análise de subgrupos

Os valores de I^2 para a sensibilidade e especificidade combinadas foram iguais a 92,70% e 57,81%, respectivamente, indicando heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos. Primeiramente, procuramos a presença de efeito de limiar, uma fonte

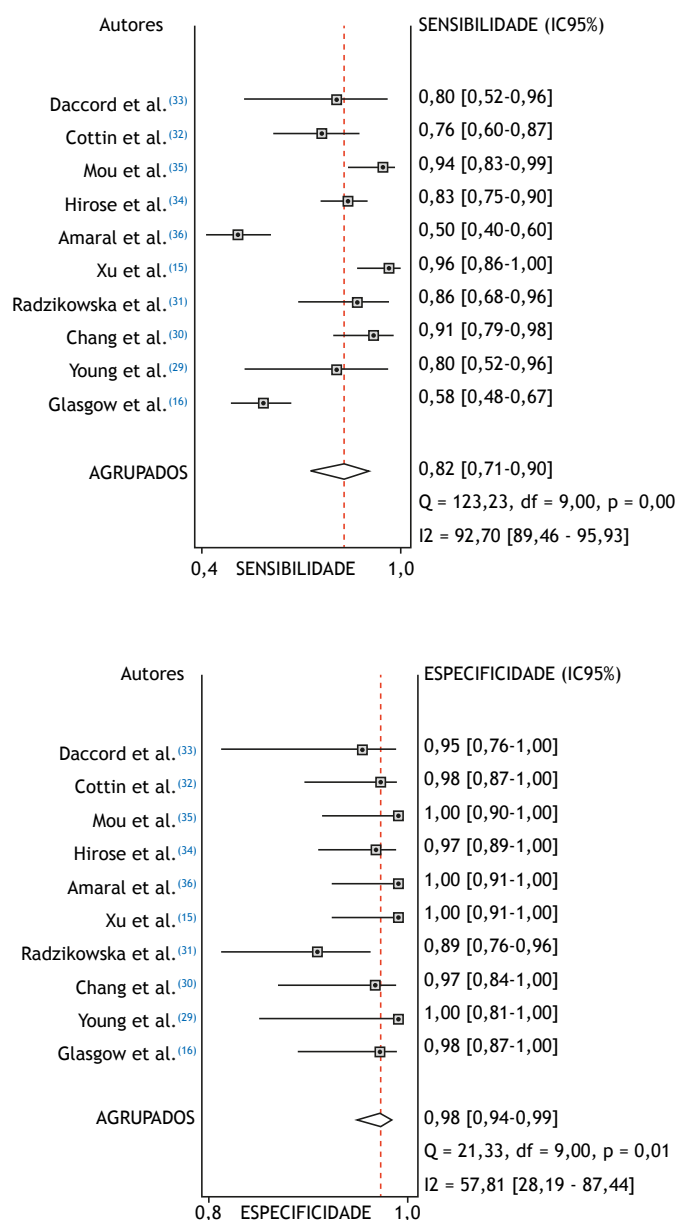


Figura 2. Gráficos de floresta da sensibilidade e especificidade dos níveis de VEGF-D para o diagnóstico de linfangioleiomiomatose. As estimativas pontuais de sensibilidade e especificidade para cada estudo são mostradas como quadrados sólidos. As barras de erro indicam os IC95%. df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

de heterogeneidade referente exclusivamente à meta-análise diagnóstica. Nenhum efeito de limiar foi detectado (coeficiente de correlação de Spearman = 0,097; $p = 0,789$). Investigamos ainda os potenciais fatores que podem afetar os resultados globais da meta-análise. Conforme mostrado na Tabela 2, a ASC não foi significativamente afetada pela composição do grupo controle ($p = 0,115$), valor de corte pré-especificado ($p = 0,839$), país de origem ou diferentes valores de corte; isso indicou que essas covariáveis não afetaram substancialmente a acurácia diagnóstica do VEGF-D para LAM em nosso estudo ($p = 0,889$).

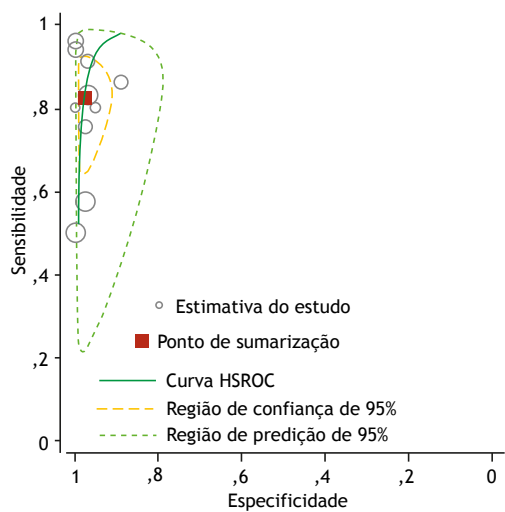


Figura 3. Gráfico da curva *hierarchica summary* ROC (HSROC) de sensibilidade *versus* especificidade dos níveis de VEGF-D para o diagnóstico de linfangioleiomiomatose.

Tabela 2. Análise de subgrupos dos estudos incluídos sobre níveis de VEGF-D com relação ao diagnóstico de linfangioleiomiomatose.

Covariáveis	Estudos, n	ASC	ep (ASC)	Z	p
Composição do grupo controle					
Não saudáveis	6	0,96	0,02	1,576	0,115
Saudáveis	4	0,99	0,01		
Valor de corte pré-especificado					
Sim	3	0,98	0,04	0,203	0,839
Não	7	0,97	0,02		
País de origem					
Países asiáticos	3	0,99	0,00	0,139	0,889
Países não asiáticos	7	0,96	0,02		
Valores de corte					
≤ 600 pg/mL	3	0,94	0,04	1,558 ^a	0,119 ^a
> 800 pg/mL	3	0,99	0,00	0,739 ^a	0,460 ^a
600-800 pg/mL	4	0,98	0,02	Ref.	Ref.

^aEm comparação com os valores de corte (> 600 a ≤ 800 pg/mL).

Tabela 3. Sumário da análise global e da análise de sensibilidade.

Variáveis	Estudos, n	ASC	ep (ASC)	Z	p
Resultados globais da meta-análise	10	0,98	0,005		
Excluindo resumos	8	0,97	0,015	0,632 ^a	0,527 ^a
Excluindo dois estudos com pacientes com LAM provável	8	0,9813	0,01116	0,106 ^a	0,915 ^a

^aEm comparação com os resultados globais da meta-análise.

Análise de sensibilidade

Nem todos os pacientes com LAM atingiram o padrão diagnóstico para LAM definitiva nos 2 estudos primários,^(33,34) e 2 estudos eram resumos.^(32,33) Realizamos uma análise de sensibilidade para explorar os efeitos desses estudos nos resultados globais da meta-análise. Os resultados indicaram que a ASC global não foi materialmente alterada após a exclusão dos 2 estudos primários que incluíram pacientes com LAM provável e dos 2 resumos, sugerindo a robustez do nosso estudo (Tabela 3).

Viés de publicação

O viés de publicação foi explorado por meio do teste para assimetria do gráfico de funil de Deeks. Os resultados apresentaram valor não significativo ($p = 0,92$). A forma dos gráficos de funil não revelou nenhuma evidência de assimetria (Figura S3), indicando baixa probabilidade de viés de publicação.

Qualidade das evidências de acordo com o sistema GRADE

O sistema GRADE foi aplicado para avaliar a qualidade das evidências e indicar a força das recomendações. Em nosso estudo, a qualidade dos resultados combinados foi rebaixada para o risco de viés (com base nos resultados do QUADAS-2), inconsistência ($I^2 > 0,5$ e $p < 0,1$) e imprecisão (amplitude do IC95% > 10%; Tabela S2). Como resultado, a qualidade das evidências foi classificada como baixa com base nos sumários do GRADE.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a explorar sistematicamente o desempenho diagnóstico

do VEGF-D para LAM. A análise mostrou que a acurácia diagnóstica global da dosagem de VEGF-D para LAM foi excelente com base nos 10 estudos com alto risco de viés avaliado por meio da ferramenta QUADAS-2; o nível de VEGF-D também exibiu sensibilidade subótima e alta especificidade. As análises de subgrupo e de sensibilidade revelaram que o desempenho global não foi substancialmente afetado pela composição do grupo controle, valor de corte pré-especificado, país de origem ou diferentes valores de corte. Uma forte recomendação para a dosagem de VEGF-D sérico para auxiliar no diagnóstico de LAM na prática clínica foi feita de acordo com o sistema GRADE.

Segundo as diretrizes da ATS/JRS,⁽⁶⁾ o exame de VEGF-D é recomendado antes da biópsia pulmonar diagnóstica para pacientes com suspeita de LAM que apresentam anormalidades císticas na TC, mas sem características clínicas ou radiológicas extrapulmonares confirmatórias. No entanto, as diretrizes citaram apenas 7 estudos. Os estudos foram realizados principalmente nos EUA e na Europa.^(14-16,29-31,37) Os dados do resto do mundo são limitados. Além disso, a sensibilidade ou especificidade global dos níveis de VEGF-D não foi fornecida. Após a publicação das diretrizes, foram relatados mais estudos clínicos, e realizamos a meta-análise incluindo mais estudos realizados em outras partes do mundo, o que reforça o uso do exame de VEGF-D em uma população mais ampla.

Em nosso estudo, a especificidade do VEGF-D foi excelente; mas a sensibilidade foi moderada, o que indica que um resultado positivo pode ser considerado LAM, enquanto um resultado negativo não exclui LAM. De fato, especificidade alta parece ser mais aceitável na prática clínica, pois um diagnóstico incorreto de LAM pode levar a oportunidades perdidas de tratar a doença real, evitando efeitos adversos e gastos desnecessários em virtude de tratamento inadequado.⁽⁶⁾ No entanto, se um paciente com LAM apresenta um resultado falso-negativo, a consequência provável é que o paciente prossiga para o próximo teste diagnóstico para obter o diagnóstico final — biópsia pulmonar, que reduz em grande parte os efeitos indesejáveis do falso-negativo.⁽⁶⁾ Portanto, a dosagem dos níveis de VEGF-D apresenta potencial impacto clínico no algoritmo diagnóstico de LAM. Para pacientes que apresentaram anormalidades císticas pulmonares, mas não apresentam características confirmatórias de LAM, os níveis de VEGF-D devem ser considerados antes de proceder à biópsia pulmonar. Estimou-se que 90% dos casos de LAM provável, segundo as diretrizes da ERS,⁽⁹⁾ poderiam ser elevados para LAM definitiva se o resultado do exame de VEGF-D fosse adicionado aos critérios diagnósticos.⁽³⁸⁾ Portanto, muitos procedimentos diagnósticos invasivos podem ser evitados, o que reduzirá substancialmente o risco para os pacientes e a carga médica.

Em nosso estudo, encontramos 7 estudos que determinaram os melhores valores de corte utilizando o índice de Youden.^(15,16,30-32,34,35) A escolha dos melhores valores de corte baseada em dados para um teste

de uma variável contínua pode levar a estimativas superotimistas de acurácia diagnóstica, especialmente em estudos com amostras pequenas.⁽³⁹⁾ Utilizar um valor de corte pré-especificado é uma abordagem eficiente para reduzir o problema, mas geralmente é difícil conseguir isso. Nas fases iniciais da avaliação de um teste, geralmente há informações limitadas disponíveis sobre o melhor valor de corte provável, especialmente para uma doença rara. Em nosso estudo, constatamos que o desempenho relatado do teste nos estudos com escolha de valores de corte baseada em dados não foi melhor do que o relatado nos estudos com valores de corte pré-especificados.

Embora a ATS recomende um valor de limiar de VEGF-D de 800 pg/mL,⁽⁶⁾ os valores de corte nos estudos incluídos foram variados, indo de 440 pg/mL a 1.239 pg/mL. Isso é razoável porque os níveis de VEGF-D podem ser afetados por muitos fatores. Vários estudos relataram que os níveis de VEGF-D eram mais altos em pacientes com LAM com comprometimento linfático do que naqueles sem comprometimento linfático.⁽²⁹⁾ Além disso, a gravidade da doença,⁽³⁶⁾ o *status* do tratamento com sirolimo⁽⁵⁾ e se há complexo da esclerose tuberosa associado também podem afetar os níveis de VEGF-D.^(40,41) Além disso, diferenças no manuseio da amostra, preparação padrão ou outros aspectos da conduta do ensaio podem levar a discrepâncias nos níveis de VEGF-D entre diferentes estudos.^(31,34) Portanto, é provável que o valor de corte varie com a gravidade da doença, o equipamento e o histórico de tratamento. Por um lado, um valor de corte de 800 pg/mL como limiar diagnóstico específico para LAM pode fornecer um bom valor diagnóstico para pacientes com LAM em geral, e um padrão uniforme para o nível de VEGF-D é necessário se seu uso se tornar a prática padrão para o diagnóstico de LAM. Por outro lado, os investigadores também devem estar abertos à possibilidade de que diferentes valores de corte podem ser necessários para pacientes com diferentes *status* da doença.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que precisam ser abordadas. Em primeiro lugar, o número de estudos sobre LAM, por se tratar de uma doença rara, foi relativamente pequeno, embora tenhamos realizado uma busca abrangente na literatura. Em segundo lugar, nem todos os pacientes com LAM desta meta-análise preencheram os critérios diagnósticos de LAM definitiva.^(33,34) Mesmo assim, nossa análise de sensibilidade indicou que os estudos envolvidos não alteraram materialmente os resultados combinados. Por fim, não se deve ignorar o possível viés de seleção, visto que todos os estudos incluídos foram realizados em hospitais terciários. Estudos multicêntricos realizados em hospitais de diferentes níveis são necessários para validar ainda mais nossos achados.

Em conclusão, este estudo demonstrou que a dosagem de VEGF-D é altamente específica e moderadamente sensível para o diagnóstico de LAM. Visto que os efeitos do VEGF-D para LAM superaram os efeitos indesejáveis, uma forte recomendação para a dosagem de VEGF-D sérico para auxiliar no diagnóstico de LAM na prática

clínica foi feita de acordo com o sistema GRADE; no entanto, estudos multicêntricos realizados em hospitais de diferentes níveis são necessários para validar ainda mais esses achados.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ML, WYZ e GW: concepção e desenho. GW: apoio administrativo. ML e WYZ: fornecimento de materiais

de estudo e pacientes. JW: coleta e reunião de dados. ML e JW: análise e interpretação de dados. Todos os autores: redação do manuscrito e aprovação do manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Ultra-rare cystic disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):190163. <https://doi.org/10.1183/16000617.0163-2019>
- Steagall WK, Pacheco-Rodriguez G, Darling TN, Torre O, Harari S, Moss J. The Lymphangioleiomyomatosis Lung Cell and Its Human Cell Models. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(6):678-683. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0403TR>
- Torre O, Elia D, Caminati A, Harari S. New insights in lymphangioleiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170042. <https://doi.org/10.1183/16000617.0042-2017>
- Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000;216(1):147-153. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00j42147>
- Miller S, Stewart ID, Clements D, Soomro I, Babaei-Jadidi R, Johnson SR. Evolution of lung pathology in lymphangioleiomyomatosis: associations with disease course and treatment response. *J Pathol Clin Res*. 2020;6(3):215-226. <https://doi.org/10.1002/cjp2.162>
- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):748-761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
- Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):200-203. <https://doi.org/10.1056/NEJMc072500>
- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-1606. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35(1):14-26. <https://doi.org/10.1183/09031936.00076209>
- Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(3):827-835. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.3.1800827>
- Hagaman JT, Schauer DP, McCormack FX, Kinder BW. Screening for lymphangioleiomyomatosis by high-resolution computed tomography in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1376-1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1553OC>
- Stacker SA, Achen MG. Emerging Roles for VEGF-D in Human Disease. *Biomolecules*. 2018;8(1):1. <https://doi.org/10.3390/biom8010001>
- Issaka RB, Oommen S, Gupta SK, Liu G, Myers JL, Ryu JH, et al. Vascular endothelial growth factors C and D induces proliferation of lymphangioleiomyomatosis cells through autocrine crosstalk with endothelium. *Am J Pathol*. 2009;175(4):1410-1420. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080830>
- Seyama K, Kumasaka T, Kurihara M, Mitani K, Sato T. Lymphangioleiomyomatosis: a disease involving the lymphatic system. *Lymphat Res Biol*. 2010;8(1):21-31. <https://doi.org/10.1089/lrb.2009.0018>
- Xu KF, Zhang P, Tian X, Ma A, Li X, Zhou J, et al. The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir Med*. 2013;107(2):263-268. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.006>
- Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, Stylianou MP, Moss J. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest*. 2009;135(5):1293-1300. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1160>
- Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM; Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 2008;149(12):889-897. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-12-200812160-00008>
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation [published correction appears in *BMJ*. 2016 Jul 21;354:i4086]. *BMJ*. 2015;350:g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
- Shrestha BM. Systematic Reviews and Meta-analysis: Principles and Practice. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2019;57(215):1-2. <https://doi.org/10.31729/jnma.3986>
- Yamada Y, Nezu J, Shimane M, Hirata Y. Molecular cloning of a novel vascular endothelial growth factor, VEGF-D. *Genomics*. 1997;42(3):483-488. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4774>
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-1110. <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE>
- Leeflang MM. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):105-113. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12474>
- Negeri ZF, Shaikh M, Beyene J. Bivariate random-effects meta-analysis models for diagnostic test accuracy studies using arcsine-based transformations. *Biom J*. 2018;60(4):827-844. <https://doi.org/10.1002/bimj.201700101>
- Rosman AS, Korsten MA. Application of summary receiver operating characteristics (sROC) analysis to diagnostic clinical testing. *Adv Med Sci*. 2007;52:76-82.
- Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):695-703. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.023>
- Willis BH, Quigley M. Uptake of newer methodological developments and the deployment of meta-analysis in diagnostic test research: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-27>
- Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(9):882-893. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.016>
- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010;138(3):674-681. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0573>
- Chang WY, Cane JL, Blakey JD, Kumaran M, Pounton KS, Johnson SR. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res*. 2012;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-34>

31. Radzikowska E, Jaguś P, Skoczylas A, Sobiecka M, Chorostowska-Wynimko J, Wiatr E, et al. Role of serum vascular endothelial growth factor D in discrimination of patients with polycystic lung diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(10):533-538. <https://doi.org/10.20452/pamw.1927>
32. Cottin V, Lacroque J, Denis L, Jaffray P, Khouatra C, Guelminger R, et al. Diagnostic value of serum VEGF-D in consecutive patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A1636. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A1636
33. Daccord C, Aubert V, Félix N, Lazor R. Serum VEGF-D level as a diagnostic biomarker of lymphangioleiomyomatosis in clinical practice. *Chest.* 2017;151(Suppl):P235. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.142>
34. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776>
35. Mou Y, Huang J, Ye L, Wang J, Jin M. Role of serum vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) in the differential diagnosis of polycystic lung disease (PLD). *Fudan Univ J Med Sci.* 2019;46(01):47-52. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.008>
36. Amaral AF, de Oliveira MR, Dias OM, Arimura FE, Freitas CSG, Acencio MMP, et al. Concentration of Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-D) and Its Correlation with Functional and Clinical Parameters in Patients with Lymphangioleiomyomatosis from a Brazilian Reference Center. *Lung.* 2019;197(2):139-146. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00191-3>
37. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):199-200. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0707517>
38. Xu KF, Lo BH. Lymphangioleiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:691-700. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S50784>
39. Leeftang MM, Moons KG, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem.* 2008;54(4):729-737. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.096032>
40. Hu S, Wu X, Xu W, Tian X, Yang Y, Wang ST, et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):206. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1178-2>
41. Nijmeh J, El-Chemaly S, Henske EP. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(2):95-102. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1409622>



Anos potenciais de vida perdidos devido à COVID-19 no estado do Espírito Santo e mortalidade proporcional por idade.

Keila Cristina Mascarello¹, Anne Caroline Barbosa Cerqueira Vieira¹,
Paula de Souza Silva Freitas², Helaine Jacinta Salvador Mocelin²,
Ethel Leonor Noia Maciel²

AO EDITOR,

Desde que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e categorizou a situação como uma pandemia grave,⁽¹⁾ o número cumulativo de óbitos em todo o mundo até 23 de novembro de 2021 chegou a 5.158.211.⁽¹⁾

A mortalidade prematura é entendida como a expressão do valor social da morte. Quando a morte ocorre em uma fase em que a vida é potencialmente produtiva, ela atinge não apenas o indivíduo e o grupo em que está inserido, mas também a coletividade como um todo, uma vez que fica desprovida de seu potencial econômico e intelectual e do futuro que teria na sociedade.⁽²⁾

Anos potenciais de vida perdidos (APVP) é um indicador usado para estimar quanto tempo uma pessoa viveria se não tivesse morrido prematuramente. A medida de anos potenciais de vida perdidos enfatiza as causas específicas de morte que acometem faixas etárias mais jovens, resultando em uma ordenação diferente dessas causas.

A presente análise de dados utilizou as informações disponíveis no painel público da COVID-19 do estado do Espírito Santo⁽³⁾ com a finalidade de calcular o número de APVP devido à COVID-19. Foram analisados todos os óbitos ocorridos no estado do Espírito Santo até 22 de julho de 2021 em pessoas menores de 79 anos de idade, totalizando 9.073 óbitos, considerando a expectativa média de vida de 79,1 anos para o estado do Espírito Santo em 2019.⁽⁴⁾

O valor absoluto de APVP em cada faixa etária foi calculado multiplicando-se o número de anos restantes de vida pelo número de óbitos na mesma faixa etária; o número de APVP total foi obtido pela soma dos APVP em cada faixa etária de acordo com a seguinte fórmula: $APVP = \sum a_i \times d_i$, onde: a_i representa a diferença entre o limite de idade e o ponto médio de idade em cada faixa etária, assumindo uma distribuição uniforme de óbitos em cada grupo, e d_i é igual ao número de óbitos por COVID-19 na mesma faixa etária.

Para calcular o número médio de APVP por cada 1.000 habitantes, utilizou-se a razão obtida pela soma dos APVP por faixa etária dividida pelo número total de habitantes da mesma faixa etária multiplicado por 1.000.

O primeiro caso de COVID-19 registrado no estado do Espírito Santo foi em 5 de março de 2020. Mais de 530 mil casos e 11.786 óbitos foram confirmados até 22 de

julho de 2021, denotando uma letalidade de 2,2%. Em relação à idade, mais de 60% dos óbitos ocorreram em indivíduos com 60 anos ou mais.

O número de APVP por faixa etária está apresentado na Tabela 1. Devido à natureza dessa estimativa, os óbitos em pessoas mais jovens resultaram em maior número de APVP em relação às faixas etárias mais avançadas. Os óbitos ocorridos na faixa etária de 0 a 4 anos apresentaram número de APVP igual a 77,1 anos; no entanto, como os óbitos por COVID-19 são infrequentes em faixas etárias mais jovens (0,15% dos óbitos até 79 anos), elas têm pouco impacto na estimativa global de APVP. O menor número de APVP por cada 1.000 habitantes foi observado na faixa etária de 5 a 9 anos, com perda de vida de 1,1 anos, enquanto o maior impacto no número de APVP foi observado na faixa de 60 a 69 anos, com uma perda de 121 anos de vida para cada 1.000 habitantes.

No geral, os 11.786 óbitos por COVID-19 no estado do Espírito Santo totalizaram 154.843,3 anos de vida perdidos, com uma média de 38,5 anos de vida perdidos para cada 1.000 habitantes e uma média de 17,06 APVP por indivíduo falecido.

Nossos resultados foram consistentes com aqueles encontrados em um estudo na Colômbia, que registrou 19.364 óbitos por COVID-19, totalizando 346.148 APVP até 30 de agosto de 2020. Em média, cada homem falecido perdeu 17,4 anos, enquanto cada mulher perdeu 18,7 anos.⁽⁵⁾

Enquanto isso, no Reino Unido, o número de APVP foi estimado em 14 para homens e 12 para mulheres. Tal discrepância no número de APVP para mulheres pode ser devido ao fato de que no Reino Unido a população afetada é mais velha, enquanto no Brasil a população geral é mais jovem e apresenta comorbidades e doenças crônicas, características mais semelhantes às da Colômbia e outros países de baixa e média renda.⁽⁶⁾

Os dados de APVP relacionados aos óbitos pela COVID-19, juntamente com outros indicadores, revelam uma diminuição da expectativa de vida e perdas em relação à população economicamente ativa. Além da redução das taxas de natalidade, tal cenário pode impor uma crise econômica que exigirá ampla assistência de órgãos internacionais aos países em desenvolvimento após a pandemia. Caso isso não ocorra, teremos que lidar com várias doenças, dada a determinação social do processo saúde-doença.⁽⁷⁾

1. Departamento de Ciências da Saúde, Centro Universitário Norte do Espírito Santo, Universidade Federal do Espírito Santo, São Mateus (ES), Brasil.

2. Laboratório de Epidemiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES), Brasil.

Tabela 1. Anos potenciais de vida perdidos (APVP) por faixa etária e por cada 1.000 habitantes no estado do Espírito Santo, 2021.

Faixa Etária	nº de óbitos	APVP*	APVP Total**	APVP/1.000	Distribuição percentual de óbitos por COVID-19 por faixa etária
0-4	14	77,1	1.079,4	4,2	0,15
5-9	4	72,1	288,4	1,1	0,04
10-19	24	64,1	1.538,4	2,5	0,26
20-29	121	54,1	6.546,1	9,8	1,33
30-39	432	44,1	19.051,2	27,6	4,76
40-49	944	34,1	32.190,4	55,1	10,40
50-59	1.710	24,1	41.211	86,7	18,85
60-69	2.906	14,1	40.974,6	121,0	32,03
70-79	2.918	4,1	11.963,8	74,6	32,16
Total	9.073	17,06***	154.843,3	38,5	100,00

*Por indivíduo, **Por faixa etária, ***Média por pessoa

Apesar do baixo impacto do número de APVP sobre o óbito de idosos, no cotidiano, muitas famílias brasileiras dependem inteiramente da renda previdenciária do idoso para sobreviver. Embora várias famílias tenham recebido ajuda financeira emergencial do governo, muitas delas perderam renda devido à redução das atividades informais de serviços, o que contribuiu para a diminuição da renda familiar.^(8,9)

Considerando a taxa de natalidade, em vez do aumento esperado, a preocupação com a futura disseminação do novo coronavírus causou uma queda significativa nas taxas de natalidade em quase todo o mundo. Paralelamente, a taxa de mortalidade mundial aumentou significativamente, e a combinação de vários fatores fez de 2020/2021 um ano demograficamente atípico, que terá impactos econômicos e sociais intangíveis.⁽¹⁰⁾

Sabe-se que o óbito de grande número de pessoas durante uma pandemia traz graves consequências sociais, emocionais e econômicas para a população e, portanto, não deve ser subestimado. Portanto, medidas urgentes para conter a propagação da doença devem ser implementadas rapidamente, como a vacinação imediata da população, avaliações sobre a necessidade de vacinações de reforço e proteção social em grupos vulneráveis, evitando assim novos aumentos desse grande número de óbitos no futuro.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

KCM: delineamento e planejamento do estudo, análise de dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final. PSSF, HJSM, ACBCV e ELNM: delineamento e planejamento do estudo, redação do manuscrito e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [citado 2021 nov. 24]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
- PEIXOTO HCG, SOUZA ML. O indicador anos potenciais de vida perdidos e a ordenação das causas de morte em Santa Catarina, 1995*. Inf. Epidemiol. Sus. 1999;8(1):17-25. <https://doi.org/10.5123/S0104-16731999000100003>.
- Painel Covid Espírito Santo [homepage on the Internet]. [citado 2021 jul. 22]. Disponível em: <https://coronavirus.es.gov.br/painel-covid-19-es>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [citado 2021 jul. 25]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>.
- Rosselli D, Rincón G, Pantoja-Ruiz C. Covid-19 y años de vida potencial perdidos en Colombia. Acta Med Peru. 2020;37(3):402-3. <https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.1045>.
- Hanlon P, Chadwick F, Shah A, Wood R, Minton J, McCartney G, et al. COVID-19 - exploring the implications of long-term condition type and extent of multimorbidity on years of life lost: a modelling study. Wellcome Open Res. 2021;5:75. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15849.1>.
- Castro-Silva CR, Ianni A, Forte E. Desigualdades e subjetividade: construção da práxis no contexto da pandemia de covid-19 em território vulnerável. Saúde Soc. São Paulo. 2021;30(2):1-9. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902021210029>.
- Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, Aquino R, Souza-Filho JA, Rocha AS et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de covid-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2020; 25(Supl. 1): 2423-2446. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>.
- Souza JN. Covid-19 e capitalismo: uma visão. In: Castro D, Dal Seno D; Pochmann M (Org.). Capitalismo e a covid-19: um debate urgente. São Paulo; 2020. p. 11-18.
- Moaven L, Brown J. COVID-19 "Baby boom". Med J Aust. 2021. <https://doi.org/10.5694/mja2.51010>.



Tratamento de hemangioma subglótico infantil com tubo T e propranolol

Paula Duarte D'Ambrosio¹, Paulo F. Guerreiro Cardoso¹,
Priscila Loria da Silva¹, Paulo Manoel Pêgo Fernandes¹, Hélio Minamoto¹

AO EDITOR,

O hemangioma subglótico (HSG) é um tumor vascular benigno raro responsável por 1,5% de todas as lesões congênitas da laringe. Geralmente, o início dos sintomas respiratórios ocorre logo após o nascimento, durante a fase proliferativa da doença.⁽¹⁾ Como a maioria das lesões envolveu na primeira infância,⁽²⁾ o tratamento se concentra na prevenção de complicações a longo prazo.

O HSG pode levar à obstrução das vias aéreas quando não tratada, com taxas de mortalidade próximas a 50%.⁽³⁾ Nesse cenário, a traqueostomia é considerada um procedimento que salva vidas, embora possa causar complicações com risco de vida, principalmente relacionadas ao risco de obstrução das vias aéreas e decanulação durante os cuidados pós-operatórios. Devido à escassez de relatos, não há diretrizes de tratamento propostas para HSG. Uma abordagem alternativa por meio da colocação de tubo T de silicone tem sido utilizada para alcançar e manter a permeabilidade das vias aéreas. Os relatos de caso a seguir descrevem o tratamento e o resultado pós-operatório em três lactentes com HSG. O propranolol tornou-se um tratamento de primeira linha aceito para HSG, com seus benefícios superando seus riscos.⁽⁴⁾

Um lactente de 7 meses de idade com infecção respiratória recorrente e estridor há cinco meses tinha história de intubação e traqueostomia aos três meses, durante um episódio de obstrução das vias aéreas em outro hospital. Ele apresentou estridor inspiratório e o restante do exame físico transcorreu sem intercorrências. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e pescoço com contraste mostrou um leve realce lateral ao nível das pregas vocais (PV), sugestivo de HSG. A laringoscopia de suspensão sob anestesia geral confirmou tumor vascular laringotraqueal do lado esquerdo causando obstrução da laringe e subglote. Os achados endoscópicos foram consistentes com hemangioma. Ainda sob anestesia, um tubo T de silicone de 8 mm foi colocado supraglóticamente através da traqueostomia. O paciente apresentou disfagia transitória leve com aspiração, necessitando de alimentação por sonda nasogástrica, com resolução completa em cinco dias de pós-operatório, o que permitiu-lhe retomar a ingestão oral. Foi iniciado propranolol (1 mg/kg/dia, via oral) e, em 3 semanas de pós-operatório, a dose diária foi aumentada para 3 mg/kg/dia, com boa tolerância. O paciente recebeu alta hospitalar uma semana após o procedimento, sem sintomas ou sinais de aspiração. Atualmente, ele permanece em uso de propranolol com evolução favorável, e o tratamento está previsto para dois anos.

Uma lactente de 6 meses de idade foi encaminhada para nossa instituição com infecções respiratórias recorrentes e estridor desde o nascimento. Ela desenvolveu insuficiência respiratória duas vezes, necessitando de intubação. A TC mostrou um leve realce sugestivo de obstrução das vias aéreas por HSG (Figura 1B). Foi realizada uma laringoscopia de suspensão, revelando um HSG logo abaixo das PV, causando obstrução da laringe e subglote (Figura 1A). No período pós-operatório, a paciente apresentou dispneia e estridor sustentados, que evoluíram para insuficiência respiratória e intubação, seguida de traqueostomia após 10 dias. Um ano depois, a cânula de traqueostomia foi retirada e um tubo T de silicone de 8 mm foi colocado com sua extremidade superior na supraglote (Figura 1C), sem sinais de aspiração. Propranolol (1 mg/kg/dia) foi então iniciado e aumentado para 3 mg/kg/dia em 14 dias e continuado por dois anos. Após 16 meses, o tubo T foi removido e a paciente foi submetida ao fechamento de um orifício de traqueostomia persistente aos nove anos de idade.

Uma lactente de 6 meses de idade foi admitida no pronto-socorro com insuficiência respiratória. Ela nasceu com 34 semanas e evoluiu com refluxo gastroesofágico e infecções respiratórias de repetição. Com exceção do estridor, o exame físico era normal. A TC de pescoço e tórax mostrou uma massa heterogênea e vascularizada na laringe. A broncoscopia rígida revelou uma massa pulsátil causando obstrução das vias aéreas, sugestiva de HSG à esquerda. O tratamento foi iniciado com propranolol (1 mg/kg/dia) e aumentado gradativamente para 3 mg/kg/dia, que foi mantido por dois anos. Uma broncoscopia rígida e tomografia computadorizada após 1 ano mostraram uma regressão do HSG. A paciente permanece em acompanhamento ambulatorial sem recorrência.

O HSG é frequentemente diagnosticado durante os primeiros meses de vida. Os três casos descritos apresentavam insuficiência respiratória aguda, diagnosticada como HSG, e tiveram evolução favorável. Os casos 1 e 2 necessitaram de traqueostomia e foram tratados com sucesso com tubo T e propranolol, enquanto o terceiro foi tratado com sucesso apenas com propranolol. Os pacientes permaneceram em uso de propranolol por 2 anos, acompanhados por uma equipe multidisciplinar, incluindo cardiologista pediátrico e cirurgião torácico. Durante as visitas regulares de acompanhamento, os níveis de glicose no sangue, sinais vitais e função cardíaca foram monitorados e os pacientes não apresentaram recorrência.

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

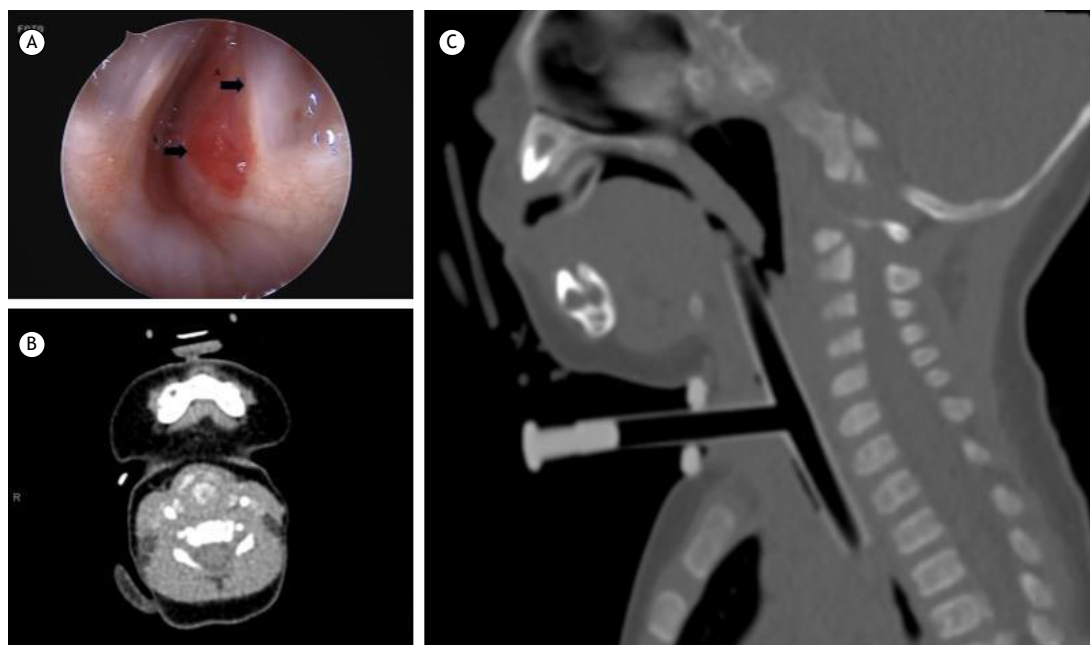


Figura 1. A. Imagem laringoscópica mostrando hemangioma subglótico direito (setas), com obstrução das vias aéreas. A (seta): Corda vocal direita; B (seta): Hemangioma subglótico obstruindo as vias aéreas superiores. B. TC axial com contraste mostrando hemangioma subglótico obstrutivo com intenso realce imediato característico após injeção IV de contraste. C. TC sagital mostrando colocação do tubo T de silicone, com a extremidade superior posicionada acima das pregas vocais.

Os HSGs são comumente encontrados logo abaixo das PV, geralmente são unilaterais e podem envolver ambos os lados. Esses tumores apresentam uma coloração de superfície que varia do rosa ao azul, são facilmente compressíveis e projetam-se para dentro das vias aéreas, fatores indispensáveis para o seu diagnóstico.⁽⁵⁾ Os casos 1 e 2 evoluíram para obstrução das vias aéreas, sendo realizada traqueostomia antes da avaliação endoscópica, conforme recomendado.⁽⁶⁾ No entanto, uma taxa de mortalidade de 40% a 60% tem sido relatada devido a complicações da traqueostomia, principalmente obstrução ou decanulação acidental.⁽⁶⁾ A justificativa para o manejo desses pacientes é a colocação de *stent* com tubo T de silicone e administração oral de propranolol.⁽⁷⁾ O ramo vertical do tubo T suporta o lúmen traqueal, enquanto seu ramo horizontal ancora o tubo no estoma da traqueostomia, evitando o deslocamento do tubo T.⁽⁸⁾ O objetivo principal tanto da traqueostomia quanto do tubo T é de manter a permeabilidade das vias aéreas enquanto aguarda a resolução do HSG.

Em 2008, o tratamento do HSG recebeu uma nova abordagem médica com o uso de propranolol,⁽⁴⁾ reduzindo o número de traqueostomias realizadas nesses pacientes em 2012 em relação a 2003.⁽⁹⁾ Uma dose inicial de 1 mg/kg/dia por via oral é recomendada e, se bem tolerada, pode ser aumentada para 2 ou 3 mg/kg/dia. Não se sabe por quanto tempo as crianças com HSG devem permanecer em uso do propranolol, mas estudos sugerem sua manutenção até o término da fase proliferativa.⁽¹⁰⁾ Durante o tratamento com propranolol, até o momento, ainda não observamos arritmias cardíacas ou outros efeitos colaterais da droga.

Pode-se concluir que o HSG obstrutivo em crianças pode ser tratado com segurança e eficácia por meio de propranolol oral a longo prazo e colocação de *stent* nas vias aéreas por meio de um tubo T de silicone quando uma traqueostomia for necessária.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

REFERÊNCIAS

1. Holinger PH, Brown WT. Congenital webs, cysts, laryngoceles and other anomalies of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76:744–52. <https://doi.org/10.1177/000348946707600402>.
2. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341:173–181. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410307>.
3. Perkins JA, Duke W, Chen E, Manning S. Emerging concepts in airway infantile hemangioma assessment and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141:207–212. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.04.013>.
4. Denoyelle F, Le Boulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of propranolol in the therapeutic strategy of

- infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2009; 73:1168-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.04.025>.
5. Ferguson CF, Flake CG. Subglottic hemangioma as a cause of respiratory obstruction in infants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1961; 70:1095-112. <https://doi.org/10.1177/000348946107000414>.
 6. Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia J, Garabedian E, McGill TJ, et al. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004; 114:1880-1891. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000147915.58862.27>.
 7. Tamagno M, Bibas BJ, Minamoto H, Alfinito FS, Terra RM, Jatene FB. Subglottic and mediastinal hemangioma in a child: treatment with propranolol. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(3):416-8. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000300021>.
 8. Prasanna Kumar S, Ravikumar A, Senthil K, Somu L, Nazrin MI. Role of Montgomery T-tube stent for laryngotracheal stenosis. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41:195-200. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.10.008>.
 9. Espahbodi M, Yan K, Chun RH, McCormick ME. Management trends of infantile hemangioma: A national perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 104:84-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.044>.
 10. Maturo S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010; 74(3):323-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.12.008>.



Broncoscopia flexível: primeira opção para a remoção de corpo estranho de vias aéreas em crianças

Evelise Lima¹ , Bianca Fidelix Espindola¹ , Isadora Oliveira Moraes¹ ,
Paulo Rogério Scordamaglio¹ , Ascédio José Rodrigues²

AO EDITOR,

A aspiração de corpo estranho (CE) é uma importante causa de morte em crianças em todo o mundo.^(1,2) Antes do advento da broncoscopia, o único tratamento era a traqueostomia paliativa e a taxa de mortalidade era de até 50%. A primeira broncoscopia foi realizada por Gustav Killian em 1897 para a extração de um CE nas vias aéreas da traqueia de uma criança (um osso de porco). Desde então, a broncoscopia tem sido amplamente utilizada para avaliação e tratamento de CE nas vias aéreas, reduzindo a taxa de mortalidade para menos de 1%.⁽³⁾

A incidência de CE nas vias aéreas é maior em crianças de 1-2 anos, em virtude de características inerentes ao desenvolvimento: imaturidade na coordenação da deglutição, facilidade de distração, exploração oral e dentição incompleta.⁽⁴⁾ A apresentação e gravidade dependem do grau de obstrução das vias aéreas — a obstrução total ou subtotal da via aérea proximal pode levar a asfixia potencialmente fatal. O reconhecimento imediato é essencial, pois o diagnóstico tardio pode levar a uma condição crônica (por exemplo, pneumonias de repetição, abscesso pulmonar, bronquiectasia, pneumotórax, ou sintomas semelhantes aos da asma — tosse, sibilância).⁽⁴⁾ Os achados radiológicos geralmente são inespecíficos ou até mesmo ausentes, portanto, se houver história clínica compatível, é necessária uma avaliação broncoscópica.⁽⁵⁾

A remoção broncoscópica de CE de vias aéreas em crianças é um procedimento complexo, com alto potencial de complicações (por exemplo, hemoptise, edema laríngeo/pulmonar, pneumonia, atelectasia, febre, insuficiência respiratória, fistula traqueoesofágica, pneumotórax).⁽³⁾ Historicamente, a broncoscopia rígida é o padrão ouro para o tratamento de inalação de CE em crianças; no entanto, a broncoscopia flexível (BF) tem sido cada vez mais utilizada, e vários autores já descreveram a BF como método diagnóstico e terapêutico para CE nas vias aéreas.⁽⁶⁻¹⁰⁾

A broncoscopia rígida apresenta algumas vantagens — broncoscópios rígidos têm maior diâmetro, garantem ventilação segura, e proporcionam melhor visão operatória, sendo útil em casos de sangramento maciço ou obstrução das vias aéreas centrais por CEs grandes ou pontiagudos — mas requer anestesia geral e é mais invasiva.^(5,8)

A BF é mais acessível, com maior disponibilidade de profissionais capacitados, e relativamente mais fácil e mais segura, necessitando, em geral, apenas de sedação e anestesia local em crianças mais velhas e

adolescentes. Quando se opta pela anestesia geral, a BF permite a ventilação em sistema fechado e o uso seguro de anestésicos inalatórios. Outra vantagem é que a BF é menos traumática para as vias aéreas, consegue chegar a brônquios mais distais e pode ser utilizada em pacientes com fraturas cervicais, maxilares ou cranianas.⁽⁸⁾

Apresentamos nossa experiência utilizando a BF terapêutica como primeira opção para a remoção de CE nas vias aéreas em crianças.

Foi realizado um estudo retrospectivo de pacientes pediátricos (com menos de 18 anos de idade) que foram submetidos à broncoscopia para remoção de CE nas vias aéreas no Serviço de Endoscopia Respiratória do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo (SP), de janeiro de 2014 a junho de 2020. Foram revisados os prontuários médicos e de broncoscopia e coletadas informações sobre idade, sexo, equipamentos utilizados, localização e natureza do CE, taxa de sucesso e complicações.

Todos os pacientes foram submetidos à BF para localizar o CE nas vias aéreas na árvore traqueobrônquica, avaliar o grau de inflamação ou supuração da mucosa traqueobrônquica e escolher o equipamento necessário para as medidas terapêuticas. A broncoscopia rígida estava disponível para uso imediato em caso de falha da BF.

Os procedimentos foram realizados no centro cirúrgico sob sedação ou anestesia geral. Lidocaína a 1% sem vasoconstritor foi utilizada como anestésico tópico nas vias aéreas, com dose máxima de 4 mg/kg. Todos os pacientes foram monitorados com oximetria, monitoração cardíaca e medida não invasiva da pressão arterial.

Foram utilizados os seguintes equipamentos: broncoscópio flexível (Pentax FB-10X, Asahi Optical Co., Tóquio, Japão) com diâmetro externo de 3,2 mm e canal de trabalho de 1,2 mm em crianças com menos de 10 anos de idade; e broncoscópio flexível (P30; Olympus BF, New Hyde Park, NY, EUA) com diâmetro externo de 4,9 mm e canal de trabalho de 2,0 mm em crianças com 10 anos de idade ou mais. Utilizou-se broncoscópio rígido (Karl Storz GMBH, Tuttlingen, Alemanha) com diâmetro externo de 3,5 ou 5,5 mm, sistema óptico telescópico, laringoscópio de suspensão ou a combinação de métodos em casos específicos de falha da BF.

Após o procedimento, foi realizada uma revisão completa da árvore traqueobrônquica para excluir a presença de outros CEs nas vias aéreas, fragmentos do

1. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Serviço de Endoscopia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes; localização e natureza do corpo estranho de vias aéreas; e procedimento utilizado.

Variáveis	Pacientes, n (%)
Sexo masculino	22 (55)
Idade, anos	
< 1	1 (2,5)
1 a < 2	15 (37,5)
2 a < 3	5 (12,5)
3 a < 4	2 (5,0)
4 a < 5	2 (5,0)
5 a < 6	3 (7,5)
6 a < 7	2 (5,0)
7 a < 8	2 (5,0)
8 a < 9	1 (2,5)
9 a < 15	4 (10,0)
15 a < 18	3 (7,5)
Localização do corpo estranho	
Laringe	3 (7,5)
Traqueia	7 (17,5)
Brônquio principal direito	14 (35,0)
Brônquio principal esquerdo	12 (30,0)
Brônquio intermediário	3 (7,5)
Lobo inferior esquerdo	1 (2,5)
Natureza do corpo estranho	
Orgânica	16 (40)
Inorgânica	22 (55)
Não se sabe	2 (5)
Anestesia	
Geral	36 (90)
Sedação	4 (10)
Procedimento	
Broncoscopia flexível	35 (87,5)
Broncoscopia rígida	3 (7,5)
Broncoscopia flexível + rígida	1 (2,5)
Laringoscopia	1 (2,5)
Material auxiliar	
Cesta	19 (47,5)
Pinça dente de rato	14 (35,0)
Pinça	1 (2,5)
Pinça rígida	4 (10)
Não se sabe	2 (5)

CE removido ou alterações estruturais. Os pacientes foram encaminhados à sala de recuperação, onde foram monitorados enquanto se recuperavam da anestesia/sedação.

O projeto foi aprovado pelo comitê institucional de revisão via Plataforma Brasil, Certificado de

Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) n. 17877919.0.0000.006.

No total, 40 pacientes pediátricos foram tratados, 22 (55%) dos quais eram meninos. Crianças com menos de 3 anos de idade representaram 52,5% dos casos, com pico de incidência entre aquelas com idade de 1 a menos de 2 anos (37,5% dos casos; Tabela 1).

Trinta e cinco por cento dos CE nas vias aéreas estavam alojados no brônquio principal direito; 30%, no brônquio principal esquerdo; e 17,5%, na traqueia. A maioria era inorgânica (55%) e foi removida por BF (87,5%) sob anestesia geral (90%), utilizando uma cesta (47,5%) ou uma pinça dente de rato (35%; Tabela 1).

A taxa geral de sucesso de remoção de CE de vias aéreas foi de 100%. Em 35 casos (87,5%), o CE nas vias aéreas foi removido por BF. Em 3 casos (7,5%), houve necessidade de broncoscopia rígida — em um desses casos, a broncoscopia rígida foi a primeira opção do médico assistente; em outro, uma tentativa mal sucedida de remoção por BF havia sido realizada em outra instituição; e, no terceiro caso, havia estenose subglótica impedindo a passagem do broncoscópio flexível. Em 1 caso (2,5%), ambos os métodos foram utilizados (Tabela 1).

Complicações ocorreram em 3 casos (7,5%). Um deles foi uma complicação menor — laceração do brônquio principal direito durante a remoção. Houve 2 casos de complicações maiores: um de insuficiência respiratória e um de parada cardíaca (ambos os casos necessitaram de intubação orotraqueal). Nenhum óbito foi registrado.

Nosso estudo apresenta algumas limitações: é unicêntrico, retrospectivo e com pequeno tamanho amostral. Também não tivemos acesso aos dados clínicos coletados no momento da admissão na emergência.

Em conclusão, com base em nossa série e em resultados de relatos anteriores, acreditamos que a broncoscopia rígida não é obrigatória em todos os casos de CE nas vias aéreas e que a BF pode ser a primeira opção terapêutica. Alguns fatores contribuem para a taxa de sucesso da BF com mínimas complicações: uma equipe experiente e a pronta disponibilidade de equipamentos. O conhecimento das diferentes técnicas broncoscópicas minimiza as falhas terapêuticas ao facilitar a remoção de objetos inesperados, principalmente em lactentes.

CONFLITO DE INTERESSES

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 01):46-60. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050005>
2. Cheng J, Liu B, Farjat AE, Routh J. National estimations of airway foreign bodies in children in the United States, 2000 to 2009. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(3):235-239. <https://doi.org/10.1111/coa.13261>
3. Rodrigues AJ, Oliveira EQ, Scordamaglio PR, Gregório MG, Jacomelli M, Figueiredo VR. Flexible bronchoscopy as the first-choice method of removing foreign bodies from the airways of adults. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):315-320. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300006>

4. Lowe DA, Vasquez R, Maniaci V. Foreign Body Aspiration in Children. *Clin Pediatric Emerg Med*. 2015;16(3):140-148. <https://doi.org/10.1016/j.cpem.2015.07.002>
5. Paşaoğlu I, Doğan R, Demircin M, Hatipoğlu A, Bozer AY. Bronchoscopic removal of foreign bodies in children: retrospective analysis of 822 cases. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;39(2):95-98. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013940>
6. Cutrone C, Pedruzzi B, Tava G, Emanuelli E, Barion U, Fischetto D, et al. The complimentary role of diagnostic and therapeutic endoscopy in foreign body aspiration in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(12):1481-1485. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.08.014>
7. Swanson KL, Prakash UB, Midthun DE, Edell ES, Utz JP, McDougall JC, et al. Flexible bronchoscopic management of airway foreign bodies in children. *Chest*. 2002;121(5):1695-1700. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1695>
8. De Palma A, Brascia D, Fiorella A, Quercia R, Garofalo G, Genuardo M, et al. Endoscopic removal of tracheobronchial foreign bodies: results on a series of 51 pediatric patients. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(8):941-951. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04685-1>
9. Kim K, Lee HJ, Yang EA, Kim HS, Chun YH, Yoon JS, et al. Foreign body removal by flexible bronchoscopy using retrieval basket in children. *Ann Thorac Med*. 2018;13(2):82-85. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_337_17
10. Tang LF, Xu YC, Wang YS, Wang CF, Zhu GH, Bao XE, et al. Airway foreign body removal by flexible bronchoscopy: experience with 1027 children during 2000-2008. *World J Pediatr*. 2009;5(3):191-195. <https://doi.org/10.1007/s12519-009-0036-z>



Frequência de detecção espontânea de trombos arteriais pulmonares em aquisição não contrastada de tomografia computadorizada do tórax em pacientes portadores de tromboembolismo pulmonar

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres¹, Marcelo Fouad Rabahi²,
Alexandre Dias Mançano³, Sílvia Helena Rabelo dos Santos⁴, Edson Marchiori⁴

AO EDITOR,

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é a terceira doença cardiovascular mais frequente, podendo ser letal na fase aguda ou determinar repercussões tardias significativas, como o tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo. Do ponto de vista clínico, a sintomatologia do TEP agudo é ampla, incluindo quadros assintomáticos, dispneia de repouso, dor torácica e episódios de síncope.⁽¹⁾ Dada a variabilidade de manifestações do quadro agudo, mesmo diante da suspeição clínica, diagnósticos alternativos podem ser obtidos após a realização da angiotomografia por tomógrafo de múltiplos detectores (angio-TC). A angio-TC é considerada o método de escolha para o diagnóstico por imagem de TEP, sendo apontada como um método seguro para exclusão de TEP em exames com qualidade técnica satisfatória, alcançando valor preditivo negativo de 95%.⁽¹⁻³⁾ Considerando as limitações do diagnóstico clínico de TEP e eventuais contraindicações à injeção do meio de contraste iodado, TCs do tórax não contrastadas são frequentemente realizadas para avaliação de pacientes com sintomas cardiopulmonares agudos não específicos, tornando a detecção de sinais indiretos de TEP crucial para suscitar a necessidade de exames complementares para confirmação do diagnóstico em tempo hábil.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência e características de trombos visualizados em TCs do tórax não contrastadas em pacientes portadores de TEP confirmado por angio-TC.

Foi realizado um estudo retrospectivo transversal e observacional das angiotomografias de tórax com protocolo para TEP realizadas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014 em um hospital de atenção terciária. Os exames foram realizados sendo executada uma fase não contrastada, parte do protocolo da instituição, seguida de uma fase contrastada, utilizando-se infusão endovenosa de contraste iodado não iônico de baixa osmolaridade. Inicialmente, dois examinadores (com 19 e 10 anos de experiência, respectivamente) avaliaram as angiotomografias de forma independente na procura de embolia pulmonar, sendo os exames com resultado positivo selecionados para análise. Posteriormente, outros dois examinadores (com 2 e 10 anos de experiência, respectivamente) tiveram acesso aos exames positivos para TEP selecionados, visando pesquisa de sinais de

trombos na aquisição não contrastada. Nesta etapa, os leitores realizaram a avaliação da TC sem contraste de maneira cega em relação à localização dos trombos, buscando identificação dos mesmos na aquisição não contrastada. Foi avaliada ainda a presença de imagens compatíveis com infartos no parênquima pulmonar.

Um total de 993 angiotomografias consecutivas foram selecionadas, sendo encontrados estudos positivos para TEP em 164 pacientes (16,5%). Destes, foram excluídos 64 pacientes por motivos variados (protocolo inadequado ou perda de dados), restando 100 pacientes com angiotomografias positivas para TEP, constituindo a amostra desta avaliação. Dentre os 100 pacientes participantes, 72 eram do sexo feminino, e a idade média foi de 51,4 anos. Trombos em ramificações centrais (tronco da artéria pulmonar, artérias pulmonares principais ou ramos interlobares descendentes) foram caracterizados em 44 pacientes.

Em 17 pacientes (17%), foi possível detectar a presença de imagens compatíveis com trombos (TSC+) no estudo não contrastado; os pacientes restantes (TSC-) foram utilizados como grupo controle para fins de análise estatística. Em 13 pacientes (76,5%), os trombos se apresentaram hiperatenuantes, enquanto em 4 pacientes (23,5%), hipoatenuantes. Dentre estes, no estudo não contrastado, foram observados trombos exclusivamente centrais em 15 pacientes (88,2%); em 1 paciente (5,9%), foi possível observar trombos centrais e em ramo segmentar, e em 1 paciente (5,9%), houve observação isolada de trombo em ramificação segmentar. Em relação à localização dos trombos observados no estudo não contrastado, os vasos mais acometidos foram a artéria interlobar descendente direita (13 pacientes), seguido da artéria pulmonar principal homolateral (7 pacientes) e posteriormente do ramo interlobar descendente esquerdo (4 pacientes), destacando-se que, eventualmente, o mesmo paciente apresentava trombos passíveis de detecção em mais de um sítio. A mensuração da densidade foi possível em todos estes pacientes e, em média, os trombos que se apresentaram espontaneamente hiperatenuantes tiveram densidade de 71,1 UH (Mín 58 UH / Máx 87 UH), enquanto os trombos hipoatenuantes mostraram densidade média de 26,7 UH (Mín 11 UH / Máx 36 UH).

1. Multimagem Diagnósticos, Goiânia (GO), Brasil.

2. Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

3. Departamento de Radiologia, RA Radiologia - Sabin Medicina Diagnóstica, Taguatinga (DF), Brasil.

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

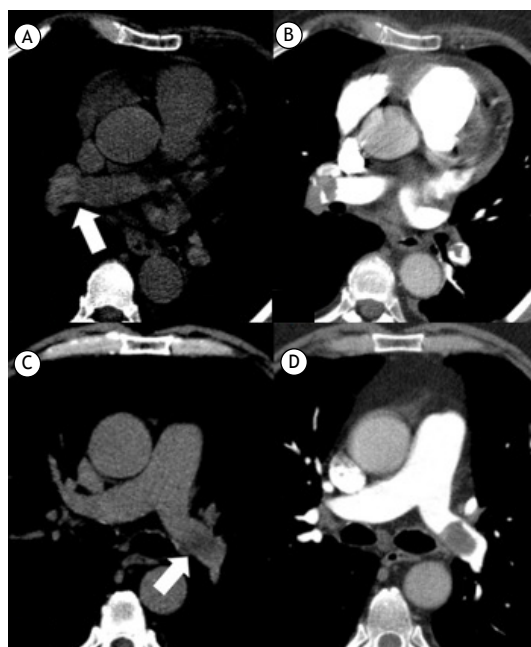


Figura 1. (A e B) Imagens axiais do tórax em janela de mediastino adaptada [centro de janela (WL) = 93; amplitude de janela (WW) = 284]] sem administração do meio de contraste em (A) e estudo angiotomográfico em (B). Imagem hiperatenuante na artéria interlobar descendente direita, com densidade de 80 UH (seta em A), confirmada como trombo no estudo angiotomográfico em (B). (C e D) Imagens axiais do tórax em janela de mediastino adaptada sem contraste em (C) (WL = 67; WW = 211) e estudo angiotomográfico em (D). Imagem hipotenuante na artéria pulmonar esquerda, com densidade de 11 UH (seta em C), confirmada como trombo no estudo angiotomográfico em (D).

Na análise multivariada, comparando-se os grupos TSC+ e TSC-, houve associação significativa entre a visualização espontânea de trombos no sistema arterial pulmonar e a presença de trombo central (OR: 30,81; IC: 3,80-249,69).

Notou-se que, dentre os pacientes do grupo TSC+, aproximadamente metade (47%) não apresentava imagens atribuíveis a infartos no parênquima pulmonar, destacando-se que, eventualmente, a percepção espontânea do trombo pode ser o único sinal indireto para suspeição de embolia pulmonar em uma tomografia do tórax sem contraste endovenoso.

O presente estudo incluiu a maior casuística de angio-TCs positivas para embolia pulmonar dentre

aqueles com metodologia semelhante a que tivemos acesso. Foi possível identificar trombos na aquisição tomográfica não contrastada em 17% dos exames, em sua maioria de localização central. Houve associação estatisticamente significativa entre a visualização de trombos no estudo não contrastado e a presença de trombos centrais, corroborando estudos prévios.⁽⁴⁻⁸⁾ Embora estudos recentes mostrem que a presença de embolia central não representa fator de risco independente para aumento de mortalidade, a localização central tem sido relacionada à disfunção do ventrículo direito, recorrência de tromboembolismo venoso após retirada da anticoagulação e à evolução clínica desfavorável, ressaltando a importância do reconhecimento da condição.⁽⁹⁻¹⁰⁾

No grupo TSC+, foram percebidos trombos hiperatenuantes e hipoatenuantes em relação à densidade sanguínea regional. Comparando-se a frequência destes achados no estudo atual e no estudo de Cobelli et al.,⁽⁵⁾ a frequência de trombos hiperatenuantes foi maior no presente estudo (76% vs. 47%), sendo semelhante à frequência de trombos hipoatenuantes (23% em ambos). A atenuação média dos trombos hiperatenuantes e hipoatenuantes foi bastante semelhante entre o estudo atual e o estudo de Cobelli et al.⁽⁵⁾ (71,1 UH vs. 74,2 UH para trombos hiperatenuantes e 26,7 UH vs. 27,7 UH para trombos hipoatenuantes, respectivamente).

Nosso estudo apresentou algumas limitações. A variação interobservador na identificação dos trombos nos estudos não contrastados não foi realizada por fugir ao objeto do presente estudo. Dentre os exames excluídos por perda de dados, a maioria se tratava de estudos positivos para tromboembolismo segundo os relatórios, aspecto que, além de reduzir a amostragem, limitou a avaliação da acurácia da identificação de trombos na aquisição não contrastada para detecção de tromboembolismo pulmonar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PPTST, MFR, ADM, SHRS e EM: concepção e planejamento do trabalho; interpretação das evidências; redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva e aprovação da versão final.

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia, RA Radiologia - Sabin Medicina Diagnóstica, Taguatinga (DF), Brasil e na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

REFERÊNCIAS

- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galié N et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3033-3080. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Ferreira EV, Gazzana MB, Sarmento MB, Guazzelli PA, Hoffmeister MC, Guerra VA et al. Alternative diagnoses based on CT angiography of the chest in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol* 2016; 42:35-41. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000105>.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052367>.
- Kanne JP, Gotway MB, Thoongsuwan N, Stern EJ. Six cases of acute central pulmonary embolism revealed on unenhanced multidetector CT of the chest. *AJR* 2003; 180:1661-1664. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.6.1801661>.
- Cobelli R, Zampatori M, De Luca G, Chiari G, Bresciani P, Marcato C. Clinical usefulness of computed tomography study without contrast injection in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29:6-12. <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000148274.45419.95>.

6. Torres PPTS, Mançano AD, Zanetti G, Hochegger B, Aurione ACV, Rabahi MF et al. Multimodal Indirect Imaging Signs of Pulmonary Embolism. *Br J Radiol* 2020;93: 20190635. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190635>.
7. Torres PPTS, Mançano AD, Marchiori E. Hyperattenuating Sign: An Important Finding to Diagnose Pulmonary Embolism at Unenhanced Chest CT. *AJR* 2017; 209: W201. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18204>.
8. Sun S, Semionov A, Xuanqian X, Kosiuk J, Mesurolle B. Detection of Central Pulmonary Embolism on Non-Contrast Computed Tomography: a Case Control Study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30:639-646. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0356-x>.
9. Choi KJ, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee J et al. Central Emboli Rather than Saddle Emboli Predict Adverse Outcomes in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Thromb Research* 2014; 134:991-996. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.027>.
10. Senturk A, Ozsu S, Duru S, Cakir E, Ulasli SS, Demirdogen E et al. Prognostic Importance of Central Thrombus in Hemodynamically Stable Patients with Pulmonary Embolism. *Cardiol J* 2017; 24:508-514. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0021>.



Adultos com asma tratados com terapia adicional com omalizumabe relatam menor limitação nas atividades da vida diária

Joice Mara de Oliveira^{1,2}, Alcindo Cerci Neto³, Fatima Mitsie Chibana Soares³, Fabio Pitta², Karina Couto Furlanetto^{1,2}

AO EDITOR,

Pacientes com asma grave apresentam piores sintomas de ansiedade e depressão, capacidade funcional, níveis de atividade física e qualidade de vida quando comparados a pessoas sem a doença.⁽¹⁾ Além disso, essa população frequentemente relata limitações na realização das atividades de vida diária (AVD), tais como fazer tarefas domésticas, subir escadas, sair ao ar livre ou realizar atividades profissionais.⁽²⁾ Estudos mostram efeitos positivos da terapia adicional com omalizumabe em pacientes com asma grave, incluindo melhorias no controle da asma, qualidade de vida e atividade física, ao mesmo tempo que reduz o número de exacerbações e hospitalizações.⁽³⁾ No entanto, o impacto da terapia adicional com omalizumabe nas AVD de pacientes com asma grave ainda não foi estudado. Nossa hipótese era que adultos com asma grave estável tratados com terapia adicional com omalizumabe relatariam uma menor limitação nas AVD devido à dispneia. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi comparar as limitações nas AVD em indivíduos com asma grave com e sem terapia adicional com omalizumabe.

Este estudo transversal da vida real incluiu uma amostra de conveniência de pacientes com diagnóstico de asma grave, de acordo com a Estratégia Global para Manejo e Prevenção da Asma (GINA 2019),⁽⁴⁾ com 18 anos ou mais de idade, em tratamento médico por pelo menos 6 meses, estabilidade clínica por pelo menos 30 dias (ou seja, sem exacerbações dos sintomas, necessidade de um curso de corticoide oral ou aumento da medicação para asma) e ausência de doenças cardiovasculares e/ou musculoesqueléticas limitantes. Os indivíduos foram excluídos se tivessem diagnóstico de outra(s) doença(s) pulmonar(es) além da asma. O recrutamento ocorreu por meio do convite de pacientes acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário de Londrina (Brasil) para participar de um estudo secundário com o objetivo de avaliar a capacidade funcional em pacientes com asma.⁽⁵⁾ A coleta de dados foi realizada entre abril de 2018 e junho de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Pitágoras-Unopar (protocolo nº 3.060.314), e todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes foram avaliados quanto aos dados sociodemográficos, número de comorbidades, sintomas de ansiedade e depressão,⁽⁶⁾ exacerbações no último ano e uso e dosagem de medicamentos para asma.

Dados antropométricos, biomarcadores (eosinófilos e Imunoglobulina E total), o Questionário de Controle da Asma de 7 itens (ACQ - asma não controlada se >1,50 pontos)⁽⁷⁾ e função pulmonar (Spirometer MicroLab 3500, Care Fusion®, Irlanda)⁽⁸⁾ também foram avaliados. A limitação para realizar AVD foi analisada por meio da escala *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL),⁽⁹⁾ que possui quatro domínios (cuidados pessoais, doméstico, atividade física e lazer) distribuídos em 15 itens de AVD, cada um pontuado de 0 a 5. A pontuação total pode variar de 0 a 75 pontos (soma da pontuação de cada item), e quanto maior a pontuação, pior a limitação por dispneia nas AVD.

Na análise estatística, a distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste T de Student e os testes de Mann-Whitney e Qui-quadrado foram utilizados para comparar os dois grupos, de acordo com a distribuição dos dados. A análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para ajustar o escore LCADL para sexo devido a diferenças culturais em relação às AVD entre homens e mulheres.⁽¹⁰⁾ O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para verificar a correlação entre a questão referente a limitações de atividade do ACQ e os escores da LCADL. O software estatístico utilizado foi o SPSS 22,0 (SPSS Inc., EUA).

Quarenta e um pacientes preencheram os critérios de inclusão; entretanto, quatro foram excluídos por apresentarem outras doenças pulmonares além da asma, restando 37 pacientes na análise. A maioria dos participantes era de meia-idade e tinha excesso de peso, e 21 (57%) apresentavam asma não controlada.⁽⁷⁾ Quatorze pacientes (38%) estavam em uso de terapia adicional com omalizumabe por 30 (9-60) meses. A maioria dos pacientes do grupo de terapia convencional parecia elegível para o omalizumabe, pois apresentavam sintomas de asma inadequadamente controlados por corticoides inalatórios (CI) e níveis de imunoglobulina E total entre 30 e 1.500 UI/mL (Tabela 1).

Ambos os grupos foram semelhantes em relação ao sexo, idade, índice de massa corporal, ansiedade e depressão, biomarcadores, controle da asma, exacerbações e função pulmonar ($p \geq 0,08$ para todos). Também não houve diferenças entre grupos no número de pacientes empregados ou que moravam sozinhos ($p = 0,790$ e $0,135$, respectivamente). Os pacientes do grupo de terapia adicional com omalizumabe usaram doses menores de CI ($p = 0,021$) e tinham, em média, 2 comorbidades

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Pitágoras-Unopar, Londrina (PR), Brasil.

2. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Respiratória, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR), Brasil.

3. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR), Brasil.

Tabela 1. Características de indivíduos com asma severa recebendo terapia convencional e terapia adicional de omalizumabe.

	Terapia convencional (n = 23)	Terapia adicional de omalizumabe (n = 14)	Valor p
Sexo, feminino	17 (74%)	7 (50%)	0,171
Idade, anos	50 ± 15	51 ± 13	0,724
Índice de massa corporal, kg/m ²	29 ± 6	28 ± 5	0,554
Comorbidades, n	3 ± 2	5 ± 3	0,062
Sintomas de ansiedade, pontos ^a	9 [7-12]	6 [3-9]	0,077
Sintomas de depressão, pontos ^a	7 [3-9]	7 [1-7]	0,252
Dosagem de corticoides inalatórios, mcg-d ^b	490 [490-643]	429 [125-490]	0,021
LABA dose, mcg-d	24 [12-24]	24 [20-24]	0,216
Eosinófilos, células/mcL	315 [189-417]	306 [134-524]	0,885
Imunoglobulina E total, UI/mL	339 [72-610]	174 [126-271]	0,478
Questionário de Controle da Asma (ACQ), pontos	1,66 ± 0,73	1,57 ± 0,98	0,750
Exacerbação no ano anterior, n de pacientes	15 (65%)	9 (64%)	0,954
Número de exacerbações no ano anterior, n	3 [1-5]	3 [2-8]	0,379
VEF ₁ , L	2,08 ± 0,63	2,05 ± 0,69	0,902
VEF ₁ , % predito	73 ± 15	66 ± 17	0,170
CVF, L	2,95 ± 0,83	3,13 ± 0,98	0,561
CVF, % predita	85 ± 13	82 ± 17	0,553
VEF ₁ /CVF, %	70 ± 10	66 ± 11	0,221
FEP, L/min	5,15 ± 1,74	5,19 ± 0,06	0,955
LCADL cuidados pessoais, pontos	5,32 ± 1,58	5,08 ± 1,44	0,613
LCADL doméstico, pontos	9,64 ± 3,85	7,00 ± 2,98	0,048
LCADL atividade física, pontos	3,96 ± 1,33	3,08 ± 1,24	0,071
LCADL lazer, pontos	3,73 ± 1,03	3,42 ± 0,90	0,340
LCADL total, pontos	23 ± 6	18 ± 5	0,026

ACQ: Questionário de Controle da Asma; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; LABA: beta-agonista de ação prolongada; LCADL: escala *London Chest Activity of Daily Living*; FEP: fluxo expiratório de pico. ^a Pontos obtidos na escala *Hospital Anxiety and Depression Scale*.⁽⁶⁾ ^b As doses de corticoides inalatórios foram equivalentes para beclometasona (ou seja, dipropionato de beclometasona [HFA] >400 mcg classificado como dose elevada⁽¹¹⁾). Dados expressos como frequência absoluta e relativa, média ± desvio padrão (DP) ou mediana [intervalo interquartil 25-75%].

a mais do que os do grupo de terapia convencional. Apenas um paciente (grupo omalizumabe) estava em uso de um antagonista muscarínico de ação prolongada e corticoide oral como medicação de controle. As características e comparações de ambos os grupos estão apresentadas na Tabela 1.

O domínio doméstico e o LCADL total foram menores no grupo de terapia adicional com omalizumabe, enquanto os demais domínios não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela 1). No entanto, após o ajuste para sexo (ANCOVA), que pode ser considerado um fator de confusão, o domínio de atividade física também foi significativamente menor em pacientes recebendo terapia adicional com omalizumabe (média [IC 95%] 4,02 [3,45-4,60] vs. 2,96 [2,16-3,76]; p = 0,041). Os demais domínios não foram significativamente diferentes na ANCOVA (p ≥ 0,134). A questão referente a limitações de atividade do ACQ correlacionou-se com os domínios de cuidados pessoais e lazer da LCADL e com o LCADL total (r = 0,37, 0,48 e 0,40, respectivamente; p < 0,030 para todos).

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a comparar a limitação devido a dispneia nas AVD em

pacientes com asma grave submetidos à terapia farmacológica convencional *versus* pacientes recebendo terapia adicional com omalizumabe. Os resultados mostraram que os adultos com asma grave que receberam a terapia com omalizumabe apresentaram menor limitação nas AVD refletidas nos domínios doméstico e atividade física da LCADL, bem como no escore total, apesar de apresentarem um número maior de comorbidades do que o grupo de terapia convencional (significância estatística limítrofe [p = 0,06] porém clinicamente relevante).⁽¹²⁾

O omalizumabe reduz a liberação de mediadores inflamatórios que desencadeiam a cascata inflamatória na asma alérgica e demonstrou permitir uma redução na dosagem de CI.⁽³⁾ Isso pode ter ocorrido neste estudo, uma vez que os pacientes do grupo omalizumabe estavam usando doses de CI mais baixas do que os pacientes do grupo de terapia convencional; no entanto, não podemos estabelecer causa e efeito devido ao delineamento do estudo. O omalizumabe foi a primeira terapia biológica aprovada para o tratamento da asma e, no final de 2019, foi incluído no sistema público de saúde do Brasil. Então, na 97ª reunião da CONITEC, que ocorreu em maio de 2021, foi decidido

que outra terapia biológica fosse incorporada para uso no país, o mepolizumabe. Portanto, são necessários mais estudos investigando os efeitos de diferentes terapias biológicas nas AVD, especialmente estudos intervencionistas em condições controladas, como ensaios controlados randomizados.

As limitações deste estudo incluem o pequeno número de indivíduos inscritos em ambos os grupos e o desenho transversal, o que não permite inferir causa e efeito. No entanto, a aplicação da escala LCADL foi cega em relação ao tratamento dos participantes, e tanto os pacientes quanto os pneumologistas estavam cegos quanto aos objetivos do estudo. Além disso, não incluímos pacientes que tiveram exacerbações ou aumentos na medicação para asma nos últimos 30 dias e excluímos pacientes que apresentavam outras doenças pulmonares além da asma, o que poderia confundir os resultados. Ademais, nossos resultados corroboram estudos anteriores que encontraram

efeitos positivos com essa terapia adicional em vários aspectos da saúde desses pacientes, além de refletirem a terapia na vida real.

Em conclusão, adultos com asma grave em terapia adicional com omalizumabe relataram uma menor limitação nas atividades de vida diária do que aqueles que não faziam uso do medicamento, apesar de apresentarem mais comorbidades. Um estudo controlado randomizado poderia confirmar os resultados deste estudo da vida real.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JMO: pesquisa bibliográfica, delineamento do estudo, coleta e análise de dados, preparo e revisão do manuscrito. ACN, FMCS e FP: delineamento do estudo, revisão do manuscrito. KCF: pesquisa bibliográfica, delineamento do estudo, análise de dados, preparo e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Neale J, Orme MW, Majd S, Chantrell S, Singh SJ, Bradding P, et al. A comparison of daily physical activity profiles between adults with severe asthma and healthy controls. *Eur Respir J*. 2020;56(1):1902219. <https://doi.org/10.1183/13993003.02219-2019>.
2. 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):137-43. <https://doi.org/10.1080/02770900500498584>.
3. 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. *Exp Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553-569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
4. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention, 2019. Available from: <https://ginasthma.org>.
5. Oliveira JM de, Spositon T, Cerci Neto A, Soares FMC, Pitta F, Furlanetto KC. Functional tests for adults with asthma: validity, reliability, minimal detectable change, and feasibility. *J Asthma*. 2020;6:1-9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1838540>.
6. Botega NJ, Zomignani MR, Garcia C, Pereira WA. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale. *Rev Saúde Pública*. 1995;29(5):355-63. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>.
7. Cardoso MN, Chong-neto HJ, Rabelo LM, Riedi CA, Rosário NA. Utility of Asthma Control Questionnaire 7 in the assessment of asthma control. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):171-4. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000200011>.
8. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, 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>.
9. Pitta F, Probst VS, Kovelis D, Segretti NO, Leoni AMT, Garrod R, et al. Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(1):27-47. PMID: 18265916.
10. Hu S, Mu Z. Extended gender inequality? Intergenerational coresidence and division of household labor. *Soc Sci Res*. 2021;93:102497. <https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2020.102497>.
11. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>.
12. Freitas PD, Xavier RF, McDonald VM, Gibson PG, Cordova-Rivera L, Furlanetto KC, et al. Identification of asthma phenotypes based on extrapulmonary treatable traits. *Eur Respir J*. 2020;2000240. DOI: 10.1183/13993003.00240-2020.



Síndrome de POEMS: uma causa incomum de derrame pleural

Clarissa Canella^{1,2}, Bruno Schau³, Edson Marchiori⁴

Um homem de 38 anos de idade apresentou dispneia, dor nas costas com piora progressiva e dormência e fraqueza nos pés e nas mãos. O exame físico revelou hepatoesplenomegalia e espessamento difuso da pele com hiperpigmentação generalizada. A análise laboratorial demonstrou hipotireoidismo e hiperprolactinemia. A tomografia computadorizada revelou derrame pleural esquerdo, hepatoesplenomegalia e múltiplas lesões escleróticas envolvendo o esqueleto axial (Figura 1). O diagnóstico final foi de síndrome POEMS.

A síndrome POEMS é uma doença multissistêmica secundária à discrasia das células plasmáticas. O acrônimo representa uma série de características distintas: polineuropatia (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais (M) e alterações cutâneas (S - do inglês *skin changes*).

Muitos outros sinais clínicos podem estar presentes, tais como lesões ósseas escleróticas, papiledema, ascite, derrame pleural (relacionado à sobrecarga do volume extravascular), derrame pericárdico, hipertensão pulmonar, doença de Castleman, trombocitose e eritrocitose e aumento sérico dos níveis do fator de crescimento vascular endotelial. A síndrome POEMS é diagnosticada com base na presença de polirradiculoneuropatia, distúrbio clonal de células plasmáticas e pelo menos um critério principal adicional e um critério secundário. A doença é potencialmente fatal e a qualidade de vida dos pacientes se deteriora devido à neuropatia progressiva, edema periférico maciço, derrame pleural e ascite.^(1,2) Médicos que encontrarem derrame pleural associado a alguns desses outros sinais devem estar cientes da possibilidade de síndrome POEMS.

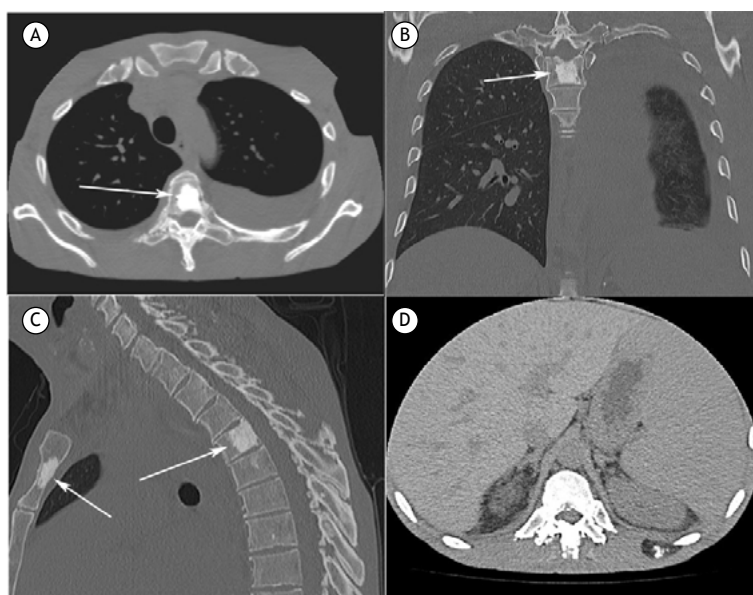


Figura 1. Tomografia computadorizada realizada na configuração de janela de mediastino e reconstrução axial (A), coronal (B) e sagital (C) evidenciando derrame pleural à esquerda. Observe também a presença de múltiplas lesões escleróticas nos corpos vertebrais e esterno (setas). (D) Visão axial do abdome superior demonstrando hepatoesplenomegalia.

REFERÊNCIAS

1. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(7):812-827. <https://doi.org/10.1002/ajh.25495>.
2. Nozza A. POEMS Syndrome: An Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017051. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2017.051>.

1. Clínica de Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3756, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos:

Artigos regulares

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

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães
Secretária: Othenilze Duran de Araújo
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro,
CEP: CEP: 57057-250- Maceió – AL
Telefone: (82) 99317-8574
E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com
famguima@gmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro
CEP: 69020030- Manaus – AM
Telefone: (92) 2101-2586, (92) 98120-4400
E-mail: aapctmanaus@gmail.com
ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Fábio José Fabrício de Barros Souza
Secretário: Roger Pirath Rodrigues
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48) 32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 99169.9973
E-mail: suzirh@gamil.com | mapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 32486379/21091295 - (98)999736600
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal
CEP: 66050-200 - Belém – PA
Telefone: (91) 32222224 -
E-mail: spapnt@gmail.com | lhsales@ufpa.br

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek
Secretária: Roseni Teresinha Florêncio
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81)988817435 -
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300- Teresina – PI
Telefone: (86)32215068 - (86)999306664
E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
Secretária: Milena Zamian Danilow
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85) 3092-0401/3264-9466
E-mail: assessoria@scpt.org.br ; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: César Augusto de Araújo Neto
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162
Sala 03 - Terreo- Ondina
40170-070 - Salvador – BA
CEP: (71) 33326844
Tel/fax: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br
E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 - (27)999826598
E-mail: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoircy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edif. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana
CEP: 78040-790- Cuiabá – MT
Telefone: (65) 996581548
E-mail: clovisbotelho8@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901
CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
Telefone: (67)981628382 – (67)33274110
E-mail: especialidades@amms.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete
CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889
E-mail: sptsr.secretaria@gmail.com
Site: www.sptsr.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smpct@smcpct.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enedina Claudino Aquino Scurcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho
CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
Telefone: (83)38863700
E-mail: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanzio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almiro Alves de Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonzalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José
CEP: 49050-370- Aracaju - SE
Telefone: (79) 999814482
E-mail: edac@uol.com.br



HP Hipertensão
Pulmonar



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco é a base para a avaliação prognóstica e orientação terapêutica na **Hipertensão Pulmonar**

O aplicativo "Risco na HP" facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco na Hipertensão Pulmonar, de acordo com publicações científicas.

ESTRATÉGIAS

Registro Francês



Registro COMPERA



REVEAL 2.0



REVEAL Lite 2



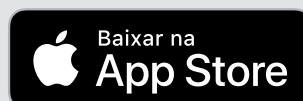
Saiba mais sobre HP | Termo de uso

CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

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

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

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



O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas¹⁻⁶ para realizar uma estimativa na estratificação de risco da Hipertensão Pulmonar.

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

Referências:

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

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



EGURINEL®
pirfenidona

Chegou: EGURINEL® (pirfenidona)

O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

Egurinel® (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!¹

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

EGURINEL® (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL® (pirfenidona) está indicado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Posologia:** **Adultos:** Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de nove cápsulas por dia, como se segue: **Dias 1 a 7:** uma cápsula, três vezes por dia (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