



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

Volume 48, Número 2
março | abril
2022

Volume 48, Número 2
março | abril
2022

DESTAQUE

**Posição prona na
SDRA associada à
COVID-19**

**Doença pulmonar
pós-tuberculose:
estudo internacional**

**Doação após morte
circulatória e
transplante de pulmão**

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



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 hipercolesterolemia 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. 2, março/abril 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. 2, março/abril 2022

EDITORIAL

Efeitos da COVID-19 no controle da tuberculose: passado, presente e futuro

Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Giovanni Battista Migliori

Pronação na SDRA por COVID-19: mais prós do que contras

Denise Battaglini, Paolo Pelosi, Patricia R M Rocco

A doação após morte circulatória é necessária no Brasil? Em caso afirmativo, quando?

Valter Duro Garcia, José Osmar Medina de Abreu Pestana, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

Diagnóstico de diabetes relacionado à fibrose cística: muito precoce ou muito tardio?

Aleksandar Sovtic

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Sinal do crescente aéreo

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Como redigir um curriculum vitae – conselhos para jovens pesquisadores

Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

Função pulmonar: o que constitui (a)normalidade?

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

ARTIGO ORIGINAL

BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA

O monitoramento contínuo da glicose pode prever diabetes relacionado à fibrose cística e pior desfecho clínico?

Mariana Zorron, Fernando Augusto Lima Marson, André Moreno Morcillo, Aline Cristina Gonçalves, Mayra de Souza El Beck, José Dirceu Ribeiro, Antonio Fernando Ribeiro

COVID-19

Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico

Marieta C A Cunha, Jociane Schardong, Natiele Camponogara Righi, Adriana Claudia Lunardi, Guadalupe Nery de Sant'Anna, Larissa Padrão Isensee, Rafaella Fagundes Xavier, Kaciane Roberta Brambatti, José Eduardo Pompeu, Fabiano Frâncio, Luiza Martins Faria, Rozana Astolfi Cardoso, Antonio Marcos Vargas da Silva, Camila de Christo Dorneles, Roberta Weber Werle, Juliana Carvalho Ferreira, Rodrigo Della Múa Plentz, Celso R F Carvalho

TC expiratória em pacientes com COVID-19: podemos adicionar dados úteis?

Ruhana Dalla Costa, Matheus Zanon, Guilherme Watte, Stephan Philip Leonhardt Altmayer, Tan-Lucien Mohammed, Nupur Verma, Jan De Backer, Ben R Lavon, Edson Marchiori, Bruno Hochhegger

TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES

Prevalência de infecção latente por tuberculose em pacientes com doença pulmonar intersticial com necessidade de imunossupressão

Vitor Loureiro Dias, Karin Mueller Storrer

Hiporexia e características celulares e bioquímicas do líquido pleural como variáveis preditivas em um modelo para diagnóstico de tuberculose pleural

Ana Paula Santos, Marcelo Ribeiro-Alves, Raquel Corrêa, Isabelle Lopes, Mariana Almeida Silva, Thiago Thomaz Mafort, Janaina Leung, Luciana Silva Rodrigues, Rogério Rufino

Sequelas pulmonares da tuberculose: comparação de coortes do Brasil, Itália e México

Denise Rossato Silva, Alana Ambos Freitas, Amanda Reis Guimarães, Lia D'Ambrosio, Rosella Centis, Marcela Muñoz-Torrico, Dina Visca, Giovanni Battista Migliori



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 2, março/abril 2022

COMUNICAÇÃO BREVE

Medidas de confinamento específicas de cada país em resposta à pandemia de COVID-19 e seu impacto no controle da tuberculose: um estudo global

Giovanni Battista Migliori, Pei Min Thong, Jan-Willem Alffenaar, Justin Denholm, Marina Tadolini, Fatma Alyaqubi, Seif Al-Abri, François-Xavier Blanc, Danilo Buonsenso, Jeremiah Chakaya, Jin-Gun Cho, Luigi Ruffo Codecasa, Edvardas Danila, Raquel Duarte, Rada Dukpa, José-María García-García, Gina Gualano, Xhevat Kurhasani, Katerina Manika, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Kristin Pahl, Adrian Rendon, Giovanni Sotgiu, Mahamadou Bassirou Souleymane, Tania A. Thomas, Simon Tiberi, Heinke Kunst, Zarir F. Udawadia, Delia Goletti, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Denise Rossato Silva

ARTIGO DE REVISÃO

Doação após morte circulatória e transplante de pulmão

Pedro Augusto Reck dos Santos, Paulo José Zimmermann Teixeira, Daniel Messias de Moraes Neto, Marcelo Cypel

META-ANÁLISE

Esquemas terapêuticos com bedaquilina e tuberculose multirresistente: revisão sistemática e meta-análise

Hossein Hatami, Giovanni Sotgiu, Narjess Bostanghadiri, Sahel Shafiee Dolat Abadi, Bita Mesgarpour, Hossein Goudarzi, Giovanni Battista Migliori, Mohammad Javad Nasiri

CARTA AO EDITOR

Metástase pulmonar de osteossarcoma: múltiplas apresentações em um único paciente

Jéssica Albuquerque M. Silva, Edson Marchiori, Fabiane Carvalho de Macedo, Paulo Ricardo Garcia da Silva, Viviane Brandão Amorim

Limiar de imunidade de rebanho para SARS-CoV-2 e efetividade da vacinação no Brasil

Priscila C. Siqueira, João P. Cola, Tatiane Comerio, Carolina M. M. Sales, Ethel L. Maciel

Sobrevida a longo prazo após transplante pulmonar unilateral para silicose terminal em relação à fibrose pulmonar idiopática

Fabiola Adélia Perin, Stephan Altmayer, Douglas Zaione Nascimento, Guilherme Moreira-Hetzel, Spencer Marcantonio Camargo, Bruno Hochegger, Luziélis Alves Sidney Filho, José de Jesus Camargo, Guilherme Watte

Tuberculose no Brasil: o impacto da pandemia de COVID-19

Célia Márcia Fernandes Maia, Daniella R. Barbosa Martelli, Denise Maria Mendes L. da Silveira, Eduardo Araújo Oliveira, Hercílio Martelli Júnior

Histoplasmose endobrônquica mimetizando carcinoma broncogênico primário durante a pandemia de COVID-19

Paula Duarte D'Ambrosio, André Nathan Costa, Paulo Rogério Scordamaglio, Ricardo Mingarini Terra

Uso do cachimbo tradicional (xanduca) e função respiratória no povo indígena Fulni-ô, Brasil: estudo no âmbito do Projeto de Aterosclerose nas Populações Indígenas (PAI)

Vanessa Cardoso Pereira, David Lopes Lima Cavalcanti Coelho, Juracy Marques dos Santos, Dinani Matoso Fialho de Oliveira Armstrong, Pedro Vinícius Amorim de Medeiros Patriota, João Augusto Costa Lima, Álvaro Augusto Cruz, Rodrigo Feliciano do Carmo, Carlos Dornels Freire de Souza, Anderson da Costa Armstrong

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Imagem rara de fistula pancreaticopleural

Rita Costa, Josué Pinto, Pedro Fernandes

CORRESPONDÊNCIA

Capacete ELMO para CPAP no tratamento da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI: aspectos/comentários sobre sua montagem e metodologia

Mariano Mazza, Giuseppe Fiorentino, Antonio M. Esquinas

Resposta dos autores

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



Efeitos da COVID-19 no controle da tuberculose: passado, presente e futuro

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Giovanni Battista Migliori^{3,4}

Ao comemorarmos o Dia Mundial da Tuberculose em 24 de março, o maior desafio enfrentado no controle da tuberculose é a pandemia de COVID-19.⁽¹⁾ De acordo com o último relatório da OMS, o número de novos casos de tuberculose caiu de 7,1 milhões em 2019 para 5,8 milhões em 2020; o número de casos de tuberculose drogaresistente (TBDR) também diminuiu de 177.100 para 150.359, e o número de pacientes em tratamento preventivo da tuberculose diminuiu de 3,6 milhões para 2,8 milhões.⁽²⁾ De fato, a *Global Tuberculosis Network* coordenou um estudo multicêntrico⁽³⁾ e demonstrou que a pandemia de COVID-19 afetou substancialmente os serviços de tuberculose em muitos países ao redor do mundo. Em 2020, em comparação com 2019, houve uma diminuição geral do número total de casos diagnosticados e tratados de tuberculose ativa, foram tratados menos casos de TBDR e de tuberculose latente, e houve um aumento das consultas via telessaúde/internet.⁽³⁾

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, outro estudo da *Global Tuberculosis Network*⁽⁴⁾ avaliou medidas de *lockdown* específicas de cada país durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19. Embora no período pré-vacinação contra a COVID-19 (isto é, durante as três primeiras ondas da pandemia) as medidas de *lockdown* tenham sido importantes na redução da transmissão, limitando a pressão sobre os serviços hospitalares e as UTIs, as medidas de saúde pública adotadas para conter a propagação da COVID-19 claramente tiveram impacto no controle da tuberculose.^(2,5)

De fato, em uma carta ao editor,⁽⁶⁾ os autores mostraram uma redução dos casos confirmados de tuberculose notificados no Brasil em 2020, em comparação com o período de 2017 a 2019. A redução do diagnóstico compromete as metas da OMS para a eliminação da tuberculose. No momento atual e nos próximos anos, o aumento da conscientização sobre a tuberculose será fundamental para o diagnóstico do maior número possível de casos de tuberculose. Nesse sentido, novas ferramentas diagnósticas podem facilitar o rápido diagnóstico da tuberculose. Santos et al.⁽⁷⁾ descreveram um modelo de classificação de árvore de decisão para o diagnóstico da tuberculose pleural, incluindo características clínicas e exame celular/bioquímico do líquido pleural. Considerando-se que a tuberculose pleural é a forma extrapulmonar mais frequente de tuberculose e que seu diagnóstico geralmente é difícil em virtude de sua natureza paucibacilar, um modelo preditivo com apenas três variáveis e alta sensibilidade e especificidade que

pode ser facilmente utilizado em unidades básicas de saúde é muito vantajoso.

O diagnóstico da infecção latente por tuberculose (ILT) também foi impactado negativamente pela pandemia de COVID-19.⁽²⁾ Para atingir a meta da *End TB Strategy* de reduzir a incidência de tuberculose em 90% por meio do tratamento preventivo da tuberculose,⁽¹⁾ será fundamental intensificar os esforços para diagnosticar e tratar os casos de ILTB. Por esse motivo, alguns indivíduos devem ser altamente priorizados para a realização de teste e tratamento para ILTB. Neste número do Jornal, um estudo prospectivo⁽⁸⁾ avaliou a prevalência de ILTB em pacientes com doenças pulmonares intersticiais com necessidade de imunossupressão. Os autores observaram uma prevalência de ILTB de 9,1%, destacando a importância da triagem para ILTB nesse grupo de pacientes.

O diagnóstico e tratamento tardio da tuberculose em virtude da pandemia de COVID-19 podem contribuir para o aumento da carga de tuberculose, inclusive a de tuberculose multirresistente (TBMR), nos próximos anos. A taxa de sucesso do tratamento da TBMR é baixa (aproximadamente 50%), e, portanto, o desenvolvimento de novos medicamentos e esquemas mais curtos poderia melhorar significativamente os desfechos do tratamento da tuberculose.⁽⁹⁾ A bedaquilina é um novo medicamento que vem sendo utilizado nos esquemas recomendados pela OMS para o tratamento da TBMR. Hatami et al.⁽¹⁰⁾ realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre o uso da bedaquilina no tratamento da TBMR. Eles constataram que as taxas de conversão da cultura e de sucesso do tratamento foram altas em esquemas contendo bedaquilina, mesmo em casos de tuberculose extensivamente resistente.

Como estamos vendo um grande número de casos não diagnosticados e não tratados de tuberculose em virtude da pandemia de COVID-19, é possível que esses pacientes, com mais frequência, apresentem sequelas pulmonares causadas pelo diagnóstico e tratamento tardio e/ou pelo desenvolvimento de TBR. Assim, podemos esperar um aumento do número de pacientes com doença pulmonar pós-tuberculose (DPPTB) no futuro. De acordo com os padrões clínicos para avaliação, manejo e reabilitação da DPPTB,⁽¹¹⁾ esses pacientes devem ser avaliados o mais rápido possível ao final do tratamento da tuberculose. Além disso, é importante conhecer a prevalência e gravidade da DPPTB em diferentes populações. Uma comparação de três coortes, uma do Brasil, uma da Itália e uma do México, foi publicada no Jornal este mês.⁽¹²⁾

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Itália.

4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

Demonstrou-se que as três coortes apresentaram resultados variáveis de testes de função pulmonar e que os pacientes com TBR apresentaram doença mais grave. Além do mais, na coorte brasileira, os resultados dos testes de função pulmonar diminuíram ao longo do tempo, reforçando a importância da reabilitação pulmonar nesses pacientes.

Em resumo, nos últimos dois anos temos convivido com a pandemia de COVID-19, testemunhando ondas sucessivas e seus efeitos na saúde global. Atualmente, ainda estamos enfrentando o surgimento de novas variantes e lidando com a síndrome pós-COVID-19. Ao mesmo tempo, podemos ver a COVID-19 atrapalhando o controle da tuberculose, reduzindo o número de diagnósticos de tuberculose e de pacientes em tratamento preventivo da tuberculose. No momento e nos próximos anos, teremos que estar preparados para diagnosticar mais casos de tuberculose e de ILTB e atentos ao possível aumento dos casos de TBMR e de DPPTB.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado no âmbito dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society* (ERS)/ *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT) e ERS/ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e do plano de pesquisa operacional do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA), bem como no da *Global Tuberculosis Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2102538. <https://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2022 Mar 10]. Global Tuberculosis Report 2021. 57p. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
3. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaqobi F, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2101786. <https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021>
4. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaqobi F, et al. Country-specific lockdown measures in response to the COVID-19 pandemic and its impact on tuberculosis control: a global study. *J Bras Pneumol*. 2022; 48(2):e20220087.
5. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
6. Maia CMF, Martelli DRB, Silveira DMML, Oliveira EA, Martelli Jr H. Tuberculosis in Brazil: the impact of the COVID-19 pandemic. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20220082.
7. Santos AP, Ribeiro-Alves M, Corrêa R, Lopes I, Silva MA, Mafort TT, et al. Hypoxemia and cellular/biochemical characteristics of pleural fluid as predictive variables on a model for pleural tuberculosis diagnosis. *J Bras Pneumol*. 2021;48(2):e20210245.
8. Dias VL, Storrer KM. Prevalence of latent tuberculosis infection among patients with interstitial lung disease requiring immunosuppression. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210382.
9. Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200009. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200009>
10. Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, Abadi SSD, Mesgarpour B, Goudarzi H, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2022; 48(2):e20210384.
11. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):797-813. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
12. Silva DR, Freitas AA, Guimarães AR, D'Ambrosio L, Centis R, Muñoz-Torrico M, et al. Post-tuberculosis lung disease: a comparison of Brazilian, Italian, and Mexican cohorts. *J Bras Pneumol*. 2022; 48(2):e20210515.



Pronação na SDRA por COVID-19: mais prós do que contras

Denise Battaglini¹, Paolo Pelosi^{1,2}, Patricia R M Rocco³

Pacientes com COVID-19 grave podem desenvolver insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica.⁽¹⁾ A pronação é uma terapia de resgate para pacientes com SDRA com hipoxemia refratária à ventilação mecânica protetora com FiO_2 alta.⁽²⁾

Na SDRA associada a COVID-19, a pronação demonstrou melhorar a oxigenação e está associada a melhores desfechos. A melhora da oxigenação e a redução do risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica podem ser explicadas por uma distribuição mais homogênea das pressões transpulmonares, que abre as áreas atelectásicas dorsais, reduzindo o estresse pulmonar regional.⁽³⁾

Na SDRA por COVID-19, diferentes fenótipos foram propostos.⁽⁴⁾ No fenótipo 1, o peso pulmonar e a complacência pulmonar podem se encontrar relativamente normais, o recrutamento alveolar é mínimo, e a hipoxemia se deve principalmente ao aumento de regiões pulmonares com baixa relação ventilação/perfusão.⁽⁴⁾ Por outro lado, no fenótipo 2, o peso pulmonar se encontra aumentado, a complacência pulmonar se encontra marcadamente reduzida, o recrutamento alveolar é variável, e a hipoxemia se deve principalmente ao aumento do *shunt* verdadeiro. Ambos os fenótipos são caracterizados por aumento do desperdício ventilatório (alta ventilação do espaço morto e regiões pulmonares com alta relação ventilação/perfusão).⁽⁵⁾ Portanto, os efeitos da pronação na SDRA por COVID-19 podem diferir daqueles observados na SDRA associada a COVID-19. Até o momento, poucos ensaios clínicos randomizados relataram benefícios da pronação na SDRA por COVID-19.

Em um estudo publicado nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Cunha et al.⁽⁶⁾ tiveram como objetivo identificar fatores que levam a uma resposta positiva da oxigenação e preditores de mortalidade após a pronação em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica. Foi realizado um estudo de coorte multicêntrico em sete hospitais brasileiros, incluindo pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 que estavam em ventilação mecânica invasiva, apresentavam $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg e foram posicionados em pronação. Uma melhora na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de pelo menos 20 mmHg após a primeira sessão de pronação foi definida como resposta positiva. Dos 574 pacientes estudados, 412 (72%) apresentaram resposta positiva à primeira sessão de pronação. A regressão logística múltipla mostrou que os “respondedores” apresentaram menores pontuações no *Simplified Acute Physiology Score III* e no SOFA, menores

níveis de dímero D e menor relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal. Idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão foram associadas a maior mortalidade. No geral, embora a pronação tenha levado à melhora da oxigenação, essa melhora não foi associada à melhor sobrevida.

A definição de “respondedores” em pacientes com COVID-19 é heterogênea entre os estudos,⁽⁷⁻⁹⁾ incluindo o uso de diferentes limiares para resposta da oxigenação (por exemplo, aumento da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 20$ mmHg; aumento da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq$ a mediana da variação percentual da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$ mmHg após o retorno à posição supina) e o uso da razão ventilatória.

O impacto da melhora da oxigenação durante a pronação nos desfechos definitivos é controverso. Um efeito benéfico da pronação precoce na sobrevida foi relatado em pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mmHg ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg.⁽⁷⁾ Outros autores^(8,9) encontraram maior mortalidade em não respondedores (Tabela 1). No estudo de Cunha et al.,⁽⁶⁾ a pronação aumentou a oxigenação e a FR, mas não foi associada a melhora da mecânica do sistema respiratório (complacência, pressão de distensão ou pressão de platô).

Nos respondedores, a pronação promove recrutamento alveolar com maior perfusão regional das áreas dorsais. Nos não respondedores, a pronação não redistribui as densidades pulmonares, e a perfusão é redistribuída principalmente para as regiões dependentes do pulmão. No fenótipo 2 da COVID-19, a oxigenação pode melhorar em virtude da redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar das regiões dorsais do pulmão para as ventrais, mas não em virtude de um recrutamento alveolar efetivo.⁽¹⁰⁾

Os dados sugerem que o uso precoce da pronação e o número de sessões de pronação podem estar associados a melhores desfechos.^(11,12) No estudo de Cunha et al.,⁽⁶⁾ o tempo até a pronação não foi fixado nem definido a priori, o que pode explicar os não respondedores cuja primeira sessão de pronação ocorreu tardiamente no curso da COVID-19, embora o número de sessões não tenha diferido entre não respondedores e respondedores. Isso pode ser explicado pelo fato de os clínicos desempenharem um papel crucial na tomada de decisão, individualizando o momento e o número de sessões. Na maioria dos estudos anteriores, a decisão sobre a pronação dos pacientes ficou a critério do médico assistente em vez de ser padronizada entre os centros (Tabela 1).

Dados sobre o momento da intubação foram relatados. No entanto, o momento ideal da intubação tornou-se pedra

1. Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Policlinico San Martino, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – per l'Oncologia e le Neuroscienze, Genova, Italia.

2. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia.

3. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronação em pacientes com SDRA por COVID-19. *

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronação	Tempo de pronação	Número de sessões de pronação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Dell'Anna et al. ⁽¹⁴⁾	9	Série de casos unicêntrica	NR	NR	NR	A pronação aumentou a PaO_2/FiO_2 em comparação com a supinação	A pronação diminuiu a fração de <i>shunt</i> pulmonar em comparação com a supinação	NR
Concha et al. ⁽¹⁵⁾	17	Série de casos unicêntrica	1º dia	46 ± 18 h	3 ± 1	NR	Não foram encontradas diferenças claras entre a supinação e a pronação	17,65%
Lucchini et al. ⁽¹⁶⁾	96	Retrospectivo unicêntrico	8 (4-45) h	18 (16-32) h (padrão < 24 h; estendida > 24 h)	1 ciclo em 31%, 2 ciclos em 22%, 3 em 17%, > 3 em 30%	Foram detectadas alterações significativas na PaO_2/FiO_2 antes e após a pronação	NR	18%
Rossi et al. ⁽¹⁰⁾	25	Série de casos unicêntrica	NR	NR	NR	A PaO_2/FiO_2 não se alterou significativamente entre a supinação e a pronação	Razão ventilatória, V_{E_T} , V_T , Ppico, Pplatô, ΔP e C_{sr} se alteraram entre a supinação e a pronação	32%
Binda et al. ⁽¹⁷⁾	34	Prospectivo unicêntrico	NR	72 (60-83) h	NR	NR	NR	NR
Stilma et al. ⁽¹⁸⁾	438	Prospectivo observacional multicêntrico	0 (0-1)	16 (11-23) h nos pacientes com indicação para pronação 14 (10-19) h nos pacientes sem indicação para pronação	NR	$PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg foi encontrada em 90 (38,8) dos pacientes do grupo sem indicação+não pronação e em 104 (47,9) daqueles do grupo sem indicação+pronação, bem como em 56 (87,5) daqueles do grupo indicação+não pronação e em 189 (85,5) daqueles do grupo indicação+pronação	Foram encontradas alterações significativas na Ppico entre os pacientes do grupo sem indicação+não pronação vs. aqueles do grupo sem indicação+pronação Foram encontradas diferenças na ΔP , C_{sr} e FR entre aqueles do grupo indicação+não pronação vs. aqueles do grupo indicação+pronação	28,6% no grupo sem indicação+pronação vs. 31,3% no grupo sem indicação+não pronação 41,3% no grupo indicação+não pronação vs. 34,1% no grupo indicação+pronação

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronção em pacientes com SDRA por COVID-19.* (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronção	Tempo de pronção	Número de sessões de pronção	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Oujidi et al. ⁽¹⁹⁾	23 pacientes em ECMO	Retrospectivo unicêntrico	NR	16 h	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou significativamente após a pronção durante a ECMO	V _r , Pplatô e FiO ₂ foram significativamente maiores antes do que após a pronção	NR
Longino et al. ⁽²⁰⁾	27 de 49	Retrospectivo multicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ no grupo pronção foi menor do que a no grupo não pronção	A C _{sr} no grupo pronção foi menor do 1º-10º dia, mas maior do 1º-35º dia	NR
Park et al. ⁽²¹⁾	23 pacientes com SDRA por COVID-19 vs. 45 pacientes com SDRA não COVID-19	Retrospectivo unicêntrico	9 (4-12) dias no grupo COVID-19	18 (17-19) h no grupo COVID-19 vs. 18 (16-19) h no grupo não COVID-19	4 (3-9) no grupo COVID-19 vs. 2 (1-4) no grupo não COVID-19	A PaO ₂ /FiO ₂ foi de 107 (92-132) mmHg no grupo COVID-19 vs. 96 (74-120) mmHg no grupo não COVID-19	ΔP, FR e V _e foram maiores no grupo não COVID-19; a C _{sr} estática foi maior no grupo COVID-19	21,7% no grupo COVID-19 vs. 73,8% no grupo não COVID-19
Rezoagli et al. ⁽²²⁾	23, pronção padrão (16 h) vs. 15, pronção prolongada (40 h)	Retrospectivo unicêntrico	NR	No geral, 76 ± 45 h, padrão vs. 118 ± 79 h, prolongada Cada ciclo, 17 ± 3 h, padrão vs. 39 ± 6 h, prolongada	4 (2-5), padrão vs. 2 (2-4), prolongada	A oxigenação melhorou durante a pronção e após a ressupinação em comparação com o momento basal	Não foram encontradas diferenças significativas na mecânica	22%, padrão vs. 33% prolongada
Cour et al. ⁽²³⁾	18 (9 baixos respondedores vs. 9 altos respondedores)	Série de casos unicêntrica	NR	NR	1 (0-2)	Nos altos respondedores, a PaO ₂ /FiO ₂ melhorou entre a supinação e a ressupinação após a pronção; isso não aconteceu nos baixos respondedores	Foram encontrados aumento da C _{sr} e redução da razão ventilatória com melhora da oxigenação nos respondedores durante a pronção	NR

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronatação em pacientes com SDRA por COVID-19. * (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronatação	Tempo de pronatação	Número de sessões de pronatação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Scaramuzzo et al. ⁽⁹⁾	191 (96 respondedores vs. 95 não respondedores)	Prospectivo observacional multicêntrico	NR	16,0 (16,0-16,7) h nos respondedores vs. 16 (16-17) h nos não respondedores	NR	A PaO_2/FiO_2 melhorou após a pronatação: 100% (67-155 mmHg) nos respondedores vs. 19% (3-31 mmHg) nos não respondedores	Os não respondedores apresentaram menor C_{sr} na posição supina e maior Pplatô	33,3% nos respondedores vs. 53,7% nos não respondedores
Liu et al. ⁽²⁴⁾	29 (13, pronatação precoce vs. 16, pronatação controle)	Retrospectivo observacional unicêntrico	Em até 24 h no grupo precoce vs. após o 3º dia no grupo controle	NR	NR	A PaO_2/FiO_2 melhorou mais no grupo precoce, mas foi observada melhora em ambos os grupos após a pronatação	A FR melhorou no grupo precoce	0% em ambos os grupos
Langer et al. ⁽⁸⁾	648 pacientes pronados vs. 409 pacientes não pronados	Retrospectivo observacional multicêntrico	NR	18,6 (16-22) h no subgrupo de 78 pacientes	NR	A PaO_2/FiO_2 melhorou após a pronatação e diminuiu após a ressupinação no subgrupo de 78 pacientes (61 respondedores vs. 17 não respondedores)	A Pplatô foi maior no grupo pronatação No subgrupo de 78 pacientes, C_{sr} e razão ventilatória não se alteraram com a pronatação, a FR aumentou entre a supinação e a pronatação	Mortalidade hospitalar: 45% no grupo pronatação vs. 33% no grupo não pronatação Mortalidade na UTI: 41% no grupo pronatação vs. 28% no grupo não pronatação
Vollenberg et al. ⁽²⁵⁾	13	Retrospectivo observacional multicêntrico	NR	NR	1-6	Nos respondedores, a PaO_2/FiO_2 melhorou em 38,4%	ΔP e Pplatô foram maiores nos não respondedores; a C_{sr} foi maior nos respondedores	A mortalidade foi maior entre os não respondedores (65%) do que entre os respondedores (38%)
Mathews et al. ⁽⁷⁾	702 pacientes pronados vs. 1.636 pacientes não pronados	Prospectivo observacional multicêntrico	Nos primeiros 2 dias de internação na UTI	NR	NR	A PaO_2/FiO_2 melhorou significativamente com a pronatação	NR	46,6% no grupo pronatação vs. 47,3% no grupo não pronatação

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronção em pacientes com SDRA por COVID-19.* (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronção	Tempo de pronção	Número de sessões de pronção	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Sang et al. ⁽²⁶⁾	20	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ melhorou com a pronção	A C _{sp} estática melhorou com a pronção	NR
Clarke et al. ⁽²⁷⁾	20	Prospectivo observacional unicêntrico	1,00 (1,00-1,75) dia	16,2 (15,6-17,4) h	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou significativamente antes e após a pronção	Não foram encontradas diferenças na C _{sp} antes vs. após a pronção	15%
Douglas et al. ⁽²⁸⁾	61 (42 sobreviventes vs. 19 não sobreviventes)	Retrospectivo observacional unicêntrico	0,28 (0,11-0,80) dia	4,44 (1,97-6,24) dias nos sobreviventes vs. 3,99 (3,00-9,48) dias nos não sobreviventes	1 sessão em 31 sobreviventes (50,8) e em 15 não sobreviventes (24,6); 2 sessões em 7 sobreviventes (11,5) e em 4 não sobreviventes (6,6); 3 sessões em 3 sobreviventes (4,9) vs. em 1 não sobrevivente (1,6)	A PaO ₂ /FiO ₂ foi maior nos sobreviventes vs. não sobreviventes PaO ₂ /FiO ₂ piorou significativamente entre a pronção e a ressupinação	NR	68,85%
Shelhamer et al. ⁽²⁹⁾	62 pacientes pronados vs. 199 pacientes não pronados	NR	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronção	NR	77,4% no grupo pronção vs. 83,9% no grupo não pronção
Gleissman et al. ⁽³⁰⁾	44	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	14 (12-17) h	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronção	Não foram relatadas alterações significativas	NR
Weiss et al. ⁽³¹⁾	42 (26 respondedores vs. 16 não respondedores)	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	16 (16-17) h	3 (2-6)	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronção e permaneceu assim após a ressupinação	Não foram encontradas diferenças entre respondedores e não respondedores A razão ventilatória se alterou entre a supinação e a pronção	26%

Continua...▶

Tabela 1. Relatos de caso e estudos clínicos sobre pronatação em pacientes com SDRA por COVID-19. * (Continuação...)

Estudo	Número de pacientes pronados	Desenho do estudo	Início da pronatação	Tempo de pronatação	Número de sessões de pronatação	Oxigenação	Mecânica pulmonar	Mortalidade
Abou-Arab et al. ⁽³²⁾	25	Observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação	C _{sp} , Pplatô e razão ventilatória permaneceram inalteradas antes e após a pronatação	16%
Bernil ⁽³³⁾	34	Retrospectivo observacional unicêntrico	23,0 ± 62,7 h	63,5 ± 38,2 h; cada paciente, 16,5 ± 2,7 h	4,0 ± 2,4	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação	Não foram relatadas alterações em relação ao momento basal	NR
Zang et al. ⁽³⁴⁾	23 pacientes pronados vs. 37 pacientes não pronados	Prospectivo observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A SpO ₂ e o índice ROX aumentaram entre a supinação e a pronatação	Não avaliada	43,5% no grupo pronatação vs. 75,7% no grupo não pronatação
Garcia et al. ⁽³⁵⁾	14 pacientes em ECMO (11 pacientes em ECMO apenas)	Retrospectivo observacional unicêntrico	NR	NR	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação	V _T , Pplatô, C _{sp} e ΔP permaneceram inalteradas entre a supinação e a pronatação	78,6% no grupo pronatação+ECMO vs. 27,3% no grupo ECMO apenas
Carsetti et al. ⁽³⁶⁾	6	Série de casos unicêntrica	NR	16 h, padrão; 36 h, prolongada	NR	A PaO ₂ /FiO ₂ melhorou após a pronatação e após a ressupinação	Foram encontradas alterações na FR A C _{sp} não se alterou	NR

NR: não relatado(a); Ppico: pressão de pico; Pplatô: pressão de platô; ΔP: pressão de distensão; C_{sp}: complacência do sistema respiratório; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; e índice ROX: relação SpO₂/FiO₂ dividida pela FR. *Valores expressos em n, n (%), média ± dp ou mediana (IIQ).

angular no tratamento da COVID-19 e, sabidamente, está associado aos desfechos. Pacientes com o fenótipo 1 da COVID-19 podem se beneficiar inicialmente do suporte respiratório não invasivo, pois respondem melhor a maior FiO_2 e a níveis moderados de PEEP fornecidos pela CPAP não invasiva.⁽¹³⁾ Por outro lado, a piora da oxigenação durante o suporte respiratório não invasivo ou a presença do fenótipo 2 da COVID-19 requer intubação imediata e precoce e ventilação mecânica invasiva.

Cunha et al.⁽⁶⁾ listaram algumas limitações de seu estudo, incluindo o desenho retrospectivo (nem todos os dados puderam ser encontrados nos prontuários médicos eletrônicos, e não conseguiram controlar a prescrição e o momento da pronação), a ausência de uma análise de poder a priori ou um protocolo pré-planejado, o pequeno tamanho da amostra, a falta de grupos controle e a falta de descrição de outras terapias de resgate (por exemplo, óxido nítrico inalatório, manobras de recrutamento e oxigenação por membrana extracorpórea), que podem afetar os desfechos dos pacientes.

A mortalidade geral no estudo de Cunha et al.⁽⁶⁾ foi de 69,3%, o que sugere que esses pacientes com

COVID-19 grave apresentam alto risco de morte. Essa taxa de mortalidade é alta em comparação com as relatadas em outros estudos envolvendo pacientes com COVID-19 submetidos à pronação (Tabela 1). A pronação é apenas uma parte do conceito terapêutico que inclui uma sofisticada estratégia ventilatória, controle rigoroso do balanço hídrico e manejo hemodinâmico exclusivo, todos os quais podem afetar os desfechos.⁽³⁾

Em conclusão, o estudo de Cunha et al.⁽⁶⁾ aprimora nossos conhecimentos sobre o uso da pronação em pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória hipoxêmica grave, sugerindo que essa manobra deva ser utilizada precocemente, independentemente da resposta da oxigenação. No entanto, seus achados não podem ser generalizados sem confirmação em estudos controlados randomizados maiores.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DB: revisão e aprovação do manuscrito final. PP e PRMR: autoria sênior e aprovação do manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103455. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455>
- Gattinoni L, Camporota L, Marini JJ. Prone Position and COVID-19: Mechanisms and Effects [published online ahead of print, 2022 Feb 7]. *Crit Care Med*. 2022;10.1097/CCM.0000000000005486. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005486>
- Senzi A, Bindi M, Cappellini I, Zamidei L, Consales G. COVID-19 and VILI: developing a mobile app for measurement of mechanical power at a glance. *Intensive Care Med Exp*. 2021;9(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00372-0>
- Ball L, Serpa Neto A, Trifiletti V, Mandelli M, Firpo I, Robba C, et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(Suppl 1):39. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00322-2>
- Ball L, Robba C, Maiello L, Herrmann J, Gerard SE, Xin Y, et al. Computed tomography assessment of PEEP-induced alveolar recruitment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2021;25(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03477-w>
- Cunha MCA, Schardong J, Righi NC, Lunardi AC, Sant'Anna GN, Isensee LP, et al. Impact of prone positioning on patients with COVID-19 and ARDS on invasive mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210374.
- Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, et al. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2021;49(7):1026-1037. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004938>
- Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>
- Scaramuzza G, Gamberini L, Tonetti T, Zani G, Ottaviani I, Mazzoli CA, et al. Sustained oxygenation improvement after first prone positioning is associated with liberation from mechanical ventilation and mortality in critically ill COVID-19 patients: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00853-1>
- Rossi S, Palumbo MM, Sverzellati N, Busana M, Malchiodi L, Bresciani P, et al. Mechanisms of oxygenation responses to proning and recruitment in COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48(1):56-66. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06562-4>
- Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park YB, Kim SW, Lee SJ, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):356-367.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>
- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028>
- Dell'Anna AM, Carelli S, Cicetti M, Stella C, Bongiovanni F, Natalini D, et al. Hemodynamic response to positive end-expiratory pressure and prone position in COVID-19 ARDS. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022;298:103844. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2022.103844>
- Concha P, Tresos-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berenguer C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Invasive mechanical ventilation and prolonged prone position during the COVID-19 pandemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;S2173-5727(21)00181-8. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2021.12.002>
- Lucchini A, Russotto V, Barreca N, Villa M, Casaretti G, Marcolin Y, et al. Short and long-term complications due to standard and extended prone position cycles in CoViD-19 patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021;103158. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2021.103158>
- Binda F, Rossi V, Gambazza S, Privitera E, Galazzi A, Marelli F, et al. Muscle strength and functional outcome after prone positioning in COVID-19 ICU survivors. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021;103160. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2021.103160>
- Stilma W, van Meenen DMP, Valk CMA, de Bruin H, Paulus F, Serpa Neto A, et al. Incidence and Practice of Early Prone Positioning in Invasively Ventilated COVID-19 Patients-Insights from the PRoVENT-COVID Observational Study. *J Clin Med*. 2021;10(20):4783. <https://doi.org/10.3390/jcm10204783>

19. Oujidi Y, Bensaid A, Melhouai I, Jakhjoukh DD, Kherroubi L, Bkiyar H, et al. Prone position during ECMO in patients with COVID-19 in Morocco: Case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;69:102769. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102769>
20. Longino A, Riveros T, Risa E, Hebert C, Krieger J, Coppess S, et al. Respiratory Mechanics in a Cohort of Critically Ill Subjects With COVID-19 Infection. *Respir Care*. 2021;66(10):1601-1609. <https://doi.org/10.4187/respcare.09064>
21. Park J, Lee HY, Lee J, Lee SM. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respir Res*. 2021;22(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01819-4>
22. Rezoagli E, Mariani I, Rona R, Foti G, Bellani G. Difference between prolonged versus standard duration of prone position in COVID-19 patients: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol*. 2021;87(12):1383-1385. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15864-X>
23. Cour M, Bussy D, Stevic N, Argaud L, Guérin C. Differential effects of prone position in COVID-19-related ARDS in low and high recruiters. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):1044-1046. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06466-3>
24. Liu X, Liu H, Lan Q, Zheng X, Duan J, Zeng F. Early prone positioning therapy for patients with mild COVID-19 disease. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;156(8):386-389. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.036>
25. Vollenberg R, Matern P, Nowacki T, Fuhrmann V, Padberg JS, Ochs K, et al. Prone Position in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2021;10(5):1046. <https://doi.org/10.3390/jcm10051046>
26. Sang L, Zheng X, Zhao Z, Zhong M, Jiang L, Huang Y, et al. Lung Recruitment, Individualized PEEP, and Prone Position Ventilation for COVID-19-Associated Severe ARDS: A Single Center Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:603943. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.603943>
27. Clarke J, Geoghegan P, McEvoy N, Boylan M, Ní Choileáin O, Mulligan M, et al. Prone positioning improves oxygenation and lung recruitment in patients with SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome; a single centre cohort study of 20 consecutive patients. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05426-2>
28. Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2021;49(3):490-502. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004818>
29. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):241-252. <https://doi.org/10.1177/0885066620980399>
30. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(3):360-363. <https://doi.org/10.1111/aas.13741>
31. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):48-55. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.042>
32. Abou-Arab O, Haye G, Beyls C, Huette P, Roger PA, Guilbart M, et al. Hypoxemia and prone position in mechanically ventilated COVID-19 patients: a prospective cohort study [published correction appears in *Can J Anaesth*. 2020 Dec 18;]. *Can J Anaesth*. 2021;68(2):262-263. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01844-9>
33. Berrill M. Evaluation of Oxygenation in 129 Prone Sessions in 34 Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):229-232. <https://doi.org/10.1177/0885066620955137>
34. Zang X, Wang Q, Zhou H, Liu S, Xue X; COVID-19 Early Prone Position Study Group. Efficacy of early prone position for COVID-19 patients with severe hypoxia: a single-center prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1927-1929. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06182-4>
35. Garcia B, Cousin N, Bourel C, Jourdain M, Poissy J, Duburcq T, et al. Prone positioning under VV-ECMO in SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):428. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03162-4>
36. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care*. 2020;24(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02956-w>



A doação após morte circulatória é necessária no Brasil? Em caso afirmativo, quando?

Valter Duro Garcia¹ , José Osmar Medina de Abreu Pestana² ,
Paulo Manuel Pêgo-Fernandes³

A doação após morte circulatória (DMC), anteriormente conhecida como doação após morte cardíaca ou doação sem batimento cardíaco, refere-se à captação de órgãos para fins de transplante de pacientes cuja morte é diagnosticada e confirmada por critérios cardiorrespiratórios.⁽¹⁾

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Reck dos Santos et al.⁽²⁾ apresentam um artigo de revisão e atualização sobre DMC e transplante pulmonar. A DMC tornou-se uma prática aceita em muitos países e continua sendo foco de intenso interesse na comunidade de transplantes. No entanto, não é uma atividade nova e apresenta alguns aspectos éticos, legais, culturais e econômicos que dificultam sua utilização em alguns países.

Desde o primeiro transplante de rim humano, realizado em 1933 por Yurii Y Voronoy, em Kherson, na Ucrânia,⁽³⁾ até o final da década de 1960, quase todos os órgãos transplantados de doadores falecidos eram provenientes de doadores sem batimentos cardíacos, com resultados desfavoráveis, principalmente em virtude do dano renal causado pela isquemia quente, mas também em virtude de outros fatores, como técnica cirúrgica não refinada, preservação inadequada, imunossupressão insuficiente e in experiência no manejo pós-operatório.

Naquela época, apenas Guy Alexandre, cirurgião belga, com base nos estudos de Mollaret & Goulon⁽⁴⁾ em Paris e de Wertheimer et al.⁽⁵⁾ em Lyon publicados em 1959 — sugerindo que a falha irreversível das funções cerebrais pode ser considerada morte — não só adotou critérios neurológicos para determinar a morte, mas também aplicou esses critérios na realização do primeiro transplante de órgão de doador em morte encefálica em 1963, procedimento que muitos de seus colegas consideraram eticamente inaceitável.⁽⁶⁾

Apenas após o primeiro transplante cardíaco do mundo, realizado em 3 de dezembro de 1967, por Christiaan Barnard na Cidade do Cabo, utilizando o coração de uma jovem com traumatismo cranioencefálico grave após acidente de trânsito e declarada morta por critérios neurológicos,⁽⁷⁾ foram publicados o relatório do Comitê *Ad Hoc* da *Harvard Medical School*⁽⁸⁾ e a Declaração de Sidney, resultado da 22ª Assembléia Médica Mundial,⁽⁹⁾ ambos em 1968, para a determinação da morte com base em critérios neurológicos. Desde então, quase todos os centros de transplante abandonaram a utilização de doadores sem batimento cardíaco, utilizando órgãos de doadores em morte encefálica, pois o tempo de isquemia quente próximo a zero proporcionava melhores resultados.

No início da década de 1990, observou-se que o número de potenciais doadores em morte encefálica — 0,5-1,0% das mortes ou 45-65 por milhão de pessoas (pmp) — era insuficiente para atender à crescente demanda de pacientes em lista de espera para transplante de órgãos. Além disso, nos últimos vinte anos, houve uma diminuição da incidência de pacientes com morte encefálica em muitos países desenvolvidos. Na Espanha, por exemplo, comparando-se as taxas de incidência de morte encefálica por meio de auditorias em UTIs entre 2001 e 2010 (65 pmp e 48 pmp, respectivamente), houve queda de 26%, além de um aumento progressivo da média de idade, evidenciando um esgotamento quantitativo e qualitativo de potenciais doadores.⁽¹⁰⁾ A diminuição da incidência de mortes diagnosticadas por critérios neurológicos e, portanto, do potencial de doação após morte encefálica (DME), é sobretudo consequência da melhoria da segurança viária e das melhorias no manejo de cuidados neurocríticos e nos desfechos do traumatismo cranioencefálico agudo e da hemorragia intracraniana.^(10,11) Em alguns países, como o Reino Unido, essa taxa sempre foi baixa (30-35 pmp), pois os pacientes com lesão cerebral devastadora não são encaminhados para a UTI, mas sim para os cuidados paliativos.

Em razão do número insuficiente de doadores em morte encefálica para atender à crescente demanda por transplantes, estudos com doadores em morte circulatória foram resumidos durante o Primeiro Congresso Internacional de Doadores Sem Batimento Cardíaco, realizado em Maastricht em 1995, e foi estabelecido um sistema de classificação: I: parada cardíaca irreversível ocorre antes da chegada ao hospital; II: parada cardíaca irreversível ocorre no hospital; III: parada cardiorrespiratória programada na UTI; e IV: parada cardiorrespiratória antes, durante ou após a confirmação da morte encefálica.⁽¹²⁾

A DMC também é classificada como controlada ou não controlada. A DMC não controlada refere-se à captação de órgãos após parada cardíaca inesperada da qual o paciente não pode ou não deve ser ressuscitado (categorias I, II e IV de Maastricht). A DMC controlada refere-se à captação de órgãos após parada cardíaca esperada que se segue à retirada planejada dos tratamentos de suporte de vida considerados sem benefício geral para um paciente gravemente enfermo (categoria III de Maastricht).⁽¹³⁾

Em decorrência da melhor manutenção hemodinâmica, do resfriamento *in situ*, da rápida retirada de órgãos em bloco, da perfusão pulsátil, de melhores soluções de

1. Serviço de Nefrologia e Transplante Renal, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Serviço de Nefrologia, Hospital do Rim, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, (SP) Brasil.

preservação e, mais recentemente, da utilização de circulação extracorpórea regional, os resultados foram semelhantes aos obtidos com doadores DME, tanto para o rim quanto para outros órgãos, levando a um aumento progressivo do número de DMC, até o ponto em que, em 2020, das 35.368 doações de indivíduos mortos registradas no Observatório Global de Doação e Transplante, 8.061 eram DMC (22,8%).⁽¹⁴⁾ A contribuição da DMC para o número total de doadores falecidos varia internacionalmente. Diferenças nas práticas médicas, nas atitudes públicas, na legislação e nos recursos entre os países influenciam a prática da DMC.

A Figura 1 mostra as taxas de DMC, de acordo com o Registro Internacional de Doação e Transplante de Órgãos,⁽¹⁵⁾ que relatou que 22 países utilizaram DMC em 2020, com as taxas variando de 0,07 pmp (no Japão) a 13,1 pmp (na Espanha). Em alguns países (Reino Unido, Holanda e EUA), foi dada ênfase à DMC controlada, enquanto em outros (Espanha e França),⁽¹⁶⁾ o tipo predominante foi a DMC não controlada.

O senso comum pode sugerir que declarar a morte quando o coração para de bater seria mais direto do que quando a declaração de morte é baseada nas funções do tronco cerebral. No entanto, a dificuldade de introdução da DMC está relacionada a questões éticas e legais e à complexidade técnica e organizacional inerente a esse tipo de doação, o que a torna mais complexa do que pode parecer à primeira vista.

Apesar do endosso da prática da DMC por associações profissionais e órgãos reguladores em muitas partes do mundo, persistem as preocupações éticas e legais tanto sobre a DMC controlada quanto sobre a DMC

não controlada. Tais preocupações estão relacionadas à legalidade e aceitabilidade das intervenções antes ou após a morte que são necessárias para facilitar a DMC; ao momento, local e forma de retirada do tratamento; e a incertezas quanto ao momento em que a morte pode ser confirmada por critérios circulatórios. As equipes de captação de órgãos mobilizadas para uma potencial DMC "são desmobilizadas" em 40% das ocasiões, pois alguns potenciais doadores não morrem nas primeiras duas horas após a retirada do suporte de vida, causando o sofrimento da família durante a espera, o que também onera a já pressionada equipe da UTI.⁽¹⁷⁾

A DMC está se tornando cada vez mais aceita e tem sido realizada em alguns países, contribuindo de forma importante para o número de órgãos disponíveis e proporcionando desfechos pós-transplante aceitáveis.⁽¹⁸⁾ No entanto, a DMC deve ser considerada um complemento e não um substituto para a DME, que, além de apresentar logística mais simples e custos mais baixos, apresenta maior utilização de órgãos transplantados por doador. Outro aspecto importante é que, apesar do grande investimento em DMC, sua taxa está em torno de 5-6 pmp na maioria dos países que utilizam essa forma de doação, sendo que apenas 4 países ultrapassaram 8 pmp (Figura 1).

A justificativa mais importante para a utilização de DMC é o número insuficiente e decrescente de DME para atender à demanda. Em cada país, de acordo com suas particularidades, são definidos o tipo de DMC (controlada, não controlada ou ambas), quais órgãos serão utilizados desses doadores e como barreiras

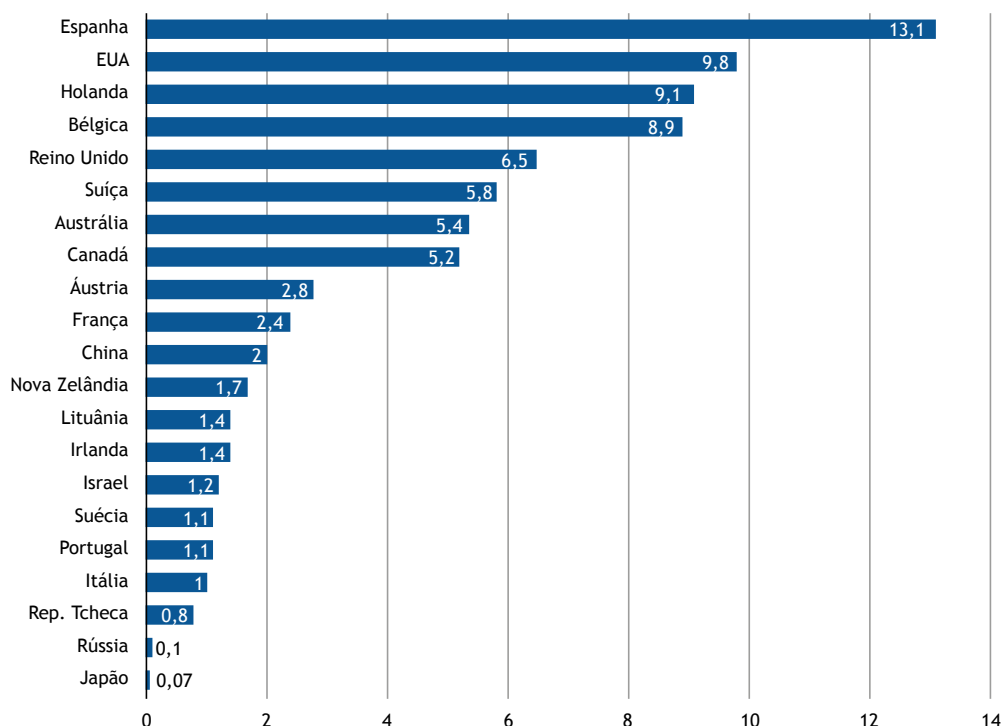


Figura 1. Taxas de doação após morte circulatória em vários países do mundo, medidas por doadores por milhão de pessoas em 2020.

legais, éticas, logísticas, culturais e financeiras serão abordadas.

No Brasil, a DMC não é utilizada para transplante de órgãos, com exceção de um pequeno número de transplantes renais, utilizando parte do sistema de classificação de Maastricht (tipo IV),⁽¹²⁾ ou seja, naqueles casos em que a parada cardíaca irreversível ocorre após a determinação da morte encefálica e a autorização da família antes da retirada dos órgãos, enquanto se aguarda o resultado dos exames laboratoriais ou a chegada das equipes para a retirada dos órgãos.

Ao contrário do que se observa em países desenvolvidos, as taxas de morte encefálica são altas e não estão diminuindo no Brasil. Na década de 1990, estimava-se que haveria aproximadamente 60 mortes encefálicas pmp por ano, e apenas um terço delas (cerca de 20 pmp) foram notificadas como potenciais doadores. Essa taxa de notificação de potenciais doadores, que era de 24,8 pmp em 2000, subiu para 54,7 pmp em 2019, ano anterior à pandemia, que teve um impacto negativo nas taxas de doação e transplante. Em alguns estados brasileiros (Paraná, Santa Catarina e Mato Grosso do Sul) e no Distrito Federal, a taxa anual de notificação de casos de morte encefálica está entre 80 e 100 pmp.⁽¹⁹⁾ Portanto, atualmente estimamos que a taxa de morte encefálica esteja entre 90 e 100 pmp no país, o dobro da observada em países desenvolvidos. Portanto, podemos aumentar em 50% a taxa de notificação de potenciais doadores em morte encefálica no Brasil. Além disso, a taxa de efetividade

foi de 33% em 2019, e nossa meta é chegar a 45%, o que já ocorreu em alguns estados (Santa Catarina, Paraná e Ceará).⁽¹⁹⁾ Com base nesses dados, podemos estimar que atingiremos uma taxa de DME de 40 pmp (90 indivíduos em morte cerebral pmp e uma taxa de efetividade de 45%) em 7 anos.

É necessário melhorar a utilização de órgãos de doadores em morte encefálica. As taxas estimadas de demanda anual de transplantes e de utilização ideal (em %) dos seguintes órgãos são, respectivamente: rim (70 pmp; 85%); fígado (30 pmp; 80%); coração (8 pmp; 40%); e pulmão (8 pmp; 20%).⁽²⁰⁾ Em 2019, a taxa geral de doadores efetivos foi de 18,1 pmp — e a faixa de utilização foi de 30,1-71,0% (rim); 10,8-55,0% (fígado); 1,8-10,0% (coração); e 0,5-3,0% (pulmão).⁽²⁰⁾ Acredita-se que, em 2028, 40 doadores pmp serão suficientes para suprir a necessidade estimada de todos os órgãos, exceto o pulmão, caso as necessidades permaneçam nesses níveis. Portanto, embora a utilização da DMC seja uma estratégia importante e necessária em muitos países, outras medidas menos complexas e mais baratas, como a DME, serão suficientes no Brasil nos próximos anos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

VDG: desenho, redação e revisão do artigo e aprovação do manuscrito final. PMPF e JM: revisão e aprovação do manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016;29(7):749-759. <https://doi.org/10.1111/tri.12776>
2. Reck dos Santos PA, Teixeira PJZ, Neto DMM, Cypel M. Donation after circulatory death and lung transplantation. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210369. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210369>
3. Voronoy YY. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *Siglo Med*. 1937;97:290-297.
4. MOLLARET P, GOULON M. The depressed coma (preliminary memoir) [Article in French]. *Rev Neurol (Paris)*. 1959;101:3-15. PMID: 14423403.
5. WERTHEIMER P, JOUVET M, DESCOTES J. Diagnosis of death of the nervous system in comas with respiratory arrest treated by artificial respiration [Article in French]. *Presse Med*. 1959;67(3):87-8. PMID: 13633814.
6. Machado C. The first organ transplant from a brain-dead donor. *Neurology*. 2005;64(11):1938-1942. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163515.09793.CB>
7. Hoffenberg R, Christian Barnard: his first transplants and their impact on concepts of death [published correction appears in *BMJ* 2002 Feb 23;324(7335):465]. *BMJ*. 2001;323(7327):1478-1480. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7327.1478>
8. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968;205(6):337-340. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140320031009>
9. Machado C, Korein J, Ferrer Y, Portela L, García Mde L, Chinchilla M, et al. The Declaration of Sydney on human death. *J Med Ethics*. 2007;33(12):699-703. <https://doi.org/10.1136/jme.2007.020685>
10. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E. Uncontrolled non-heart beating donation: need, opportunity and challenge. *Med Intensiva*. 2013;37(4):221-223. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2013.01.006>
11. Garcia VD, Barboza AP, Dallagnese G, et al. Importância do Processo Doação - Transplante. In: Garcia CD, Pereira JD, Garcia VD, editors. *Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos*. São Paulo: Segmento Pharma; 2015. p. 61-77.
12. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2893-2894.
13. D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Love RB, Kalayoglu M, et al. Controlled non-heart-beating donors: a potential source of extrarenal organs. *Transplant Proc*. 1995;27(1):707-709.
14. Global Observatory on Donation and Transplantation [homepage on the Internet]. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes; c2016 [cited 2022 Jan 13]. Report Organ Donation and Transplantation Activities 2020. Available from: <http://www.transplant-observatory.org>
15. International Registry on Organ Donation and Transplantation (IRODaT) [homepage on the Internet]. Barcelona: IRODaT; c2022 [cited 2022 Jan 13]. Available from: www.irodat.org
16. Savoye E, Legeai C, Branchereau J, Gay S, Riou B, Gaudez F, et al. Optimal donation of kidney transplants after controlled circulatory death. *Am J Transplant*. 2021;21(7):2424-2436. <https://doi.org/10.1111/ajt.16425>
17. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth*. 2012;108 Suppl 1:i108-i121. <https://doi.org/10.1093/bja/aer357>
18. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2020;33(1):76-88. <https://doi.org/10.1111/tri.13506>
19. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) [homepage on the Internet]. São Paulo: ABTO; c2022 [cited 2022 Jan 13]. Registro Brasileiro de Transplantes. 2019; ano XXV(4). Available from: <https://www.abto.org.br>
20. Pêgo-Fernandes PM, Pestana JOM, Garcia VD. Transplants in Brazil: where are we? *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e832. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e832>



Diagnóstico de diabetes relacionado à fibrose cística: muito precoce ou muito tardio?

Aleksandar Sovtic^{1,2} 

O diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) é a comorbidade mais comum associada à fibrose cística (FC). Em sua forma típica, o DRFC se desenvolve de forma insidiosa como o evento terminal das anormalidades do metabolismo da glicose, que começa com insulinopenia precoce causando intolerância à glicose e finalmente resulta em sintomas clínicos como desnutrição, declínio acentuado da função pulmonar, alterações da microbiota pulmonar e diminuição da qualidade e da expectativa de vida.⁽¹⁾ A presença de glicose na secreção brônquica eleva o risco de infecções respiratórias bacterianas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina e *Pseudomonas aeruginosa* e de exacerbações pulmonares mais frequentes. A estabilização metabólica após o início do tratamento com insulina leva ao ganho de peso e à melhora da função pulmonar.

A etiologia do DRFC é complexa e principalmente relacionada à deficiência de insulina, mas alguns outros processos contribuem para ela, sobretudo a inflamação crônica e a resistência periférica à insulina.⁽²⁾ A prevalência de DRFC, de acordo com os últimos relatórios anuais dos Registros das Sociedades Brasileira e Europeia de FC,^(3,4) é de 4,3% no Brasil e de 22,2% na Europa e vem aumentando com o aumento da idade dos pacientes com FC. Essa prevalência varia em virtude dos diferentes momentos em que o rastreamento é realizado e dos diversos critérios diagnósticos em uso.

Os métodos comuns para o diagnóstico de diabetes mellitus, como a dosagem de glicemia de jejum (GJ), glicemia sem jejum ou hemoglobina glicada (HbA1C), não são suficientemente sensíveis. Os níveis de GJ são normais em metade dos pacientes com DRFC, e os níveis de HbA1C demonstraram baixos valores preditivos.⁽²⁾ No entanto, GJ ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ou glicemia sem jejum ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) e HbA1C $\geq 6,5\%$ são critérios diagnósticos para DRFC.⁽⁵⁾ O amplamente utilizado teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 2 h com 75 g de glicose foi reconhecido pela *American Diabetes Association* como procedimento padrão de atendimento, sendo sua realização recomendada anualmente em pacientes com FC ≥ 10 anos de idade.^(2,5) Os resultados permitem distinguir entre tolerância normal à glicose ($< 7,8$ mmol/L), tolerância diminuída à glicose (7,8–11,1 mmol/L) e DRFC ($> 11,1$ mmol/L).⁽⁶⁾ Na última década, tornou-se evidente que o TOTG subestima as anormalidades precoces da tolerância à glicose e mostra praticamente uma baixa capacidade diagnóstica para DRFC em comparação com outros métodos diagnósticos disponíveis.⁽⁷⁾ Além disso, o teste em si é inconveniente para os pacientes, levando à baixa

adesão ao rastreamento anual. Curiosamente, os dados atualmente disponíveis não conseguiram confirmar os efeitos benéficos da terapia com moduladores de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, regulador de condutância transmembrana da fibrose cística) — lumacaftor/ivacaftor — no metabolismo da glicose e na secreção de insulina ao longo de 1 ano de acompanhamento.⁽⁸⁾ Portanto, é de grande importância identificar um método alternativo de rastreamento que seja prático, sensível e específico para diagnosticar as anormalidades glicêmicas sutis que caracterizam o estágio inicial do DRFC. Ele deve se correlacionar de forma independente com as melhoras da função pulmonar após o início da insulinoterapia, mesmo que haja o uso de terapia com moduladores de CFTR.

O *continuous glucose monitoring* (CGM, monitoramento contínuo da glicose) é um método utilizado principalmente para controlar a eficiência da terapia com bomba de insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Encontra-se validado para uso em crianças, adolescentes e adultos com FC como uma ferramenta valiosa para detecção precoce de anormalidades da tolerância à glicose. Colocado subcutaneamente, mede as concentrações de glicose no líquido intersticial a cada três a cinco minutos ao longo do tempo, na maioria das vezes de três a sete dias. O CGM permite medições precisas dos picos e vales das concentrações de glicose e da porcentagem de tempo em que os níveis de glicose permanecem acima dos pontos de corte pré-definidos.⁽⁹⁾ Os níveis de CGM máximos apresentam correlação direta com o declínio da função pulmonar ao longo do tempo.^(10,11)

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Zorron et al.⁽¹²⁾ relataram os resultados de um estudo longitudinal prospectivo que avaliou a eficácia do CGM em prever o aparecimento de DRFC em 43 crianças e adolescentes. No início do estudo, a classificação do CGM dos participantes do estudo foi baseada nos valores de corte do TOTG, analisando-se os dados coletados de 36 h até três dias. Após uma média de 3 anos de acompanhamento, o TOTG foi repetido, e 3 dos participantes haviam desenvolvido DRFC ao longo do tempo. Curiosamente, foram observados menores escores z de IMC no início do estudo e no acompanhamento nos participantes que apresentaram níveis de glicose > 140 mg/dL no CGM. Esse importante achado confirma a utilidade do CGM na identificação de anormalidades do metabolismo da glicose não detectadas pelo TOTG. Por fim, Zorron et al.⁽¹²⁾ mostraram que nenhuma das principais variáveis obtidas a partir do CGM, como padrão pico/vale, ASC e porcentagem de tempo acima dos valores de corte, foi

1. Department of Pulmonology, Mother and Child Health Institute of Serbia, Belgrade, Serbia.
2. School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.

conclusiva para o diagnóstico de DRFC, não mostrando associações com o desenvolvimento de DRFC.

Em conclusão, uma melhor compreensão da etiologia e dos efeitos deletérios do desenvolvimento insidioso do DRFC deve levar ao uso mais frequente de ferramentas confiáveis, práticas e simples, como o CGM, capazes

de detectar anormalidades metabólicas que antecedem os sintomas de DRFC. Os efeitos benéficos do início oportuno da terapia de reposição de insulina no desfecho global devem levar a modificações imediatas das recomendações oficiais dos critérios diagnósticos para DRFC.

REFERÊNCIAS

1. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):815-821. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005>
2. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S3-S9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.016>
3. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. São Paulo: GBEFC [cited 2022 Feb 1]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2019. Available from: <http://www.gbefc.org.br/ingles/site/pagina.php?idpai=128&id=15>
4. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Data Report 2019, 2021. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
5. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697-2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>
6. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:64-74. <https://doi.org/10.1111/pedi.12732>
7. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, Ginoux T, Kassai-Koupai B, Mazur S, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard?. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(1):27-35. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0184>
8. Colombo C, Foppiani A, Bisogno A, Gambazza S, Daccò V, Nazzari E, et al. Lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: effects on glucose metabolism and insulin secretion. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(10):2213-2218. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01525-4>
9. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(5):700-703. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.009>
10. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros.* 2018;17(6):783-790. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.008>
11. Gojsina B, Minic P, Todorovic S, Soldatovic I, Sovtic A. Continuous Glucose Monitoring as a Valuable Tool in the Early Detection of Diabetes Related to Cystic Fibrosis. *Front Pediatr.* 2021;9:659728. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.659728>
12. Zorron M, Marson FAL, Morcillo AM, Gonçalves AC, El Beck MS, Ribeiro JD, et al. Can continuous glucose monitoring predict cystic fibrosis-related diabetes and worse clinical outcome?. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210307.



Sinal do crescente aéreo

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 40 anos, com relato de tosse, febre e emagrecimento há 3 meses, evoluindo com episódio de hemoptise. A TC de tórax evidenciou nódulo intracavitário, que se impregnava fortemente pelo meio de contraste, com o sinal do crescente aéreo (SCA; Figura 1).

O SCA corresponde a uma coleção de ar em forma de menisco ou meia-lua, localizada na periferia de um nódulo ou massa intracavitária, separando o nódulo ou a massa da parede da cavidade. A identificação de nódulo no interior de uma cavidade pulmonar tem importantes implicações diagnósticas e terapêuticas. A causa mais comum do SCA é a bola fúngica, ou aspergiloma, secundária à colonização de cavidades pulmonares preexistentes por *Aspergillus* spp. Contudo, o SCA tem sido relatado em associação com uma variedade de doenças pulmonares, como as neoplasias, especialmente o carcinoma brônquico, a aspergilose angioinvasiva em fase de recuperação, o aneurisma de Rasmussen e os coágulos intracavitários. Causas mais raras incluem corpos estranhos, pus espessado, material caseoso desidratado, teratoma e hidatidose.^(1,2)

Algumas características na TC podem ser úteis no diagnóstico diferencial das lesões que se apresentam com o SCA. O aspecto de imagem que merece maior atenção

é a demonstração da mobilidade do nódulo dentro da cavidade, quando o paciente é submetido a mudanças de posição, especialmente de decúbito dorsal para ventral. A demonstração de que a massa central está solta ou presa à parede da cavidade é extremamente importante porque, diferentemente da bola fúngica e dos coágulos, o tumor crescendo no interior da cavidade e o aneurisma de Rasmussen estão fixos à parede da cavidade, não mostrando mobilidade com as mudanças de decúbito. A intensa impregnação do nódulo pelo contraste observado no aneurisma de Rasmussen ajuda na diferenciação com o aspergiloma, onde isso não acontece.^(1,2)

O diagnóstico final do nosso paciente foi aneurisma de Rasmussen em paciente com tuberculose em atividade. Nos aneurismas de Rasmussen, que são pseudoaneurismas de artérias pulmonares secundários à tuberculose pulmonar, tanto como no aspergiloma, a hemoptise é um sinal frequente como manifestação inicial e pode ser fatal quando maciça. Em conclusão, embora o aspergiloma seja a causa mais comum de nódulo intracavitário, o diagnóstico diferencial deve ser cuidadosamente feito com outras afecções, especialmente tumores intracavitários e aneurisma de Rasmussen. O diagnóstico preciso é crucial e pode ter implicações no gerenciamento e prognóstico de doenças.

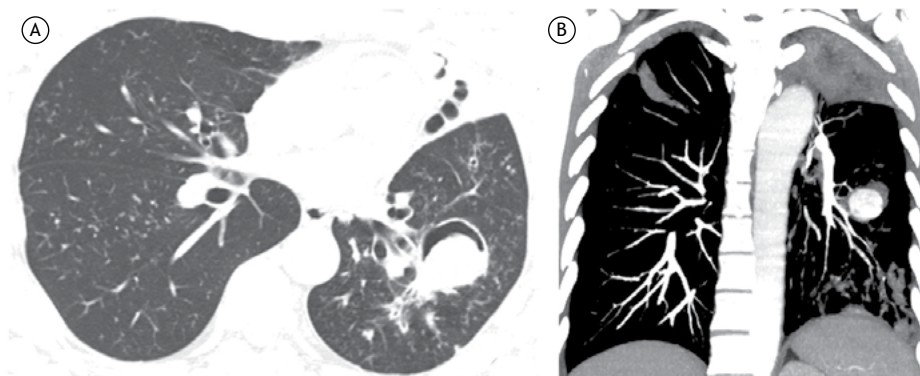


Figura 1. Em A, corte axial de TC em janela de pulmão mostrando nódulo dentro de uma cavidade, com ar interposto entre o nódulo e a parede da cavidade (sinal do crescente aéreo), localizado no lobo inferior esquerdo. Mudanças de decúbito (não mostradas) não evidenciaram mobilidade do nódulo. Em B, reconstrução coronal mostrando intensa impregnação do nódulo intracavitário após injeção de meio de contraste. Notar também pequenos nódulos em ambos os pulmões e consolidação heterogênea na língua, compatíveis com tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Intracavitary nodule. J Bras Pneumol. 2016;42(5):309. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000223>
2. Sevilha JB, Rodrigues RS, Barreto MM, Zanetti G, Hochhegger B, Marchiori E. Infectious and Non-Infectious Diseases Causing the Air Crescent Sign: A State-of-the-Art Review. Lung. 2018;196(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0069-3>

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

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



Como redigir um curriculum vitae – conselhos para jovens pesquisadores

Juliana Carvalho Ferreira^{1,2}

CENÁRIO PRÁTICO

Uma residente em pneumologia no Brasil está planejando se candidatar a uma posição como aluna em um prestigiado programa de doutorado em outro estado. Ela consultou o site do programa e ficou sabendo que, para se candidatar, além de outras documentações, precisava de uma versão completa e atualizada de seu curriculum vitae (CV) na Plataforma Lattes. Ela percebe que seu CV é um dos documentos mais importantes no processo de candidatura, uma vez que seu conteúdo pode ser comparado com o de outros candidatos ao doutorado. Portanto, ela busca ajuda para garantir que seu currículo na Plataforma Lattes não apenas esteja atualizado, mas que a ajude a se destacar como uma boa candidata ao programa de pós-graduação.

O QUE É A PLATAFORMA LATTES

A Plataforma Lattes é uma plataforma eletrônica de âmbito nacional de currículos acadêmicos adotada pela maioria das agências de fomento, instituições acadêmicas e institutos de pesquisa no Brasil. Foi lançada em 1999 pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e está integrada a bancos de dados de outras instituições, como SciELO, Scopus e CrossRef, além de bancos de dados universitários, dando ao usuário da plataforma a possibilidade de acessar informações do CV do pesquisador, incluindo suas conexões com instituições acadêmicas e financiamentos prévios.⁽¹⁾

Como o sistema da Plataforma Lattes é adotado quase que universalmente pelas instituições acadêmicas no Brasil e proporciona padronização do processo de inclusão

de itens no CV acadêmico, qualquer pessoa que acesse a plataforma pode consultar o CV de um pesquisador e utilizá-lo para avaliar e comparar pesquisadores, alunos e instituições.

POR QUE O CV É TÃO IMPORTANTE NA MEDICINA ACADÊMICA?

Um CV é um portfólio profissional da carreira acadêmica de um pesquisador. Em muitas situações, é a primeira impressão que um futuro supervisor acadêmico, empregador ou agência de financiamento terá do pesquisador. Ele conta a história profissional do pesquisador e, mesmo em uma primeira olhada, deve apresentar informações de forma que destaque os pontos fortes e a expertise que mostrem que o candidato tem o perfil perfeito para a função a que está se candidatando.

Uma das partes mais importantes de um CV é a declaração pessoal (*personal statement*) – descrita como o “Resumo” na plataforma – com tamanho de um a três parágrafos, no qual o pesquisador resume sua história acadêmica, cargo atual, realizações e interesses. Em alguns casos, a declaração pessoal é mais longa e é utilizada para se candidatar a prêmios ou financiamentos.⁽²⁾ A Plataforma Lattes apresenta a declaração pessoal como o primeiro e o mais visível item do CV. A plataforma gera um texto padronizado automaticamente, extraindo informações de outros itens padronizados, como educação/treinamento e cargos atuais. No entanto, os pesquisadores podem (e devem) editar esta seção periodicamente, certificando-se de que o texto esteja bem escrito e que conte sua história

Tabela 1. Elementos a incluir no curriculum vitae: o modelo da Plataforma Lattes.

Item	O que incluir
Dados pessoais	Nome, endereço profissional
Resumo (<i>Personal statement</i>) ^a	Um a três parágrafos resumindo a história acadêmica/profissional, cargo atual, realizações e interesses
Educação (mais recente primeiro)	Graduação, especialização, residência e pós-graduação para clínicos
Atuação profissional (mais recentes primeiro)	Pode ser uma bolsa de iniciação científica para jovens pesquisadores
Projetos de pesquisa e financiamento	Projetos atuais e concluídos, incluindo detalhes de financiamento
Prêmios (mais recentes primeiro)	Pode incluir prêmios na graduação
Publicações	Manuscritos revisados por pares, capítulos de livros e resumos de conferências
Experiência de ensino	Pode incluir ensino informal, como para estagiários, especializando e internos
Participação em conferências	Conferências nacionais e internacionais

^aPara alguns prêmios e financiamentos específicos, a declaração pessoal pode ser mais longa e mais focada para a posição desejada.⁽²⁾

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

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

profissional de forma que transmita o que os torna aptos para o cargo para o qual estão se candidatando.

QUAIS SÃO OS ELEMENTOS A SER INCLUÍDOS NO CV?

Mesmo jovens pesquisadores, com pouca ou nenhuma experiência anterior em pesquisa, podem e devem ter um CV impressionante e compatível com o cargo para o qual estão se candidatando. Um pesquisador experiente, solicitando um grande financiamento, destacará suas publicações, atividades de ensino e sucessos anteriores com financiamentos acadêmicos. Jovens pesquisadores como a residente do cenário prático devem destacar sua formação, incluindo as instituições onde se formaram; sua motivação para aprender, como participação em congressos acadêmicos e médicos; serviços comunitários, como voluntariado em projetos acadêmicos; e habilidades técnicas, como a capacidade de se comunicar em línguas estrangeiras. A Tabela 1 mostra a estrutura

básica de um CV acadêmico na Plataforma Lattes. Existem outros modelos, é claro, mas a estrutura geral é mais ou menos a mesma.

DICAS PARA ESCREVER UM ÓTIMO CV

1. Certifique-se de que as informações mais importantes venham primeiro (geralmente na declaração pessoal) e sejam bem escritas, breves e fáceis de ler.
2. Certifique-se de incluir todos os itens importantes na ordem exigida pela instituição.
3. Se você não estiver usando uma plataforma padronizada como a Plataforma Lattes, formate seu CV de forma consistente no uso de fontes, quebras de linha, marcadores e outros detalhes.
4. Revise seu CV para corrigir erros ortográficos e gramaticais.
5. Seja honesto e consistente. Mentir no seu CV gera uma má reputação.

REFERÊNCIAS

1. Jericho BG, Ilgen JS, Gottlieb-Smith R, Simpson D, Sullivan GM. How to Write Your Curriculum Vitae. J Grad Med Educ. 2019;11(3):333-334. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-19-00221.1>
2. Tay A. Sell yourself and your science in a compelling personal statement. Nature. 2021;593(7857):153-155. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01101-z>



Função pulmonar: o que constitui (a) normalidade?

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

CONTEXTO

Definir se resultados de testes de função pulmonar (TFP) estão fora da faixa esperada tem implicações diagnósticas óbvias. Muitos médicos consideram que qualquer valor fora de $\pm 20\%$ do previsto ou uma $VEF_1/CVF < 0,7$ indica anormalidade. As diretrizes atuais apoiam fortemente o uso dos “limites” estatísticos “de normalidade” para classificar os resultados dos testes como baixos — menor que o limite inferior de normalidade (LIN) — ou elevados — maior que o limite superior de normalidade (LSN).⁽¹⁾ Isso realmente importa? Em caso afirmativo, podemos utilizar com segurança os critérios LIN/LSN gerais em populações clínicas?

PANORAMA

A Tabela 1A mostra que o percentil 5 para VEF_1 e CVF é sistematicamente maior que 80% do previsto em homens e mulheres mais jovens ($LIN > 0,7$ para VEF_1/CVF), e o oposto é observado em idosos. Por outro lado, o LIN para volumes pulmonares “estáticos” e DL_{CO} é tipicamente menor que 80%, independentemente da idade e do sexo. A Tabela 1B mostra os resultados

espirométricos de uma jovem não fumante com sobrepeso que relatou episódios recorrentes de dispneia: $0,7 < VEF_1/CVF < LIN$ sugeriu defeito ventilatório obstrutivo. A Tabela 1C mostra os resultados espirométricos de uma idosa ex-fumante que relatou dispneia crônica e tosse produtiva. Seus sintomas, a presença de espessamento de parede brônquica na TC de tórax e relação $VEF_1/CVF < 0,7$, apesar de essa última estar acima do LIN, foram considerados consistentes com obstrução. Ambas as pacientes relataram melhora acentuada com o uso de formoterol/budesonida inalatórios.

Nossa incerteza sobre o que constitui VEF_1 , CVF e VEF_1/CVF normais aumenta com o envelhecimento, ou seja, o LIN está longe dos valores previstos em idosos (Tabela 1A). Assim, valores $< 80\%$ do previsto podem estar bem dentro da faixa esperada nos idosos, mas anormais nos jovens. A adesão rígida ao limiar de 80% ou 120% do previsto é ainda mais problemática para os volumes pulmonares, aumentando acentuadamente a taxa de falso-positivos (Tabela 1A). Isso não implica que os limites estatísticos de normalidade sejam imunes a erros. O melhor exemplo é o limiar do LIN para VEF_1/CVF : até um terço dos idosos em risco de DPOC com $LIN < VEF_1/CVF$

Tabela 1. O painel 1A mostra a comparação do percentil 5 (P5) do limite inferior de normalidade (LIN), expresso em valores absolutos e percentual do previsto (prev.), para vários parâmetros de função pulmonar em quatro indivíduos brancos de diferentes sexos e idades. Observe o potencial viés (colunas vermelhas) introduzido se um limiar fixo em percentual do prev. (por exemplo, 80% prev.) for utilizado. No entanto, enquanto o critério do P5 pode identificar adequadamente o estado da doença em uma mulher jovem apesar da $VEF_1/CVF > 0,7$ (Painel 1B), ele não conseguiu diagnosticar obstrução em uma idosa sintomática que apresentou um valor abaixo do limiar fixo de 0,7 (Painel 1C). Veja o texto para mais detalhes. CRF: capacidade residual funcional.

A	Homem jovem 20 anos/175 cm			Mulher jovem 20 anos/165 cm			Idoso 70 anos/175 cm			Idosa 70 anos/165 cm		
	P5	Prev.	% prev.	P5	Prev.	% prev.	P5	Prev.	% prev.	P5	Prev.	% prev.
CVF	4,27	5,27	81,0	3,14	3,92	80,1	3,03	4,09	74,0	2,15	2,54	73,1
VEF ₁	3,64	4,49	81,0	2,76	3,44	80,2	2,24	3,10	72,2	1,66	2,28	72,8
VEF ₁ /CVF	0,74	0,85	87,0	0,76	0,88	86,3	0,62	0,76	81,2	0,64	0,78	82,0
CPT	5,13	6,47	79,3	4,05	5,03	80,5	5,45	6,89	79,1	4,08	5,15	79,2
CRF	2,14	3,12	68,6	1,79	2,54	70,4	2,56	3,68	69,6	2,05	2,89	70,9
VR	0,57	1,37	41,6	0,48	1,09	44,0	1,45	2,43	59,6	1,21	2,01	60,2
DL _{co}	25,1	31,7	79,1	17,7	22,4	79,0	18,4	25,1	73,3	14,6	19,4	75,2

B ♀, 17 anos 149 cm	Medido(a)		% prev.	LIN	Escore Z
CVF, L	2,13	69,8	2,45	-2,545	
VEF ₁ , L	1,63	59,4	2,21	-3,364	
VEF ₁ /CVF	0,76	84,7	0,79	-1,916	

C ♀, 85 anos 167 cm	Medido (a)		% prev.	LIN	Escore Z
CVF, L	1,66	64,8	1,76	-1,849	
VEF ₁ , L	1,11	57,8	1,31	-2,184	
VEF ₁ /CVF	0,67	87,6	0,61	-1,046	

1. Pulmonary Function Laboratory and Respiratory Investigation Unit, Division of Respirology, 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.

< 0,7 apresentaram uma variedade de anormalidades em repouso e durante o exercício consistentes com DPOC.⁽²⁾ De fato, variações mínimas no valor de corte para definir o limiar de normalidade para VEF_1/CVF têm um impacto acentuado no percentual de todos os casos em toda a população que pode ser atribuído à exposição (tabagismo). Isso é particularmente verdadeiro em idosos, pois, conforme mencionado, a variabilidade é maior; assim, uma fração considerável de pacientes com DPOC apresentará VEF_1/CVF “preservada”, ou seja, acima do percentil 5 (Tabela 1C).⁽³⁾ Em muitas circunstâncias, valores dentro da “zona cinza” (por exemplo, entre 80% do previsto e LIN; 120% do previsto e LSN; ou $LIN < VEF_1/CVF < 0,7$) devem ser

interpretados individualmente à luz da probabilidade pré-teste de anormalidade.⁽⁴⁾

MENSAGEM CLÍNICA

O uso de limiares fixos (como 80% ou 120% do previsto) para classificar resultados de TFP como anormais pode levar a erros substanciais, geralmente resultando em “subestimação” de doença nos jovens e “superestimação” de doença nos idosos. O LIN estatístico, no entanto, está longe de ser uma panaceia: a interpretação dos TFP será sempre um N = 1 estudo, exigindo correlação clínica cuidadosa para julgar a normalidade dos valores próximos do limiar proposto.⁽⁵⁾

REFERÊNCIAS

1. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2021;2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
2. Neder JA, Milne KM, Berton DC, de-Torres JP, Jensen D, Tan WC, et al. Exercise Tolerance according to the Definition of Airflow Obstruction in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):760-762. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0298LE>
3. Burney P, Minelli C. Using reference values to define disease based on the lower limit of normal biased the population attributable fraction, but not the population excess risk: the example of chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:76-78. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.10.020>
4. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. The Lung Function Laboratory to Assist Clinical Decision-making in Pulmonology: Evolving Challenges to an Old Issue. *Chest*. 2020;158(4):1629-1643. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.064>
5. Neder JA. Functional respiratory assessment: some key misconceptions and their clinical implications. *Thorax*. 2021;76(7):644-646. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215287>



O monitoramento contínuo da glicose pode prever diabetes relacionado à fibrose cística e pior desfecho clínico?

Mariana Zorron¹, Fernando Augusto Lima Marson², André Moreno Morcillo¹,
Aline Cristina Gonçalves¹, Mayra de Souza El Beck¹, José Dirceu Ribeiro¹,
Antonio Fernando Ribeiro¹

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista (SP) Brasil.

Recebido: 30 julho 2021.

Aprovado: 11 janeiro 2022.

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Verificar se leituras de *continuous glucose monitoring* (CGM, monitoramento contínuo da glicose) anormais (hipoglicemia/hiperglicemia) podem prever o aparecimento de diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) e/ou comprometimento clínico (declínio do IMC e/ou do VEF₁) em pacientes pediátricos com fibrose cística (FC). **Métodos:** Estudo de coorte longitudinal prospectivo envolvendo pacientes com FC sem diabetes no início do estudo. O tempo médio de acompanhamento foi de 3,1 anos. Os pacientes foram submetidos a CGM de três dias, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e medida de VEF₁ e IMC no início do estudo. TOTG, VEF₁ e IMC foram reavaliados ao final do acompanhamento. **Resultados:** Trinta e nove pacientes com FC (10-19 anos de idade) apresentaram leituras de CGM válidas no início do estudo, e 34 completaram o acompanhamento (média = 3,1 ± 0,5 anos). Nenhuma das variáveis estudadas previu evolução para DRFC ou apresentou associação com eventos hipoglicêmicos. O CGM conseguiu detectar anormalidades glicêmicas não reveladas pelo TOTG. Pacientes com níveis de glicose ≥ 140 mg/dL no CGM, comparados àqueles com níveis menores, apresentaram valores de IMC e escores z de IMC menores no início do estudo — 17,30 ± 3,91 kg/m² vs. 19,42 ± 2,07 kg/m²; p = 0,043; e -1,55 ± 1,68 vs. -0,17 ± 0,88; p = 0,02, respectivamente — e no final do acompanhamento — 17,88 ± 3,63 kg/m² vs. 19,95 ± 2,56 kg/m²; p = 0,039; e -1,65 ± 1,55 vs. -0,42 ± 1,08; p = 0,039. Na comparação dos pacientes com e sem DRFC, os primeiros apresentaram pior VEF₁ (em % do previsto) — 22,67 ± 5,03 vs. 59,58 ± 28,92; p = 0,041 — e maior declínio do VEF₁ (-36,00 ± 23,52 vs. -8,13 ± 17,18; p = 0,041) no final do acompanhamento. **Conclusões:** O CGM foi capaz de identificar anormalidades glicêmicas não detectadas pelo TOTG que se relacionaram com reduções precoces do IMC. O CGM foi ineficaz na previsão do aparecimento de diabetes nesta população com FC. Diferentes critérios diagnósticos para diabetes podem ser necessários para indivíduos com FC.

Descritores: Fibrose cística; Intolerância à glicose; Teste de tolerância a glicose; Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) é a comorbidade mais comum na fibrose cística (FC). Teoriza-se que a fisiopatologia do DRFC envolva insuficiência de insulina, mas, diferentemente do diabetes mellitus tipo 1, o dano às células β na FC não é causado por autoimunidade e está associado a algum grau de resistência à insulina causada por inflamação e medicamentos.⁽¹⁾

O DRFC correlaciona-se com declínio progressivo da função pulmonar e do estado nutricional e, portanto, menor sobrevida.^(2,3) Segundo recomendações de uma publicação com diretrizes de consenso,⁽⁴⁾ o padrão ouro para o rastreamento do DRFC é o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O TOTG é um exame oneroso, pois as amostras são coletadas durante um longo período, é necessário jejum antes do teste, e a baixa tolerabilidade

gastrointestinal impõe desafios à adesão.⁽⁵⁾ Os TOTGs podem induzir episódios hipoglicêmicos após a carga de glicose.⁽⁶⁻⁸⁾ O *continuous glucose monitoring* (CGM, monitoramento contínuo da glicose) pode ser um método sensível para detectar hipoglicemia/hiperglicemia espontânea em pacientes com FC, tendo sido validado para uso em crianças e adolescentes com FC.^(9,10)

A hipoglicemia na FC pode estar associada a um atraso na primeira fase de secreção de insulina combinado com uma resposta diminuída de glucagon, doença hepática, desnutrição, distúrbios gastrointestinais e outras disfunções incretínicas. O DRFC e a hipoglicemia na FC compartilham uma base fisiopatológica semelhante.⁽¹¹⁾ Para o CGM, os valores de corte para hipoglicemia são classificados em dois níveis aplicáveis ao diabetes tipo 1 e tipo 2 (em mg/dL): < 70 (nível 1) e < 54 (nível 2).⁽¹²⁾

Endereço para correspondência:

Mariana Zorron. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, São Paulo, Brasil.
Tel.: 55 19 3521-7193. Fax: 55 19 3521-7322. E-mail: marianazorron@hc.unicamp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Embora exista o risco de complicações microvasculares, o principal objetivo do manejo do DRFC é controlar o crescimento bacteriano pulmonar, evitar o declínio da função pulmonar e do estado nutricional e garantir o controle glicêmico.⁽¹³⁾

O presente estudo teve como objetivo verificar se leituras de CGM anormais (hipoglicemia/hiperglicemia), em comparação com o padrão ouro TOTG, poderiam prever o aparecimento de DRFC e/ou comprometimento clínico (declínio do IMC e/ou do VEF₁ em porcentagem do previsto) em pacientes pediátricos com FC.

MÉTODOS

Pacientes e desenho do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo unicêntrico entre agosto de 2014 e janeiro de 2019. Todos os pacientes — de 10,0 a 19,9 anos de idade e com duas variantes patogênicas no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) e/ou com dois resultados de teste de cloreto no suor ≥ 60 mEq/L — atendidos no ambulatório do centro de referência em FC foram convidados a participar (N = 63).

O teste do suor foi realizado por meio da análise iônica quantitativa do suor (iontoforese) após estimulação da pele com pilocarpina.⁽¹⁴⁾ O teste genético foi realizado por meio de sequenciamento genético; o genótipo foi classificado como homozigoto ou heterozigoto para a variante p.Phe508del e por sua gravidade com base nas classes de mutação do CFTR.

Coleta de dados, análise de dados e medidas de desfecho

Os pacientes com FC foram acompanhados durante suas consultas clínicas de rotina trimestrais. Dois momentos foram avaliados neste estudo: T0 (início do estudo), momento em que os participantes foram submetidos ao CGM e ao TOTG, e T1 (final do período de acompanhamento), momento da consulta de rotina mais próxima dos primeiros casos recém-diagnosticados de DRFC pelo TOTG na coorte. Para aqueles que não desenvolveram DRFC, o T1 foi determinado como a última consulta antes do término do estudo.

Nenhum(a) participante apresentava exacerbações pulmonares, fazia uso de corticoterapia sistêmica ou estava grávida no momento da coleta de dados. Indivíduos com calibração inadequada de CGM, leituras de CGM realizadas em < 36 h, que não completaram o TOTG ou que foram diagnosticados com diabetes com base nos critérios da *American Diabetes Association*⁽¹⁵⁾ foram excluídos. Nenhum paciente recebeu nutrição enteral ou terapia com moduladores de CFTR ou foi submetido a transplante pulmonar durante o período de acompanhamento.

Todos os participantes do estudo usaram o sistema CGM Gold® (Medtronic MiniMed, Fridley, MN, EUA) por no mínimo 36 h e até 3 dias no início do período de acompanhamento. O número de picos (≥ 140 mg/dL e ≥ 200 mg/dL) e vales (< 54 mg/dL) foi ajustado para a duração do CGM. Os dados do CGM

foram fornecidos pelo programa MiniMed Solutions, versão 1.7a (Medtronic Minimed). Foram avaliados o número de picos ≥ 140 mg/dL e ≥ 200 mg/dL (total e por dia); o número de vales < 54 mg/dL (total e por dia); a porcentagem de tempo em que os valores de glicose intersticial permaneceram < 54 mg/dL, ≥ 140 mg/dL e ≥ 200 mg/dL; a ASC para valores de glicose intersticial < 54 mg/dL, ≥ 140 mg/dL e ≥ 200 mg/dL; e a associação de picos (mg/dL) ≥ 200 mg/dL com valores < 54 mg/dL.

Os pacientes eram continuamente orientados sobre os sinais clínicos de hipoglicemia (fraqueza, tremores, fome, irritabilidade e outros) durante as consultas. Para o estudo, eles foram orientados outra vez quando o dispositivo de CGM foi colocado. Após a retirada do dispositivo, eles responderam a um questionário sobre complicações durante o uso do dispositivo de CGM, no qual foram questionados ativamente sobre hipoglicemia (valores < 70 mg/dL detectados por meio de medidas de glicemia capilar e/ou sinais clínicos de hipoglicemia).

A classificação do CGM foi baseada nos valores de corte do TOTG para *normal glucose tolerance* (NGT; tolerância normal à glicose; glicose intersticial < 140 mg/dL), *impaired glucose tolerance* (IGT, intolerância à glicose; glicose intersticial entre 140 e 199 mg/dL) e DRFC (glicose intersticial ≥ 200 mg/dL pelo menos duas vezes). Além disso, duas análises de subgrupo foram realizadas analisando anormalidades glicêmicas (DRFC + IGT) vs. NGT tanto para o CGM quanto para os TOTGs.

O TOTG foi solicitado anualmente conforme as recomendações de diretrizes⁽⁴⁾; no entanto, acompanhamos as variáveis do estudo apenas nos dois momentos estudados (T0 e T1), pois a adesão foi inadequada durante o acompanhamento. Com base nos resultados do TOTG, realizado de acordo com o protocolo da OMS⁽¹⁶⁾ e utilizando o método enzimático colorimétrico, classificamos os participantes de acordo com os critérios da *American Diabetes Association*⁽¹⁵⁾—NGT: glicemia de jejum < 126 mg/dL ou glicemia < 140 mg/dL aos 120 min; IGT: glicemia de jejum < 126 mg/dL ou glicemia de 140-199 mg/dL aos 120 min; e diabetes: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia ≥ 200 mg/dL aos 120 min (pelo menos duas vezes).

A espirometria foi realizada em conformidade com as normas da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*.⁽¹⁷⁾ O VEF₁ em porcentagem do previsto foi avaliado em T0 e T1.⁽¹⁸⁾

Dois endocrinologistas pediátricos avaliaram o peso, altura, IMC e estadiamento puberal dos participantes em T0 e T1. O IMC foi apresentado em valores absolutos e escores z com base nos padrões de crescimento infantil da OMS de 2006.⁽¹⁹⁾ O estadiamento puberal foi avaliado utilizando os critérios de Marshall & Tanner.^(20,21)

A função pancreática exócrina (insuficiência pancreática [IP] exócrina < 200 µg/g) foi avaliada com base nos níveis de elastase fecal 1 em T0 utilizando o

teste da elastase pancreática fecal 1 (ScheBo, Giessen, Alemanha).⁽²²⁾

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Protocolo n. 3.328.215). Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Os menores de idade também assinaram um termo de assentimento.

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando p bicaudal $< 0,05$. As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas, e as variáveis quantitativas foram expressas em medianas e valores mínimos e máximos. Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar dois e três ou mais grupos independentes, respectivamente. Um teste não paramétrico de comparação múltipla foi utilizado para identificar diferenças entre grupos.

As associações com as variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste de Fisher-Freeman-Halton, conforme apropriado. Para as avaliações pareadas, utilizou-se o teste de McNemar-Bowker e o teste de Wilcoxon.

Foi realizada análise de regressão logística univariada para identificar preditores de DRFC. Os preditores com $p < 0,2$ na análise univariada foram incluídos na análise multivariada por modelos de equações de estimação generalizadas.

RESULTADOS

Dos 63 pacientes recrutados, 13 se recusaram a participar, 1 teve várias exacerbações pulmonares, 2 forneceram leituras de CGM por < 36 h, e 8 foram diagnosticados com DRFC. Portanto, 39 pacientes não diabéticos com FC foram submetidos a um CGM cegado de 3 dias e foram acompanhados por um período médio de $3,1 \pm 0,5$ anos. Desses, 34 participantes completaram o acompanhamento do estudo (Figura 1). Em T0, não conseguimos saber quem se tornaria diabético, tínhamos apenas a classificação de indivíduo com IGT ou NGT de acordo com os resultados do TOTG. Além disso, todos os pacientes da coorte tinham função pulmonar e estado nutricional comparáveis em T0. Três pacientes foram classificados como tendo DRFC pelo TOTG em T1.

Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1. Durante o período de acompanhamento, os pacientes com IP não apresentaram alterações nos parâmetros clínicos, balanço de gordura fecal e esteatócrito. Pacientes com valores de glicemia intersticial < 140 mg/dL ($n = 8$) no CGM não desenvolveram DRFC durante o período de acompanhamento, e apenas 1 apresentou um único episódio de hipoglicemia assintomática. Todos os pacientes classificados como

tendo DRFC com base no CGM apresentaram episódios hipoglicêmicos assintomáticos. Nenhum dos pacientes que evoluíram para DRFC apresentou picos ≥ 200 mg/dL durante o CGM. A relação entre os TOTGs (em T0 e T1) e o CGM é apresentada na Figura 2.

O padrão pico/vale (total e por dia), a ASC e a porcentagem de tempo em que os valores (em mg/dL) foram ≥ 140 , ≥ 200 e < 54 no CGM não mostraram associações com a classificação do TOTG nem em T0 nem em T1. As variáveis individuais do CGM estão descritas na Tabela S1.

Onze pacientes (32%) — 7 eram do sexo masculino, 7 eram homozigotos para a variante p.Phe508del do *CFTR*, e 7 apresentavam IP — tiveram níveis de glicose < 54 mg/dL durante o CGM. Não houve associações do IMC, VEF₁, resultados do TOTG, sexo, genótipo p.Phe508del e ID com a hipoglicemia no CGM (em T0). Nenhum dos pacientes que apresentaram hipoglicemia necessitou de intervenção para recuperação. Nenhuma das variáveis clínicas ou laboratoriais analisadas apresentou associação com episódios hipoglicêmicos ou conseguiu prever o aparecimento de DRFC (dados não apresentados).

Uma análise secundária foi realizada agrupando episódios hipoglicêmicos e hiperglicêmicos (≥ 200 mg/dL) para verificar se essa conjunção poderia apresentar relação com o desfecho DRFC; nenhuma associação significativa foi encontrada ($p = 0,664$).

Os pacientes que desenvolveram DRFC, comparados aos que não desenvolveram a doença, apresentaram pior VEF₁ (em % do previsto) — $22,67 \pm 5,03$ vs. $59,58 \pm 28,92$; $p = 0,041$ em T1 (Tabela 2).

Os escores z de IMC e os valores brutos de IMC são mostrados de acordo com os resultados do TOTG (em T1) e do CGM (em T0) na Tabela 2. Foram

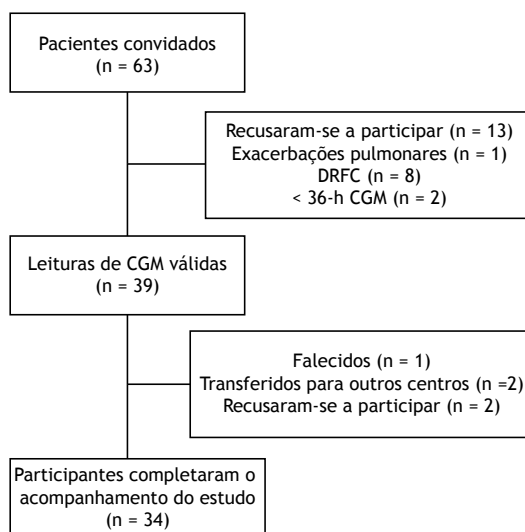


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes. DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; e CGM: *continuous glucose monitoring* (monitoramento contínuo da glicose).

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos pacientes com fibrose cística incluídos no estudo.^a

Variáveis	Momentos		p*
	T0	T1	
Sexo			
Masculino		16/34; 47,1	N/A
Feminino		18/34; 52,9	
Estágio puberal ^(20,21)			
Pré-puberal	4/34; 11,8	Nenhum	N/A
Puberal	30/34; 88,2	34/34; 100	
TOTG			
NGT	24/34; 70,6	20/34; 58,8	N/A
IGT	10/34; 29,4	11/34; 32,4	
DRFC	Nenhum	3/34; 8,8	
Insuficiência pancreática	23/34; 70,6		N/A
IMC, kg/m ²	17,35 (12,39-30,18)	17,58 (14,04-31,04)	0,025
VEF ₁ , % do previsto	71 (18-113)	55 (16-112)	0,001
Idade, anos	16,10 (10,8-19,5)	18,80 (13,6-23,3)	N/A
Variantes patogênicas do <i>CFTR</i>			
p.Phe508del/p.Phe508del		15/34; 44,12	
p.Phe508del/p.Gly542Ter		5/34; 14,71	
p.Phe508del/Desconhecido		2/34; 5,88	
p.Phe508del/p.Gln890Ter		1/34; 2,94	
p.Phe508del/p.Arg553Ter		1/34; 2,94	
p.Phe508del/621+1G>T		1/34; 2,94	
p.Phe508del/1716+18672 A>G		1/34; 2,94	N/A
p.Phe508del/p.Lys684SerfsX38		1/34; 2,94	
p.Phe508del/1717-1G>A		1/34; 2,94	
p.Phe508del/p.Arg1066Cys		1/34; 2,94	
p.Phe508del/p.Asn1303Lys		1/34; 2,94	
p.Gly542Ter/p.Arg1162Ter		1/34; 2,94	
p.Gly542Ter/Desconhecido		1/34; 2,94	

TOTG: teste oral de tolerância à glicose; NGT: *normal glucose tolerance* (tolerância normal à glicose); IGT: *impaired glucose tolerance* (intolerância à glicose); DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; *CFTR*: *cystic fibrosis transmembrane regulator*; T0: início do estudo; e T1: final do período de acompanhamento. ^aValores expressos em n/N; % ou mediana (valor mínimo-máximo). *Teste de Wilcoxon ($\alpha = 0,05$).

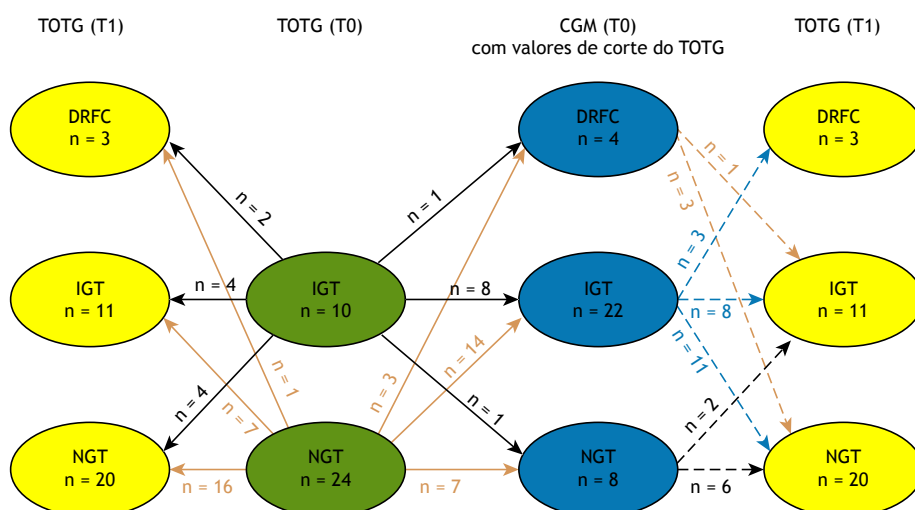


Figura 2. Relação do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) no início do estudo (T0) e no final do período de acompanhamento (T1) com o *continuous glucose monitoring* (CGM, monitoramento contínuo da glicose) em T0 utilizando valores de corte do TOTG segundo critérios da American Diabetes Association⁽¹⁵⁾ — *normal glucose tolerance* (NGT, tolerância normal à glicose): glicose intersticial < 140 mg/dL; *impaired glucose tolerance* (IGT, intolerância à glicose): glicose intersticial entre 140 e 199 mg/dL; diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC): glicose intersticial ≥ 200 mg/dL pelo menos duas vezes.

Tabela 2. Correlação do VEF₁ (em % do previsto) e do IMC (em kg/m² e escore z) com os resultados do teste oral de tolerância à glicose no final do período de acompanhamento (T1) e do monitoramento contínuo da glicose no início do estudo (T0).^a

Variáveis	Teste oral de tolerância à glicose (em T1)					
	DRFC (n = 3)	IGT (n = 11)	NGT (n = 20)	p*	DRFC (n = 3)	IGT + NGT (n = 31)
VEF ₁ (T0)	70 (31-75)	63 (20-113)	76,5 (18-108)	0,399	70 (31-75)	72 (18-113)
VEF ₁ (T1)	22 (18-28)	55 (17-104)	59,5 (16-112)	0,116	22 (18-28)	56 (16-112)
VEF ₁ (T1 - T0)	-47 (-52 a -9)	-3 (-21 a 24)	-2,5 (-63 a 19)	0,146	-47 (-52 a -9)	-3 (-63 a 24)
z escore de IMC (T0)	-3,08 (-3,46 a -2,12)	-2,01 (-5,03 a 0,69)	-0,53 (-3,30 a 2,21)	0,027*	-3,08 (-3,46 a -2,12)	-0,75 (-5,03 a 2,21)
z escore de IMC (T1)	-3,42 (-3,87 a -3,03)	-2,03 (-3,76 a 0,15)	-0,67 (-3,09 a 2,24)	0,030*	-3,42 (-3,87 a -3,03)	-1,25 (-3,76 a 2,24)
z escore de IMC (T1 - T0)	-0,41 (-0,91 a -0,34)	-0,03 (-2,22 a 1,58)	-0,01 (-1,37 a 1,59)	0,324	-0,41 (-0,91 a -0,34)	-0,03 (-2,22 a 1,59)
IMC (T0)	14,53 (13,07-15,51)	17,31 (12,81-23,81)	18,96 (12,39-30,17)	0,072	14,53 (13,07-15,51)	17,72 (12,39-30,17)
IMC (T1)	15,13 (14,05-15,26)	17,49 (14,34-21,89)	19,39 (14,05-31,04)	0,013**	15,13 (14,05-15,26)	18,08 (14,05-31,04)
IMC (T1 - T0)	0,73 (-0,38 a 0,97)	0,21 (-3,53 a 2,16)	1,03 (-2,24 a 4,29)	0,307	0,73 (-0,38 a 0,97)	0,57 (-3,53 a 4,29)
Variáveis	Monitoramento contínuo da glicose em T0 (utilizando valores de corte do TOTG)					
	DRFC (n = 4)	IGT (n = 22)	NGT (n = 8)	p	DRFC (n = 4)	IGT + NGT (n = 30)
VEF ₁ (T0)	69 (43-80)	68 (20-113)	79,50 (18-108)	0,441	69 (43-80)	71 (18-113)
VEF ₁ (T1)	47 (33-67)	54 (16-112)	70 (16-105)	0,650	47 (33-67)	55 (16-112)
VEF ₁ (T1 - T0)	-24,50 (-42 a 24)	-7 (-52 a 17)	-2,5 (-63 a 19)	0,969	-24,50 (-42 a 24)	-3 (-63 a 19)
z escore de IMC (T0)	-1,44 (-5,03 a -0,44)	-1,38 (-4,19 a 2,21)	-0,04 (-1,48 a 1,12)	0,059	-1,44 (-5,03 a -0,44)	-0,78 (-4,19 a 2,21)
z escore de IMC (T1)	-1,55 (-3,45 a -1,43)	-1,64 (-3,87 a 2,24)	-0,40 (-1,86 a 0,83)	0,103	-1,55 (-3,45 a 1,43)	-1,10 (-3,87 a 2,24)
z escore de IMC (T1 - T0)	-0,09 (-1,04 a 1,58)	0,03 (-2,22 a 1,59)	-0,09 (-1,11 a 0,17)	0,841	-0,09 (-1,04 a 1,58)	0,01 (-2,22 a 1,59)
IMC (T0)	15,39 (12,81-19,92)	16,86 (12,39-30,18)	19,05 (15,77-22,30)	0,090	15,39 (12,81-19,92)	17,54 (12,39-30,17)
IMC (T1)	16,60 (14,97-17,58)	17,53 (14,05-31,04)	20,33 (16,78-22,85)	0,083	16,60 (14,97-17,58)	18,14 (14,05-31,04)
IMC (T1 - T0)	0,21 (-2,34 a 2,16)	0,65 (-3,53 a 4,29)	0,34 (-2,11 a 2,88)	0,881	0,21 (-2,34 a 2,16)	0,56 (-3,53 a 4,29)
DRFC; diabetes relacionado à fibrose cística; NGT: normal glucose tolerance (tolerância normal à glicose); IGT: impaired glucose tolerance (intolerância à glicose). *Valores expressos em mediana (valor mínimo-máximo). **Testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney ($\alpha = 0,05$). +NGT (teste não paramétrico de comparações múltiplas) mostrou valor estatisticamente significativo. ++DRFC ≠ NGT (teste não paramétrico de comparações múltiplas) mostrou valor estatisticamente significativo.						

Tabela 3. Análise logística univariada com variáveis para prever diabetes relacionado à fibrose cística.

Variáveis	OR	IC95%	p*
Idade	1,1	0,94 a 1,29	0,223
Sexo masculino	4,99	1,63 a 15,18	0,005
Homozigose para p.Phe508del ^a	4,62	1,55 a 13,74	0,006
Insuficiência pancreática	1,51	0,41 a 5,53	0,539
IMC, kg/m ²	0,78	0,63 a 0,97	0,028
VEF ₁ (% do previsto)	0,98	0,96 a 1,0	0,09
Pico ≥ 140 mg/dL/dia (CGM-T0)	1,09	0,75 a 1,58	0,655
Vale < 54 mg/dL/dia (CGM-T0)	0,93	0,29 a 3,03	0,906

CGM: *continuous glucose monitoring* (monitoramento contínuo da glicose); T0: início do estudo. ^aA classificação p.Phe508del foi utilizada por ser a única variável patogênica rotineiramente rastreada em nosso centro. *Equação de estimação generalizada ($\alpha = 0,05$).

observados menores valores de IMC nos pacientes que desenvolveram DRFC do que nos que não desenvolveram a doença em T0 ($14,37 \pm 1,22$ kg/m² vs. $18,13 \pm 3,65$ kg/m²; $p = 0,049$) e em T1 ($14,81 \pm 0,67$ kg/m² vs. $18,71 \pm 3,46$ kg/m²; $p = 0,022$). A análise de subgrupo em relação aos resultados do TOTG em T1 entre anormalidades glicêmicas (DRFC + IGT) e NGT mostrou diferença significativa nos valores de IMC apenas no final do período de acompanhamento. No entanto, considerando a classificação baseada no CGM em T0 (mas não a classificação baseada no TOTG), a análise de subgrupos mostrou valores brutos e escores z de IMC significativamente menores que foram mantidos de T0 a T1. Curiosamente, em relação à classificação do TOTG (IGT vs. NGT) em T0, não foram observadas diferenças significativas no VEF₁ ou no IMC (Tabela S2).

Uma análise de regressão logística foi realizada para determinar o efeito do tempo, ajustado para variáveis independentes, no desenvolvimento do DRFC. Os participantes classificados como tendo IGT (no TOTG) tiveram maior chance de desenvolver DRFC (OR = 21,67; IC95%: 7,03-67,36; $p < 0,01$), enquanto essa chance foi menor entre os participantes com NGT (OR = 1,84; IC95%: 1,06-3,19; $p = 0,031$). De acordo com a análise logística univariada, sexo masculino, homozigose para p.Phe508del e IMC apresentaram relação significativa com o desenvolvimento de DRFC (Tabela 3). No entanto, a análise de regressão logística multivariada não mostrou associações significativas (dados não apresentados).

DISCUSSÃO

Este estudo unicêntrico foi realizado para comparar a capacidade do TOTG com a do CGM em prever o aparecimento de DRFC e comprometimento clínico em pacientes com FC. Na população estudada, os resultados anormais de CGM baseados nos pontos de corte da *American Diabetes Association*⁽¹⁵⁾ não apresentaram associação com aumento da taxa de DRFC ou declínio do VEF₁ ao longo de uma média de 3,1 anos de acompanhamento.

Embora o TOTG seja o padrão ouro recomendado para o diagnóstico de DRFC, não é uma ferramenta ideal, pois os valores de corte são extrapolados do modelo de diabetes tipo 2 do adulto baseado na

prevenção de complicações microvasculares, que não são as principais causas de morte em indivíduos com FC. Além disso, diabetes tipo 2 não é o mesmo que DRFC.⁽²³⁾ Há relatos de uma considerável falta de adesão aos TOTG.⁽⁵⁾ Portanto, métodos alternativos de rastreamento estão sendo investigados, especialmente aqueles que possam ser relacionados com os desfechos clínicos de pacientes com FC.

Um estudo mostrou que o CGM foi útil para o diagnóstico de DRFC e como indicação para início precoce da insulinoterapia, embora os resultados do TOTG não tenham sido confirmatórios.⁽²⁴⁾ Nosso estudo não conseguiu mostrar essa relação, embora a disglucemia detectada pelas leituras do CGM tenha sido capaz de identificar comprometimento precoce do IMC em nossos pacientes. Essa diferença pode ter ocorrido em virtude do menor período de acompanhamento em nosso estudo e também do menor tempo de uso do CGM por causa do modelo de dispositivo utilizado em nossa coorte.

Em nosso estudo, quando as anormalidades glicêmicas (DRFC e IGT) foram agrupadas, valores de IMC e escores z de IMC menores no início do estudo e no final do período de acompanhamento foram identificados por meio dos resultados do CGM, mas não dos resultados do TOTG do início do estudo. Um estudo relatou diminuição da função pulmonar e aumento da taxa de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com picos ≥ 200 mg/dL no CGM, embora não houvesse diferença detectável no IMC.⁽²⁵⁾

Outro estudo avaliou 25 crianças com FC e constatou que proporção de tempo ≥ 4,5% com níveis de glicose > 140 mg/dL no CGM apresentou associação com declínio da função pulmonar e ganho de peso nos últimos 12 meses.⁽²⁶⁾ Nosso estudo incluiu uma série de casos mais robusta com um período maior de acompanhamento e detectou menor IMC em pacientes com picos ≥ 140 mg/dL durante o CGM; no entanto, não foram encontradas associações de picos, picos por dia, ASC e proporção de tempo com níveis de glicose ≥ 140 mg/dL com VEF₁. A deterioração do VEF₁ e do estado nutricional ocorre anos antes do diagnóstico de DRFC.⁽²⁾ Nesse contexto, identificamos que os pacientes que desenvolveram DRFC apresentaram menor VEF₁ em T1, mas não em T0, e também menor IMC tanto em T0 quanto em T1 em nossa amostra. Embora a

métrica > 10% do tempo com níveis de glicose $\geq$ 140 mg/dL no CGM esteja sendo utilizada, ela ainda não foi incorporada às diretrizes e, portanto, não foi considerada para avaliação.

Apesar da ausência de diferenças significativas, todos os pacientes que desenvolveram DRFC eram homozigotos para p.Phe508del e portadores de IP e foram classificados como tendo doença "grave" ($\leq$ 40% do VEF₁ previsto) na espirometria e como abaixo do peso (IMC) em T1. Isso está de acordo com a literatura disponível.⁽¹⁾ Além disso, o declínio do VEF₁ entre T1 e T0 foi maior naqueles classificados como tendo DRFC de acordo com a classificação do CGM do que naqueles classificados como tendo IGT e NGT. No entanto, esse declínio não foi significativo em nosso estudo, o que pode ser devido ao pequeno tamanho da amostra.

Ser do sexo feminino é considerado fator de risco para DRFC, embora a fisiopatologia a ele relacionada não seja bem compreendida.⁽¹⁾ Todos os pacientes que desenvolveram DRFC eram do sexo masculino; assim, de acordo com a análise de regressão logística univariada, ser do sexo masculino pareceu ser um potencial preditor. No entanto, na análise multivariada, a significância desapareceu após o ajuste.

A hipoglicemia durante o TOTG pode indicar desregulação da secreção de insulina e pode representar um estágio anterior ao aparecimento do DRFC.⁽²⁷⁾ Os resultados de nosso estudo de CGM mostraram que os eventos hipoglicêmicos não apresentaram relação com risco aumentado de DRFC durante o período médio de acompanhamento de 3,1 anos. Radike et al. relataram achados semelhantes.⁽⁷⁾ No entanto, a prevalência de hipoglicemia foi maior (32%) em nosso estudo. Relatou-se que a prevalência de hipoglicemia (< 50 mg/dL) em pacientes com FC durante o TOTG foi de 15%,⁽⁶⁾ embora essa porcentagem possa ser atribuída aos menores valores de corte utilizados no estudo citado. Além disso, a idade dos pacientes variou de 8 a 31 anos, enquanto, em nosso estudo, variou de 10,0 a 19,9 anos. Portanto, as discrepâncias nos valores de corte e métodos podem ter contribuído para as maiores taxas de prevalência em nosso estudo.

Apesar da maior sensibilidade do CGM, sua acurácia tem sido questionada em relação à precisão na detecção de hipoglicemia consistente e à falta de diretrizes de consenso, pois não há dados ligando o CGM a desfechos em longo prazo em pacientes com FC.⁽²⁸⁾ Embora o CGM não tenha conseguido prever o aparecimento de DRFC com base na extrapolação dos critérios utilizados para o TOTG,⁽¹⁵⁾ 4 pacientes com valores glicêmicos $\geq$ 200 mg/dL foram identificados pelo CGM, mas não pelo TOTG, e nenhum dos participantes que permaneceram com valores de glicose intersticial < 140 mg/dL no CGM evoluiu para DRFC durante o período estudado, deixando a questão em aberto se esses pacientes podem deixar de realizar TOTG. Gojsina et al.⁽²⁴⁾ mostraram que o CGM pode ter maior sensibilidade, uma vez que pacientes com DRFC diagnosticados por CGM apresentaram níveis

de hemoglobina A1c significativamente menores em comparação com aqueles diagnosticados por TOTG.

Dado o seu custo, o CGM pode não estar disponível em todos os serviços para uso rotineiro e poderia ser considerado em indivíduos que não podem ser submetidos ao TOTG e em pacientes sintomáticos com NGT. O CGM é uma ferramenta válida para a detecção de disglucemia na população com FC, e estudos anteriores com maior duração de CGM foram capazes de demonstrar uma associação entre a disglucemia detectada pelo CGM e os desfechos clínicos da FC.⁽²⁴⁾ O CGM trata da vida diária e não de uma situação controlada como faz o TOTG. O CGM para verificação do metabolismo da glicose pode ser equiparado ao monitoramento ambulatorial da pressão arterial de 24 h para hipertensão.

O CGM pode detectar anormalidades glicêmicas não detectadas pelo TOTG.^(23,24) Em nosso estudo, essas anormalidades foram associadas a comprometimento precoce do IMC, embora não tenham sido relacionadas com a definição atual de aparecimento de DRFC com base na classificação do TOTG.⁽¹⁵⁾ Talvez o motivo pelo qual o CGM não conseguiu prever o aparecimento de DRFC seja que os valores de corte do TOTG adotados⁽¹⁵⁾ podem ter sido inadequados e/ou o fato de que o CGM e o TOTG são ferramentas diferentes, tanto do ponto de vista técnico quanto interpretativo. Além disso, de acordo com a *Endocrine Society*, não há evidências suficientes para o estabelecimento de um valor ideal de glicemia pós-prandial.^(24,29)

Apenas 3 de nossos participantes desenvolveram DRFC; assim, não foi possível fazer qualquer afirmação sobre valores de corte, mas recomendamos que futuros estudos multicêntricos avaliem valores de CGM entre 140 e 200 mg/dL para a determinação de valores de corte adequados, uma vez que há estudos mostrando associações entre valores dentro dessa faixa e desfechos clínicos.^(30,31) Ainda não está claro se uma única variável de CGM ou uma combinação dessas variáveis poderia prever desfechos clinicamente significativos da FC e potencialmente reformular o conceito de DRFC.

Além disso, sabe-se que pacientes com DRFC precisam de insulina, mas não se sabe se pacientes com FC sem diabetes evidente, mas com anormalidades glicêmicas detectadas por CGM poderiam se beneficiar do uso de insulina.⁽³²⁾ No entanto, Gojsina et al.⁽²⁴⁾ mostraram que pacientes com DRFC diagnosticados por CGM se beneficiam da insulinoterapia com melhores no escore z de IMC. Para a prática clínica, a ferramenta ideal seria capaz de prever pior evolução clínica em curto/médio prazo, e, em nossa opinião, o período de acompanhamento adotado cumpre esse objetivo. Então, não devem ser utilizados os mesmos critérios diagnósticos para indivíduos com FC e sem FC, pois a principal causa de mortalidade em pacientes com FC não apresenta relação com complicações microvasculares, mas sim com o agravamento da doença pulmonar. O estabelecimento de uma ferramenta que apresente correlação com o comprometimento clínico na FC, principalmente com função pulmonar e IMC, poderia

permitir uma intervenção precoce e gerar economia nos custos da saúde pública, uma vez que a deterioração das condições clínicas leva a maior número de internações, terapias mais agressivas e aumento da necessidade de oxigenoterapia e transplantes pulmonares, além das implicações para a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com FC.

Os pontos fortes do nosso estudo incluem o grande tamanho da amostra de um único centro de referência em FC, o desenho prospectivo, a coleta de dados padronizada e uma coorte pediátrica puberal com alta miscigenação. No entanto, certas limitações devem ser reconhecidas. Como o DRFC está relacionado à idade, um período mais longo de acompanhamento aumentaria o número de pacientes diagnosticados com essa entidade. O uso arbitrário dos valores de corte do TOTG para classificar os resultados do CGM é outra limitação. O ideal é que o CGM seja realizado durante e no final do período de acompanhamento, mas, infelizmente, não conseguimos fazê-lo. O dispositivo de CGM disponível para o estudo foi o CGMS Gold® (Medtronic Minimed), que permitiu leituras por um curto período. Embora o tamanho da amostra seja grande para um estudo unicêntrico, o pequeno número de pacientes que desenvolveu DRFC durante o período de acompanhamento limitou nossa capacidade de realizar uma análise de regressão multivariada com o atual conjunto de dados.

Em conclusão, o CGM pode identificar anormalidades glicêmicas não detectadas pelo TOTG e pode ser mais sensível para detecção precoce de reduções no IMC. No entanto, com base em nossos dados, não conseguimos identificar preditores precoces do aparecimento de DRFC entre as variáveis estudadas. Indivíduos com níveis de glicose intersticial < 140 mg/dL no CGM podem não precisar se submeter ao TOTG em curto/médio prazo. Além disso, poderíamos ter uma ferramenta alternativa

para aqueles pacientes que não são capazes de realizar o TOTG e para aqueles classificados como tendo NGT no TOTG, mas com má evolução clínica. Diferentes critérios diagnósticos podem ser necessários para a população com FC.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os pacientes com FC que participaram deste estudo e aos membros do Hospital Universitário onde está localizado o Centro de Fibrose Cística o apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MZ: conceituação; curadoria de dados; análise formal; investigação; metodologia; administração do projeto; redação, revisão e edição do manuscrito. FALM: análise formal; metodologia; revisão e edição do manuscrito. AMM: análise formal; revisão e edição do manuscrito. ACG: curadoria de dados; revisão e edição do manuscrito. MSEB: curadoria de dados; revisão e edição do manuscrito. JDR: conceituação; metodologia; administração do projeto; redação, revisão e edição do manuscrito. AFR: conceituação; metodologia; administração do projeto; redação, revisão e edição do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e concordaram em se responsabilizar por todos os aspectos do estudo, garantindo que as questões relacionadas à acurácia ou integridade de todas as suas partes foram adequadamente investigadas e resolvidas.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2677-2683. <https://doi.org/10.2337/dc10-1279>
- Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):684-687. <https://doi.org/10.1007/BF01957574>
- Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):891-895. <https://doi.org/10.1164/ajrcrm.162.3.9904075>
- Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64-74. <https://doi.org/10.1111/pedi.12732>
- Cystic Fibrosis Foundation [homepage on the Internet]. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; c2019 [cited 2020 Jan 15]. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2018 Annual Data Report. Available from: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, Seia M, Zazzeron L, Russo MC, et al. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(3):369-376. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02344>
- Radake K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):e43. <https://doi.org/10.2337/dc10-2286>
- Haliloglu B, Gokdemir Y, Atay Z, Abali S, Guran T, Karakoc F, et al. Hypoglycemia is common in children with cystic fibrosis and seen predominantly in females. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):607-613. <https://doi.org/10.1111/pedi.12470>
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1940-1941. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1940-a>
- O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1020-1022. <https://doi.org/10.2337/dc08-1925>
- Armaghanian N, Brand-Miller JC, Markovic TP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis in the absence of diabetes: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):274-284. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.012>
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries

- JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
13. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008;152(4):540-545.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.025>
 14. GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-549. <https://doi.org/10.1542/peds.23.3.545>
 15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-S20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>
 16. World Health Organization. International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation [monograph on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 [Cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
 17. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 18. Rodrigues JC, Cardieri JM, Bussamra MH, Nakaie CM, Almeida MB, Silva FL, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):207-221.
 19. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>
 20. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. <https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291>
 21. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>
 22. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145(3):322-326. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.049>
 23. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18 Suppl 2:S3-S9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.016>
 24. Gojsina B, Minic P, Todorovic S, Soldatovic I, Sovtic A. Continuous Glucose Monitoring as a Valuable Tool in the Early Detection of Diabetes Related to Cystic Fibrosis. *Front Pediatr*. 2021;9:659728. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.659728>
 25. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):478-484. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.005>
 26. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2):221-226. <https://doi.org/10.2337/dc09-1492>
 27. Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(2):241-247. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01836>
 28. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):52-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70015-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70015-9)
 29. Leahy JLL, Aleppo G, Fonseca VA, Garg SK, Hirsch IB, McCall AL, et al. Optimizing Postprandial Glucose Management in Adults With Insulin-Requiring Diabetes: Report and Recommendations. *J Endocr Soc*. 2019;3(10):1942-1957. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00222>
 30. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, Clair CG, Pickard KM, Jones MC, et al. Glucose >200mg/dL during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1527932. <https://doi.org/10.1155/2016/1527932>
 31. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros*. 2018 Nov;17(6):783-790. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.008>
 32. Pu MZ, Christensen-Adad FC, Gonçalves AC, Minicucci WJ, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Insulin therapy in patients with cystic fibrosis in the pre-diabetes stage: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(3):367-373. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2016.03.006>



Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico

Marieta C A Cunha¹, Jociane Schardong², Natiele Camponogara Righi^{2,3}, Adriana Claudia Lunardi⁴, Guadalupe Nery de Sant'Anna⁴, Larissa Padrão Isensee⁴, Rafaella Fagundes Xavier⁴, Kaciane Roberta Brambatti⁵, José Eduardo Pompeu⁴, Fabiano Frâncio⁵, Luiza Martins Faria⁶, Rozana Astolfi Cardoso⁷, Antonio Marcos Vargas da Silva⁸, Camila de Christo Dorneles⁸, Roberta Weber Werle⁸, Juliana Carvalho Ferreira¹, Rodrigo Della Múa Plentz^{2,3}, Celso R F Carvalho⁴

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Serviço de Fisioterapia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Hospital Tacchini, Bento Gonçalves (RS) Brasil.
6. Departamento de Fisioterapia, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
7. Departamento de Fisioterapia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.
8. Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.

Recebido: 23 setembro 2021.

Aprovado: 19 janeiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP); Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS); Hospital Tacchini, Bento Gonçalves (RS); Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS); Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC); e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em casos graves de COVID-19, há uma tempestade de citocinas caracterizada por estado hiperinflamatório, edema intersticial, insuficiência respiratória hipoxêmica, comprometimento da perfusão pulmonar e falência de múltiplos órgãos.⁽¹⁾ Uma parcela significativa dos indivíduos com COVID-19 apresenta déficit na relação ventilação-perfusão semelhante à SDRA moderada a grave, mas com padrão patológico atípico e heterogêneo.⁽²⁻⁵⁾

A SDRA por COVID-19 apresenta um espectro de fenótipos clínicos que variam em graus de infiltração

pulmonar, lesão trombótica concomitante e recrutamento e complacência pulmonares; portanto, uma mecânica respiratória heterogênea. Assim, alguns pacientes são mais ou menos propensos a responder à pronação, e subgrupos tendem a apresentar comportamentos diferentes e mortalidade elevada.⁽⁶⁾

A pronação tem sido recomendada como terapia de resgate pela OMS e pela *Surviving Sepsis Campaign* na hipoxemia refratária resultante da SDRA por COVID-19.⁽⁷⁻⁹⁾ Os principais efeitos da pronação são melhora da complacência da parede torácica, uniformidade do gradiente de pressão pleural, recrutamento das regiões

RESUMO

Objetivo: Identificar fatores que levam a uma resposta positiva da oxigenação e fatores preditivos de mortalidade após a pronação. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico envolvendo sete hospitais brasileiros. Os critérios de inclusão foram idade > 18 anos com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19, ventilação mecânica invasiva, relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ mmHg e pronação. Após a primeira sessão de pronação, uma melhora de 20 mmHg na relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ foi definida como resposta positiva.

Resultados: O estudo envolveu 574 pacientes, dos quais 412 (72%) apresentaram resposta positiva à primeira sessão de pronação. A regressão logística múltipla mostrou que os respondedores apresentaram menores pontuações no *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III) e no SOFA e menores níveis de dímero D ($p = 0,01$; $p = 0,04$; e $p = 0,04$, respectivamente). Sugeriu-se que a pontuação no SAPS III e a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ iniciais seriam preditores da resposta da oxigenação. A taxa de mortalidade foi de 69,3%. Maior risco de mortalidade foi associado à idade ($\text{OR} = 1,04$ [IC95%: 1,01-1,06]), tempo até a primeira sessão de pronação ($\text{OR} = 1,18$ [IC95%: 1,06-1,31]), número de sessões ($\text{OR} = 1,31$ [IC95%: 1,00-1,72]), porcentagem de comprometimento pulmonar ($\text{OR} = 1,55$ [IC95%: 1,02-2,35]) e imunossupressão ($\text{OR} = 3,83$ [IC95%: 1,35-10,86]).

Conclusões: Nossos resultados mostram que a maioria dos pacientes de nossa amostra apresentou resposta positiva da oxigenação após a primeira sessão de pronação. No entanto, a taxa de mortalidade foi elevada, provavelmente em virtude do estado de saúde e número de comorbidades dos pacientes e da gravidade de sua doença. Nossos resultados também sugerem que a pontuação no SAPS III e a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial predizem a resposta da oxigenação; além disso, idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão podem prever mortalidade.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório; Infecções por coronavírus; Pneumologia; COVID-19; Decúbito ventral; SARS-CoV-2.

Endereço para correspondência:

Celso R F Carvalho. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 455, Sala 1210, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3061-7317. E-mail: cscarval@usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação — Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCT/CNPq; Processo n. 312279/2018-3). Este estudo também recebeu apoio financeiro parcial da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001).

dorsais e alterações na distribuição das unidades alveolares.⁽¹⁰⁾

A recomendação é a associação da pronação com estratégias ventilatórias protetoras, utilizando baixo VT (6 mL/kg de peso predito), pressão de platô do sistema respiratório (Pplatô) < 30 cmH₂O e infusão de bloqueador neuromuscular.^(11,12) Além disso, há evidências de que a pronação proporciona melhores desfechos quando aplicada mais precocemente (nas primeiras 48 h após o início da doença) e mantida por pelo menos 12-16 h.^(1,9,11)

Desde o início da pandemia, os pesquisadores mostraram que a pronação é eficaz e segura no tratamento da SDRA por COVID-19. No entanto, buscamos entender quais pacientes seriam mais suscetíveis a uma melhor resposta. O objetivo principal do estudo foi identificar os fatores que levariam a uma resposta positiva da oxigenação após o uso da manobra de pronação. O objetivo secundário foi identificar fatores preditivos de mortalidade.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo multicêntrico foi realizado em sete hospitais brasileiros envolvendo uma coorte de 574 pacientes com SDRA grave por COVID-19 intubados e em ventilação mecânica. Os comitês de ética em pesquisa clínica de todos os hospitais envolvidos aprovaram o estudo (Protocolo n. 31881520.3.1001.5335). O consentimento livre e esclarecido foi dispensado em virtude da natureza retrospectiva do estudo.

A coleta de dados foi realizada entre 1º de junho e 30 de dezembro de 2020. Os autores tiveram acesso aos prontuários eletrônicos de suas instituições afiliadas. Os dados foram coletados por meio de formulários padronizados, resguardando a identificação de cada paciente. Os principais objetivos foram identificar fatores preditivos de melhora da oxigenação e de mortalidade entre os pacientes posicionados em pronação.

Os critérios de inclusão foram suspeita ou confirmação de COVID-19, necessidade de ventilação mecânica invasiva, presença de SDRA grave (PaO₂/FIO₂ < 150 mmHg) e idade ≥ 18 anos. O diagnóstico confirmado de COVID-19 foi baseado em sintomas clínicos e teste RT-PCR positivo; o diagnóstico altamente suspeito de COVID-19 foi baseado em teste RT-PCR negativo, mas acompanhado de sinais clínicos de COVID-19, como sintomas semelhantes aos da gripe, dispneia progressiva, imagens radiológicas pulmonares compatíveis e epidemiologia positiva.

Os pacientes com teste RT-PCR negativo foram incluídos em virtude da alta probabilidade de resultados falso-negativos. No entanto, os pacientes que foram submetidos à pronação quando acordados, sem ventilação mecânica invasiva, foram excluídos.

Todos os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a resposta da oxigenação. A relação PaO₂/FIO₂ foi calculada antes e após a primeira sessão

de pronação. Os pacientes que apresentaram aumento da relação PaO₂/FIO₂ ≥ 20 mmHg após a sessão foram alocados para o grupo respondedor, enquanto aqueles com aumento < 20 mmHg após a sessão foram alocados para o grupo não respondedor.

A sobrecarga causada pelo pico inicial da doença no Brasil inviabilizou a coleta de amostras laboratoriais em tempo hábil. Portanto, não foi possível realizar a gasometria uma hora após a pronação, conforme preconizado. Os dados considerados no estudo foram os obtidos o mais próximo do início e final da primeira sessão de pronação. Os pacientes incluídos foram acompanhados até a alta hospitalar. O desfecho mortalidade incluiu os eventos ocorridos durante a internação.

Disponibilidade dos dados do estudo

Os conjuntos de dados gerados e analisados durante o presente estudo estão disponíveis no repositório Zenodo (<https://zenodo.org/badge/DOI/10.5281/zenodo.4667698.svg>).

Variáveis coletadas

Os seguintes dados foram coletados: idade, sexo, raça, comorbidades e IMC. O comprometimento pulmonar foi avaliado por TC de tórax realizada mais próximo do período de intubação. De acordo com o relatório do radiologista nos prontuários, a porcentagem de comprometimento parenquimatoso foi classificada em < 25%, 25-50%, 51-75% ou > 75%. O envolvimento pulmonar foi subclassificado em I (< 25%), II (25-50%), III (51-75%) e IV (> 75%) para permitir a análise dos dados.

Os níveis de dímero D foram avaliados utilizando o imunoensaio automatizado HemosIL HS-500 (Instrumentation Laboratory Company, Bedford, MA, EUA). O nível considerado para fins estatísticos foi o obtido o mais próximo da primeira sessão de pronação caso o paciente tivesse sido submetido a várias medições. As pontuações no *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III) e no SOFA consideradas para análise foram coletadas no momento da admissão na UTI.

As seguintes comorbidades foram relatadas: imunossupressão; hipertensão arterial; diabetes; obesidade; tabagismo e consumo de álcool; e doenças neurológicas, hematológicas, respiratórias ou cardiovasculares. Foram considerados imunossuprimidos os pacientes com histórico de transplante de órgãos e também os com doença renal crônica, os com HIV/AIDS e os pacientes em tratamento de câncer.

Dados dos parâmetros ventilatórios, da mecânica respiratória (isto é, pressão de distensão, Pplatô e complacência estática do sistema respiratório) e da gasometria arterial foram coletados antes e após a primeira sessão de pronação. O tempo até a primeira sessão de pronação foi definido como o tempo entre o primeiro procedimento de intubação e a primeira sessão de pronação.

Foram registrados a duração total da primeira sessão de pronação (em h), o número de sessões e os efeitos adversos. Também foram registrados os desfechos dos pacientes, incluindo tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de internação na UTI e no hospital, reintubação e sobrevida.

Análise estatística

As variáveis contínuas e categóricas foram expressas em medianas (intervalos interquartis) e frequências absolutas e relativas, respectivamente. As comparações entre os dois grupos (respondedores e não respondedores) foram realizadas por meio de um teste independente ou do teste de Mann-Whitney. Utilizou-se regressão logística para examinar os fatores associados com a resposta à pronação e a mortalidade. Realizou-se então uma regressão do tipo *stepwise forward* para identificar as variáveis clínicas que se correlacionavam com a alteração no nível de oxigenação. Em seguida, a multicolinearidade foi avaliada por meio do fator de inflação da variância (valores > 2 foram excluídos). Os resultados são apresentados como *odds ratios* e intervalos de confiança de 95%. Utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics, versão 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) para a análise estatística. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 574 pacientes consecutivos foram incluídos. A mediana de idade foi de 59 anos. Sexo masculino e raça branca foram as autorrespostas mais prevalentes. As comorbidades mais comuns em ambos os grupos foram hipertensão arterial e diabetes. Sobre peso ou obesidade foi a terceira comorbidade mais prevalente. A média do IMC foi de 29,4 kg/m² (Tabela 1).

A média geral da pontuação no SAPS III foi de 65, e a média geral da pontuação no SOFA foi de 9. O grau de envolvimento pulmonar na TC de tórax foi elevado; a maioria dos pacientes foi classificada como grau III (51-75%). A média geral do nível de dímero D foi de 9,6 µg/mL. As pontuações no SAPS III e no SOFA e os níveis de dímero D foram significativamente menores no grupo respondedor. Em geral, os pacientes apresentaram Pplatô < 30 cmH₂O, e o tempo de pronação foi maior que 12-16 h.

A mediana do tempo até a primeira sessão de pronação foi de 48 h (24-120 h) e 72 h (24-144 h) nos grupos respondedor e não respondedor, respectivamente ($p = 0,02$). Em geral, os pacientes necessitaram de 2 (1-3) sessões de pronação, não havendo diferença no número de sessões realizadas entre os grupos.

Tabela 1. Características basais dos pacientes com SDRA por COVID-19 no momento da admissão na UTI.^{a,b}

Variáveis	Amostra inteira (n = 574)	Grupos		p
		Respondedor (n = 412)	Não respondedor (n = 162)	
Idade, anos	59 [49-69]	59 [49-69]	59 [50-70]	
Sexo masculino	336 (58,5)	237 (57,5)	99 (61,1)	0,43
Raça autorreferida				
Branca	348 (60,6)	253 (61,4)	95 (58,6)	0,47
Parda	163 (28,4)	112 (27,2)	51 (31,5)	
Negra	37 (6,4)	27 (6,6)	10 (6,2)	
Asiática	4 (0,7)	3 (0,7)	1 (0,6)	
Comorbidades				
Hipertensão arterial	334 (58,2)	237 (57,5)	97 (59,9)	0,60
Diabetes mellitus	225 (39,2)	161 (39,1)	64 (39,5)	0,88
Obesidade	224 (39)	163 (39,6)	61 (37,7)	0,73
Tabagismo	115 (20)	78 (18,9)	37 (22,8)	0,26
Pneumopatia	75 (13,1)	54 (13,1)	21 (13,0)	0,98
Imunossupressão	62 (10,8)	48 (11,7)	14 (8,6)	0,31
Pontuação no SAPS III	65 [54-77]	63 [52-75]	68 [56-79]	0,01
Pontuação no SOFA	9 [6-12]	9 [6-12]	10 [7-13]	0,04
Achados pulmonares na TC de tórax				
I (< 25%)	7 (1,2)	6 (1,5)	1 (0,6)	0,91
II (25-50)	60 (10,5)	38 (9,2)	22 (13,6)	
III (51-75)	151 (26,3)	104 (25,2)	47 (29,0)	
IV (> 75%)	45 (7,8)	30 (7,3)	15 (9,3)	
IMC, kg/m ²	29,4 [24,8-32,6]	29,4 [24,8-32,7]	29,2 [24,4-32,3]	0,75
Dímero D, ng/mL	9.634 [943-5.426]	9.224 [891-4.452]	10.534 [1.146-6.376]	0,04

SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. ^aValores expressos em mediana [IIQ] ou n (%). ^bDados faltantes: diabetes mellitus (n = 1); obesidade (n = 3); tabagismo (n = 2); pneumopatia (n = 1); imunossupressão (n = 2); pontuação no SAPS III (n = 141); pontuação no SOFA (n = 159); TC de tórax (n = 310); IMC (n = 42); e dímero D (n = 149).

A maioria dos pacientes recebeu drogas vasoativas e infusão de bloqueio neuromuscular, e uma pequena parcela necessitou de traqueostomia e/ou reintubação durante o período de acompanhamento. A mediana do tempo de internação na UTI foi de 20 dias e a de internação hospitalar foi de 27 dias (Tabela 2).

Pronação e melhora da oxigenação

A relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ melhorou em 412 pacientes (72%) após a primeira sessão de pronação. A mediana da diferença na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ após a primeira sessão de pronação foi expressivamente maior no grupo respondedor (84 [41-111] mmHg vs. -9,2 [-20,5 a 7,0] mmHg). Conforme mencionado anteriormente, as pontuações no SAPS III e no SOFA e os níveis de dímero D foram significativamente menores no grupo respondedor.

Entre os parâmetros ventilatórios, o grupo respondedor apresentou menor FR, PaO_2 e PaCO_2 , mas sem alterações significativas no pH arterial. Além disso, a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial foi menor no grupo respondedor. Em relação ao grupo não respondedor, constatou-se que o tempo até a primeira sessão de pronação foi maior e que a duração da sessão foi menor.

As seguintes variáveis clínicas relacionadas à resposta da oxigenação foram estudadas: SAPS III, número de sessões, complacência estática do sistema respiratório, relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ basal e nível de dímero D. Após análise de regressão logística multivariada, SAPS III e relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ basal apresentaram associação significativa com melhora da oxigenação (Tabela 3).

Pronação e mortalidade

Mais da metade dos pacientes apresentou desfecho desfavorável após a pronação. Embora não tenha

Tabela 2. Manejo da ventilação, resposta à pronação e desfechos dos pacientes estudados.

Variáveis	Amostra inteira (n = 574)	Grupos		p*
		Respondedor (n = 412)	Não respondedor (n = 162)	
Suporte ventilatório pré-pronação				
PEEP, cmH ₂ O	11 [10-12]	11 [10-12]	11 [10-12]	0,66
FIO ₂ ,%	80 [65-100]	80 [65-100]	80 [60-100]	0,11
FR, ciclos/min	28 [24-32]	28 [24-32]	30 [25-34]	< 0,001
VT, mL	387 [335-435]	385 [330-440]	390 [350-420]	0,76
Pressão de distensão	13 [11-16]	13 [11-15]	14 [11-16]	0,69
Pplatô, cmH ₂ O	24 [22-28]	24 [22-28]	24 [22-28]	0,82
Cest, mL/cmH ₂ O	31,2 [23,0-37,0]	31,2 [23,0-36,5]	31,0 [22,0-37,5]	0,75
Gasometria pré-pronação				
pH arterial	7,31 [7,25-7,38]	7,32 [7,26-7,39]	7,30 [7,25-7,36]	0,05
PaO ₂ , mmHg	74,7 [64-83]	74 [63-82]	77 [65-84]	0,04
PaCO ₂ , mmHg	53,8 [45-60]	53 [43-59]	56 [47-61]	0,01
HCO ₃ , mEq/L	27 [23-30]	26,7 [23-30]	28 [23-30]	0,62
Relação PaO ₂ /FIO ₂ inicial, mmHg	100 [79-120]	97 [77-118]	103 [83-123]	0,01
Tempo até 1ª manobra de pronação, dias	2 (1-5)	2 [1-5]	3 [1-6]	0,02
Duração da 1ª manobra de pronação, h	18.3 (16.2-20.5)	18,6 [16,5-20,9]	17,6 [16,0-20,0]	0,04
Sessões de pronação, n	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-2]	0,74
Resposta da oxigenação/resposta ventilatória pós-pronação				
ΔPaO ₂ /FIO ₂ , mmHg	57,8 [14,7-90]	84 [41-111]	-9,2 [-21 a 7]	< 0,001
ΔPCO ₂ , mmHg	-3,0 [-10,0 a 5,0]	-2,5 [-9,4 a 5,1]	-3,8 [-11,5 a 4,0]	0,33
Complicações	31 (5.4)	10 (2,4)	21 (13,0)	< 0,001
Intervenções medicamentosas				
Anticoagulantes	559 (97,4)	398 (96,6)	161 (99,4)	0,07
Vasopressores	509 (88,7)	361 (87,6)	148 (91,4)	0,16
Tempo de VM, dias	18 (9-23)	18 (9-22)	18 (10-24)	0,61
Tempo de internação na UTI, dias	20 [11-26]	21 [11-26]	20 [10-25]	0,49
Tempo de internação no hospital, dias	27[14-35]	28 [14-35]	26 [12-34]	0,05
Reintubação	76 (13.2)	54 (13,1)	22 (13,6)	0,89
Traqueotomia	115 (20.0)	85 (20,6)	30 (18,5)	0,61
Mortalidade hospitalar	398 (69.3)	277 (67,2)	121 (74,7)	0,08

VM: ventilação mecânica; Pplatô: pressão de platô do sistema respiratório; Cest: complacência estática do sistema respiratório; e HCO₃: bicarbonato. *Valores expressos em mediana [IIQ] ou n (%). ^bDados faltantes: PEEP (n = 1); FR (n = 5); VT (n = 4); pressão de distensão (n = 238); Pplatô (n = 233); Cest (n = 253); duração da primeira manobra de pronação (n = 2); complicações (n = 8); anticoagulantes (n = 1); vasopressores (n = 2); reintubação (n = 5); e traqueotomia (n = 2). *Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

sido observada diferença entre respondedores e não respondedores ($p = 0,08$), os respondedores apresentaram menor mortalidade do que os não respondedores (67,2% vs. 74,7%).

A mortalidade apresentou associação com idade, tempo até a primeira sessão de pronação, pontuações no SAPS III e no SOFA, número de sessões de pronação, extensão do comprometimento pulmonar na TC de tórax, imunossupressão, pH arterial inicial e PaCO_2 . Após análise de regressão logística multivariada, idade, tempo até a primeira sessão, número de sessões, extensão do comprometimento pulmonar, imunossupressão e pH arterial inicial apresentaram associação independente com o risco de mortalidade (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Realizamos um estudo multicêntrico retrospectivo envolvendo sete hospitais brasileiros em uma coorte de 574 pacientes com SDRA grave por COVID-19 intubados e em ventilação mecânica. Nossos resultados mostraram que a maioria dos pacientes (72%) teve melhora da oxigenação após a primeira sessão de pronação, e essa resposta apresentou associação com a pontuação no SAPS III e a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$. Também observamos uma taxa de mortalidade elevada durante a permanência na UTI que apresentou associação com idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão.

Os pacientes foram subdivididos de acordo com a melhora da oxigenação utilizando um ponto de corte de 20 na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$. Embora a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ tenha sido utilizada para avaliar a resposta da oxigenação em pacientes com SDRA, não há pontos de corte estabelecidos. A maioria dos estudos utilizou uma melhora de 10-20 mmHg na PaO_2 ou um aumento de 10-20% na $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$.⁽¹³⁾ Além disso, identificamos que o grupo respondedor apresentou menores pontuações no SAPS III e no SOFA e menores níveis de dímero D. Os escores SAPS III e SOFA são sistemas para predição de mortalidade em pacientes internados

na UTI. Além disso, níveis elevados de dímero D em pacientes com COVID-19 apresentam associação com anormalidades hemostáticas e desfechos ruins e podem prever o risco de mortalidade.^(6,14-16) Em conjunto, nossos resultados reforçam a relevância clínica do uso das pontuações no SAPS III e no SOFA e dos níveis de dímero D para prever mortalidade em pacientes com SDRA por COVID-19.

Não encontramos reduções significativas da mortalidade ao compararmos os grupos respondedor e não respondedor (67,2 vs. 74,7%; $p = 0,08$). Outros estudos também não conseguiram determinar essa correlação em pacientes com SDRA por COVID-19. No entanto, um estudo retrospectivo com 648 pacientes intubados com SDRA por COVID-19 e posicionados em pronação mostrou que a resposta da oxigenação pode reduzir a mortalidade.⁽¹⁰⁾ Nossos resultados sugerem que idade, imunossupressão prévia, extensão do envolvimento pulmonar, tempo até o início da primeira sessão de pronação, número de sessões e pH arterial basal são preditores de mortalidade.

A mortalidade geral foi de 69,3%. Nossa hipótese é a de que nossos pacientes apresentaram piores desfechos em virtude de sua condição socioeconômica e sua condição de saúde, avaliada por meio da idade, comorbidades, pontuações no SAPS III e no SOFA, níveis de dímero D e extensão do comprometimento pulmonar. Weiss et al.⁽⁷⁾ encontraram uma mortalidade de 21,4% entre 42 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva e foram submetidos à pronação. A média de idade dos pacientes foi de 58,5 anos, e a média da pontuação no SOFA foi de 6,8 no momento da admissão na UTI. Por outro lado, um bairro de população menos favorecida socioeconomicamente da cidade de Nova York apresentou taxa de mortalidade > 75%.⁽¹⁷⁾ Portanto, é preciso considerar que o presente estudo representa uma população carente de recursos em um país subdesenvolvido.

A elevada taxa de mortalidade também pode ser atribuída ao sistema de saúde sobrecarregado durante o primeiro pico da pandemia no Brasil. A taxa de mortalidade no Brasil foi de aproximadamente 80% entre

Tabela 3. Análise do modelo de regressão logística univariada para preditores de melhora da oxigenação e de mortalidade.

Variáveis	OR	IC95%	p
Resposta da oxigenação ^a			
Pontuação no SAPS III	0,98	0,96-0,99	0,04
Relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial, mmHg	0,98	0,97-0,98	< 0,001
Risco de mortalidade ^b			
Idade, anos	1,04	1,01-1,06	< 0,001
Imunossupressão	3,83	1,35-10,86	0,01
Comprometimento pulmonar, % de envolvimento na TC de tórax			
pH arterial inicial	0,01	0,01-0,02	< 0,001
Tempo até a primeira sessão de pronação, dias	1,18	1,06-1,31	0,01
Sessões de pronação, n	1,31	1,00-1,72	0,04

SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*. ^aA análise univariada incluiu os seguintes dados: pontuação no SAPS III, número de sessões, complacência estática do sistema respiratório, relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inicial e nível de dímero D. ^bA análise univariada incluiu os seguintes dados: idade, tempo até a primeira sessão de pronação, pontuação no SOFA, pontuação no SAPS III, número de sessões, comprometimento pulmonar, imunossupressão, pH arterial inicial e PaCO_2 .

os 250.000 pacientes hospitalizados com COVID-19 e em ventilação mecânica.⁽¹⁸⁾ Além disso, a mediana do tempo até a realização da primeira sessão de pronação foi de 48 h (24-120 h) no grupo respondedor e de 72 h (24-144 h) no grupo não respondedor. Não conseguimos identificar os motivos pelos quais demorou tanto para alguns pacientes serem posicionados em pronação.

O estudo teve várias limitações. Em primeiro lugar, por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível encontrar todos os dados nos prontuários eletrônicos para análise. Em segundo lugar, este é um estudo observacional, e, ao contrário de um ensaio clínico, a decisão e o momento da pronação não puderam ser controlados. Além disso, não foi possível avaliar as estratégias adotadas pelas equipes durante a manobra de pronação. Em terceiro lugar, outros tratamentos para melhorar a resposta à pronação, como o uso de oxigenação por membrana extracorpórea, hemodiálise e recrutamento alveolar, não foram realizados. Por fim, os critérios que utilizamos para avaliar a resposta à pronação não são universais; portanto, comparações com outros estudos devem ser feitas com cautela.

Nosso estudo mostrou que a maioria dos pacientes com SDRA por COVID-19 apresentou melhora da

oxigenação após a pronação. No entanto, a taxa de mortalidade foi elevada, provavelmente em virtude da má condição de saúde e elevado número de comorbidades dos pacientes e da gravidade de sua doença. Esses resultados destacam a utilidade da pronação para melhorar as trocas gasosas em pacientes com COVID-19, principalmente quando realizada precocemente e em indivíduos com melhor condição de saúde.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MCAC, JS, NCR, ACL, GNS e LPI: desenho, concepção e planejamento do estudo; coleta dos dados; interpretação das evidências; e redação e revisão do manuscrito. KRB, JEP, FF, LMF, RAC, AMVS, CCD e RWW: concepção e planejamento do estudo; coleta dos dados; interpretação das evidências; revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. JCF, RDMP e CRFC: desenho, concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Ghelichkhani P, Esmaeili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients: a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e48.
- 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)
- Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2187-2196. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06281-2>
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Grasselli G, Tonetti T, Protiti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201-1208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
- Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):48-55. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.042>
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Möller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021;49(3):e219-e234. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004899>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Mar 24]. COVID-19 Clinical management: living guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
- Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care.* 2021;25(1):128.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2385-2396. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
- Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care.* 2015;60(11):1660-1687. <https://doi.org/10.4187/respcare.04271>
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anestesiol.* 2010;60(1):20-31. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942010000100003>
- Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* 2021;36(2):241-252. <https://doi.org/10.1177/0885066620980399>
- Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião 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)



TC expiratória em pacientes com COVID-19: podemos adicionar dados úteis?

Ruhana Dalla Costa¹ , Matheus Zanon¹ , Guilherme Watte¹ ,
Stephan Philip Leonhardt Altmayer¹ , Tan-Lucien Mohammed² ,
Nupur Verma² , Jan De Backer³, Ben R Lavon³, Edson Marchiori⁴ ,
Bruno Hochhegger^{1,2,5}

1. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Department of Radiology, University of Florida College of Medicine, Gainesville (FL) USA.
3. Department of Respiratory Medicine, Antwerp University Hospital, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.
4. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 2 junho 2021.

Aprovado: 29 novembro 2021.

Trabalho realizado na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a doença das pequenas vias aéreas em pacientes com COVID-19 por meio da prevalência de aprisionamento aéreo (AA) e sua correlação com desfechos clínicos. Também foi avaliada a relação entre opacidades tomográficas nos pequenos vasos sanguíneos e ventilação em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2. **Métodos:** Foram incluídos, retrospectivamente, 53 pacientes com teste de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 entre março e abril de 2020. Todos os indivíduos foram submetidos à TCAR, incluindo aquisições inspiratórias e expiratórias. Os indivíduos foram divididos em dois grupos com base na identificação visual de AA. Os volumes dos pequenos vasos sanguíneos foram estimados por meio de seções transversais < 5 mm² (VS5) derivadas de algoritmos automatizados de segmentação. Modelos de efeito misto foram obtidos para representar o VS5 em função das opacidades lobares tomográficas e da ventilação lobar. **Resultados:** Identificou-se AA em 23 (43,4%) dos 53 participantes. A presença de AA apresentou associação com SpO₂ elevada na admissão (OR = 1,25; IC95%: 1,07-1,45; p = 0,004) e níveis reduzidos de dímero D (OR = 0,99; IC95%: 0,99-0,99; p = 0,039). Pacientes com AA apresentaram menor probabilidade de hospitalização (OR = 0,27; IC95%: 0,08-0,89; p = 0,032). Houve correlação inversa significativa, mas fraca, entre VS5 e opacidades lobares tomográficas (R² = 0,19; p = 0,03) e correlação direta não significativa e fraca entre VS5 e ventilação lobar (R² = 0,08; p = 0,54). **Conclusões:** AA é um achado comum em pacientes com COVID-19 submetidos à TC expiratória. A presença de AA pode apresentar correlação com SpO₂ elevada na admissão, níveis reduzidos de dímero D e menor probabilidade de hospitalização. Além disso, o volume dos pequenos vasos pulmonares pode apresentar correlação negativa com opacidades tomográficas, mas não com ventilação lobar.

Descritores: SARS-CoV-2; COVID-19; Tomografia computadorizada por raios X.

INTRODUÇÃO

O curso da pneumonia por SARS-CoV-2 é caracterizado por hipoxemia grave com complacência pulmonar preservada.^(1,2) As causas subjacentes da insuficiência respiratória aguda por COVID-19 são lesão vascular e vasoconstrição, com lesão microvascular causando vazamento de exsudato pulmonar, que é característico da pneumonia por SARS-CoV-2.^(1,2) A presença de exsudatos inflamatórios nas vias aéreas levando ao remodelamento das vias aéreas e à destruição das paredes alveolares foi descrita como a fisiopatologia de outras doenças pulmonares, como a DPOC e a asma. Esse dano às pequenas vias aéreas leva a obstrução do fluxo aéreo e aprisionamento aéreo (AA), que são marcadores de gravidade e prognóstico da COVID-19.^(3,4) O AA também foi relatado na hipertensão pulmonar causada pelo aumento do calibre das artérias em áreas de atenuação elevada (hiperemia) em comparação com vasos menores em áreas de baixa atenuação (oligemia).⁽⁵⁾ Um grupo de autores relatou que a presença de AA foi significativamente

mais comum em pacientes com COVID-19 admitidos na UTI ou que morreram.⁽⁶⁾ Assim, é razoável questionar se a COVID-19 poderia resultar em danos às pequenas vias aéreas e AA e se a trombose microvascular pode contribuir para constrição bronquiolar ou doença das pequenas vias aéreas.⁽⁷⁾

A TC de tórax tem desempenhado um papel significativo na avaliação da COVID-19, e achados anormais na TC foram relatados em até 90% dos pacientes hospitalizados.^(8,9) A predominância de opacidades em vidro fosco (OVF) é um dos padrões mais comuns da pneumonia por SARS-CoV-2.^(8,9) Embora os exames de imagem não possam diagnosticar SARS-CoV-2, eles podem avaliar a gravidade e a extensão do envolvimento do trato respiratório inferior, bem como fornecer diagnósticos alternativos e revelar patologias concomitantes, como a embolia pulmonar.^(10,11) No entanto, o papel das aquisições de TC expiratórias na COVID-19 ainda não está claro, e a maioria dos centros de imagem inclui apenas as fases inspiratórias para evitar a exposição do paciente a doses

Endereço para correspondência:

Matheus Zanon. Laboratório de Pesquisa em Imagens Médicas (LABIMED), Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, CEP 90020-160, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3214-8000. E-mail: mhgzanon@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

adicionais de radiação.⁽¹²⁾ Assim, a prevalência de AA em pacientes com COVID-19 pode estar subestimada. Alguns estudos de acompanhamento sobre a pneumonia por SARS-CoV-2 demonstraram que o AA também pode ser identificado meses após a infecção.⁽¹³⁾

A TC quantitativa tem sido utilizada para prever desfechos clínicos de diversas doenças pulmonares, e a porcentagem de AA tem sido utilizada como uma das ferramentas quantitativas da TC na avaliação da asma, DPOC e doenças pulmonares intersticiais.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ Com relação à COVID-19, poucos artigos avaliaram os achados quantitativos da TC como marcadores de progressão e prognóstico da doença. Descobriu-se que porcentagens crescentes de consolidação e OVF na TC de tórax estimam o risco de deterioração clínica ou morte em pacientes com pneumonia por COVID-19.⁽¹⁸⁾ Além disso, foi relatado que a diminuição quantitativa do volume de pulmão bem aerado prediz resultados adversos na COVID-19.⁽¹⁹⁾ Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a doença das pequenas vias aéreas em pacientes com COVID-19 por meio da prevalência de AA e sua correlação com desfechos clínicos. Também foi avaliada a relação entre pequenos vasos sanguíneos com opacidades tomográficas e ventilação em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

O conselho de revisão institucional aprovou este estudo transversal retrospectivo, e o consentimento livre e esclarecido foi dispensado. Foram incluídos retrospectivamente pacientes com teste de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 a partir de amostras de *swab* de garganta ou amostras do trato respiratório inferior entre 21 de março de 2020 e 20 de abril de 2020, em três hospitais. Os pacientes deveriam ter sido submetidos à TC de tórax no mesmo período do teste de RT-PCR positivo.

Foram obtidas imagens de TCAR volumétricas de todos os indivíduos, incluindo aquisições em inspiração máxima e ao final de uma expiração normal. A TC em fase expiratória já fazia parte do nosso protocolo institucional de TC para avaliação de infecções pulmonares antes da pandemia de COVID-19. Todas as imagens de TC foram realizadas com tensão de pico do tubo de 120 kVp e corrente fixa do tubo de 200 mAs para a TC inspiratória e de 50 mAs para a TC expiratória com tempo de rotação do *gantry* de 0,5 s. A espessura de corte reconstruída foi de 1,25 mm utilizando um tomógrafo de 64 canais (GE LightSpeed VCT; GE Healthcare, Chicago, IL, EUA).

Os conjuntos de dados das TCAR inspiratórias e expiratórias foram analisados por meio de um sistema de banco de dados digital (CARESTREAM Vue PACS, versão 12.2.1.2; Carestream Health, Rochester, NY, EUA), e os dois radiologistas (com 5 e 9 anos de experiência) que realizaram a análise desconheciam os resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes. A utilização de meios de contraste intravenosos foi solicitada a critério do médico assistente ou do radiologista. Os achados

de TCAR foram descritos segundo a nomenclatura internacional padrão definida pelo glossário da Sociedade Fleischner⁽²⁰⁾ e a classificação da *British Society of Thoracic Imaging* de pneumonia por COVID-19 (clássico, provável, indeterminado ou não COVID-19).⁽²¹⁾ Um escore semiquantitativo foi utilizado para estimar o envolvimento parenquimatoso com OVF e consolidação nas aquisições inspiratórias por meio das seguintes faixas de extensão de lesão: 0-24%, 25-49%, 50-74% e 75-100%. Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na presença de AA, definido como áreas parenquimatosas com menos do que o aumento normal de atenuação e falta de redução de volume nas imagens de TC expiratória final.⁽²⁰⁾ Considerou-se AA regional presente quando pelo menos três lóbulos secundários estavam envolvidos, conforme descrito anteriormente.⁽²²⁾

Os dados sobre as vias aéreas e os pequenos vasos também foram pós-processados por meio de análise de imagens respiratórias funcionais, técnica para avaliação da morfologia das vias aéreas que já foi extensivamente validada em seres humanos.⁽²³⁻²⁵⁾ Reconstruções tridimensionais do pulmão e da vasculatura pulmonar foram criadas por meio de um software (FLUIDDA, Kontich, Bélgica) aprovado pela *Food and Drug Administration* dos EUA. Utilizando um algoritmo automatizado de segmentação de vasos sanguíneos descrito anteriormente,^(26,27) calculamos o volume sanguíneo contido nos vasos em três faixas de seção transversal: < 5 mm³ (VS5); 5-10 mm³ (VS5-VS10) e > 10 mm³ (VS10). Foram criadas representações visuais tridimensionais dos vasos sanguíneos, as quais foram coloridas de acordo com o seu tamanho (Figuras 1 e 2). A partir dos dados derivados das imagens de TC inspiratória e expiratória de campo fechado, foram criados mapas da ventilação presumindo-se que as alterações regionais do volume pulmonar apresentariam relação com a ventilação regional, conforme descrito anteriormente.⁽²⁸⁾ Modelos de efeito misto também foram obtidos para representar o percentual previsto do VS5 em função do volume das opacidades tomográficas dentro de um lobo e da ventilação lobar.

As variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram coletadas dos prontuários médicos eletrônicos das instituições. Esses parâmetros foram baseados em investigações anteriores que encontraram correlações entre essas variáveis e a gravidade da insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19.^(29,30)

Os dados foram apresentados como frequências absolutas e relativas, bem como médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartis. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. Avaliamos associações entre variáveis com testes do qui-quadrado. Para comparar variáveis contínuas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. O teste t de Student foi utilizado para variáveis contínuas para comparações de dois grupos. Todos os testes foram bicaudais com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas

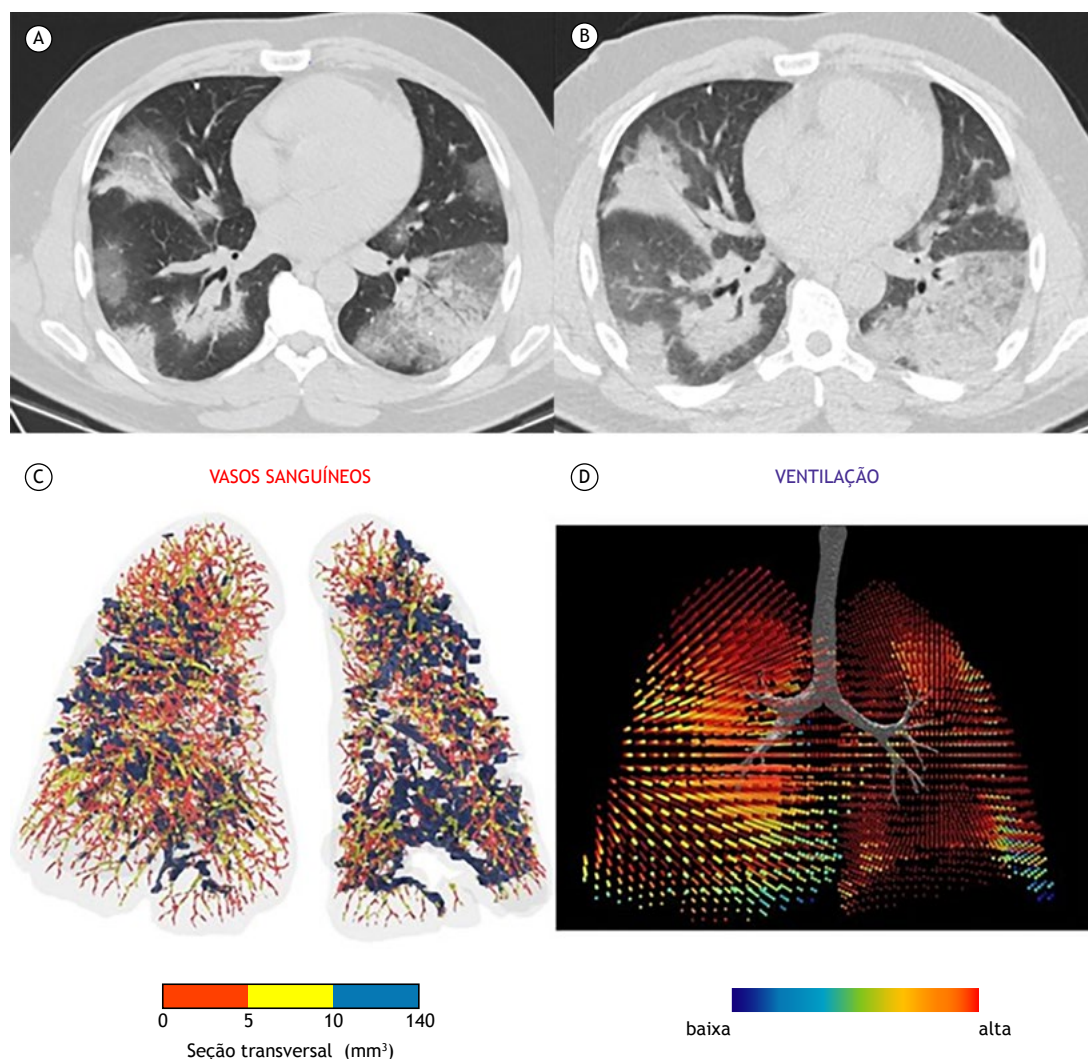


Figura 1. Aparência típica de COVID-19 (padrão clássico) — 50-74% de envolvimento parenquimatoso. Imagens axiais de TCAR adquiridas em inspiração (em A) e expiração (em B) sem nenhuma evidência de aprisionamento aéreo. Em C, representação visual tridimensional dos vasos sanguíneos coloridos de acordo com o seu tamanho (vermelho, amarelo e azul, correspondendo a vasos pequenos, médios e grandes, respectivamente). Seções transversais < 5 mm³ são esparsas em todo o pulmão, indicando vasoconstrição difusa grave mesmo em áreas sem consolidação. No mapa da ventilação (em D), a maioria das áreas do pulmão está colorida em vermelho, representando expansão normal dos volumes lobares entre a inspiração e a expiração, mesmo em áreas onde há vasoconstrição grave dos pequenos vasos sanguíneos.

por meio do programa Stata, versão 15 (Statacorp LP, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS

No total, foram incluídos 53 pacientes, sendo que o AA foi identificado em 23 (43,4%). Não houve diferenças significativas entre os pacientes com AA (grupo AA) e os sem AA (grupo não AA) quanto às características basais (Tabela 1). Ambos os grupos apresentaram prevalências semelhantes de comorbidades que causam AA, como asma e DPOC. De acordo com a classificação por imagem da pneumonia por COVID-19,⁽²¹⁾ o padrão não COVID-19 foi identificado em 6 e 6 pacientes dos grupos AA e não AA, respectivamente (Tabela 1).

Embora a maioria dos pacientes de ambos os grupos tenha apresentado o padrão clássico/provável COVID-19 na TC (Figura 1), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à prevalência dos padrões clássico/provável ou indeterminado para COVID-19 na TC ($p = 0,196$). A maioria dos pacientes incluídos em nosso estudo apresentou < 50% de envolvimento pulmonar nas imagens de TC. Embora as prevalências de $\geq 50\%$ de envolvimento pulmonar tenham sido diferentes entre os grupos, as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,622$).

A Tabela 2 resume a comparação dos desfechos entre os grupos. Houve diferenças significativas entre os grupos quanto à SpO₂ na admissão e o nível de dímero D e quanto à necessidade de hospitalização.

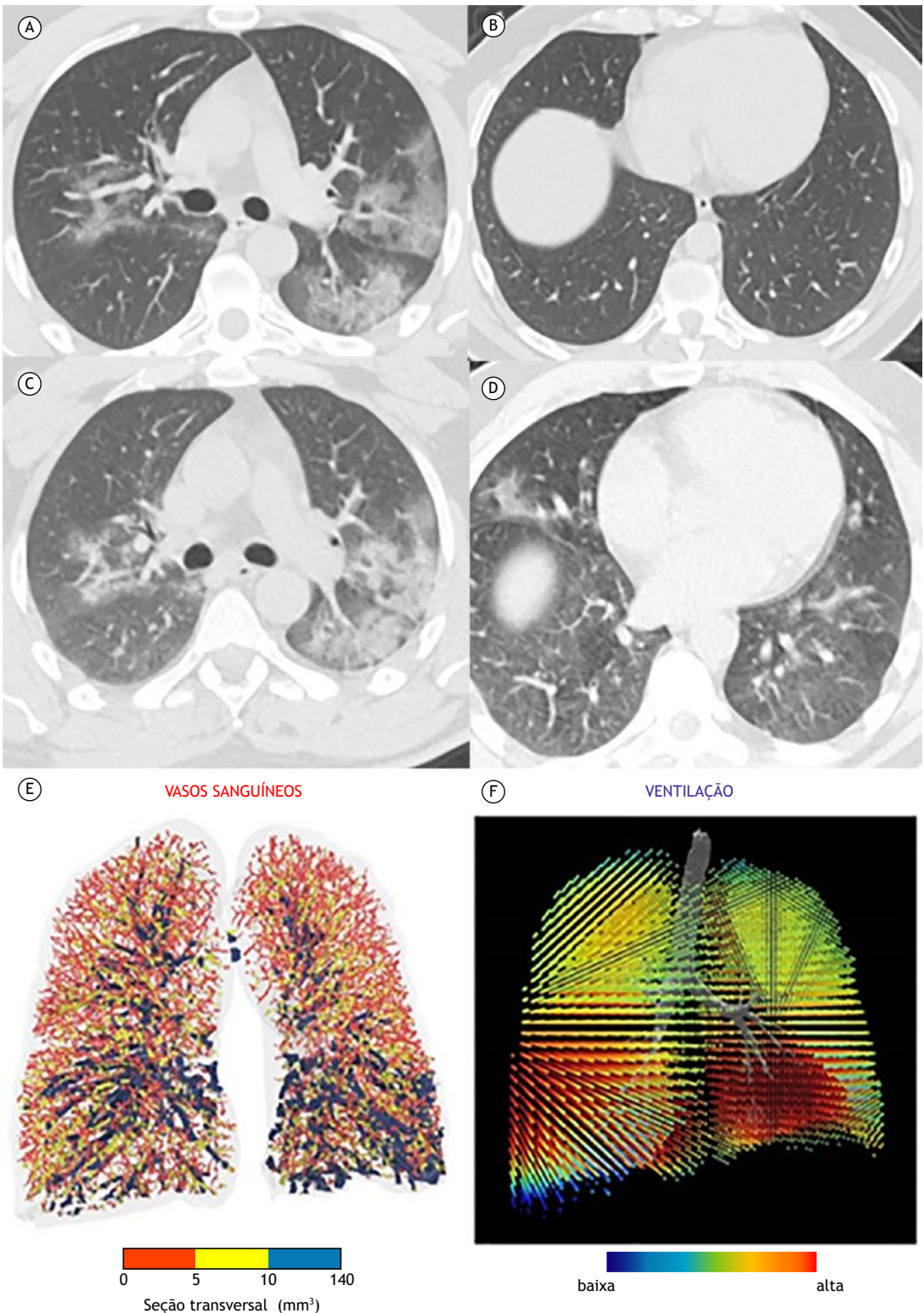


Figura 2. Aparência típica de COVID-19 — 26-49% de envolvimento parenquimatoso. Imagens axiais de TCAR obtidas em inspiração (em A e B) e expiração (em C e D) mostrando aprisionamento aéreo. Em E, representação visual tridimensional dos vasos sanguíneos coloridos de acordo com o seu tamanho (vermelho, amarelo e azul, correspondendo a vasos pequenos, médios e grandes, respectivamente). Seções transversais $< 5 \text{ mm}^3$ são esparsas em todo o pulmão, indicando vasoconstrição difusa grave mesmo em áreas sem consolidação. No mapa da ventilação (em F), a maioria das áreas do pulmão está colorida em vermelho, representando expansão normal dos volumes lobares entre a inspiração e a expiração, mesmo em áreas onde há vasoconstrição grave dos pequenos vasos sanguíneos.

Tabela 1. Características dos pacientes no momento basal (N = 53).^a

Variáveis	Grupos		p
	Não AA (n = 30)	AA (n = 23)	
Sexo feminino	14 (46,7)	11 (47,8)	1,000
Idade, anos	55 ± 17	48 ± 15	0,091
Tempo até a TC, dias	4 [0-8]	4 [1-8]	0,483
Comorbidades			
Asma	2 (6,7)	3 (13,0)	0,642
DPOC	4 (13,3)	0 (0,0)	0,124
Diabetes mellitus	1 (3,3)	4 (17,4)	0,154
Hipertensão	6 (20,0)	5 (21,7)	1,000
TC			
Classificação por imagem ⁽²¹⁾			0,196
Não COVID-19	6 (20,0)	6 (26,1)	
Clássico/provável	21 (70,0)	11 (47,8)	
Indeterminado	3 (10,0)	6 (26,1)	
Grau, %			0,622
0-24	8 (33,3)	7 (41,2)	
25-49	8 (33,3)	7 (41,2)	
50-74	7 (29,2)	2 (11,8)	
75-100	1 (4,2)	1 (5,9)	
Sintomas			
Febre	18 (60,0)	14 (60,9)	1,000

AA: aprisionamento aéreo. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

Tabela 2. Comparação dos desfechos entre os grupos (N = 53).^a

Variáveis	Grupos		p
	Não AA (n = 30)	AA (n = 23)	
SpO ₂ , %	92 ± 4	96 ± 2	0,012
Dímero D, ng/mL	959 [522-1.792]	367 [237-586]	0,001
Linfopenia	13 (43,3)	8 (34,8)	0,581
Hospitalização	22 (73,3)	10 (43,5)	0,028
Tempo de internação, dias	9 [7-18]	8 [3-12]	0,172
Ventilação mecânica invasiva	4 (15,4)	1 (4,3)	0,114
Admissão na UTI	6 (25,0)	3 (13,6)	0,464

AA: aprisionamento aéreo. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ].

Na avaliação inicial, o grupo não AA apresentou menor SpO₂ (p = 0,012) e maiores níveis de dímero D (p = 0,001) do que o grupo AA. Uma proporção maior de pacientes do grupo não AA necessitou de hospitalização em comparação aos do grupo AA (73,3% vs. 43,5%; p = 0,028).

A análise de regressão logística univariada comparou os desfechos entre os grupos. A presença de AA apresentou associação com SpO₂ elevada em 25% na admissão (OR = 1,25; IC95%: 1,07-1,45; p = 0,004) e níveis reduzidos de dímero D (OR = 0,99; IC95%: 0,99-0,99; p = 0,039). Além disso, os pacientes com AA apresentaram menor probabilidade de hospitalização (OR = 0,27; IC95%: 0,08-0,89; p = 0,032).

Houve uma correlação inversa significativa, mas fraca, entre VS5 e opacidades lobares tomográficas (R² = 0,19; p = 0,03; Figura 3). Além disso, houve uma correlação direta não significativa e fraca entre VS5 e ventilação lobar (R² = 0,08; p = 0,54; Figura 4).

DISCUSSÃO

No presente estudo, constatamos que o AA foi um achado comum entre os pacientes que foram submetidos à TC com aquisições expiratórias adicionais. Houve diferença significativa entre os pacientes com e sem AA quanto à SpO₂ na admissão, níveis de dímero D e hospitalização, o que foi confirmado na análise de regressão univariada.

Estudos anteriores relataram prevalências de AA de até 64% em indivíduos com função pulmonar normal.⁽³¹⁾ Tal prevalência é comparável à encontrada em nosso estudo (43,4%). Da mesma forma, apenas 17% dos pacientes incluídos apresentavam comorbidades que poderiam levar ao AA, como asma e DPOC.

Há relatos de que a redução dos vasos pulmonares periféricos apresenta correlação com piores desfechos clínicos na asma, DPOC e hipertensão pulmonar.⁽³²⁻³⁵⁾ Na TC, a redução vascular periférica pode ser representada

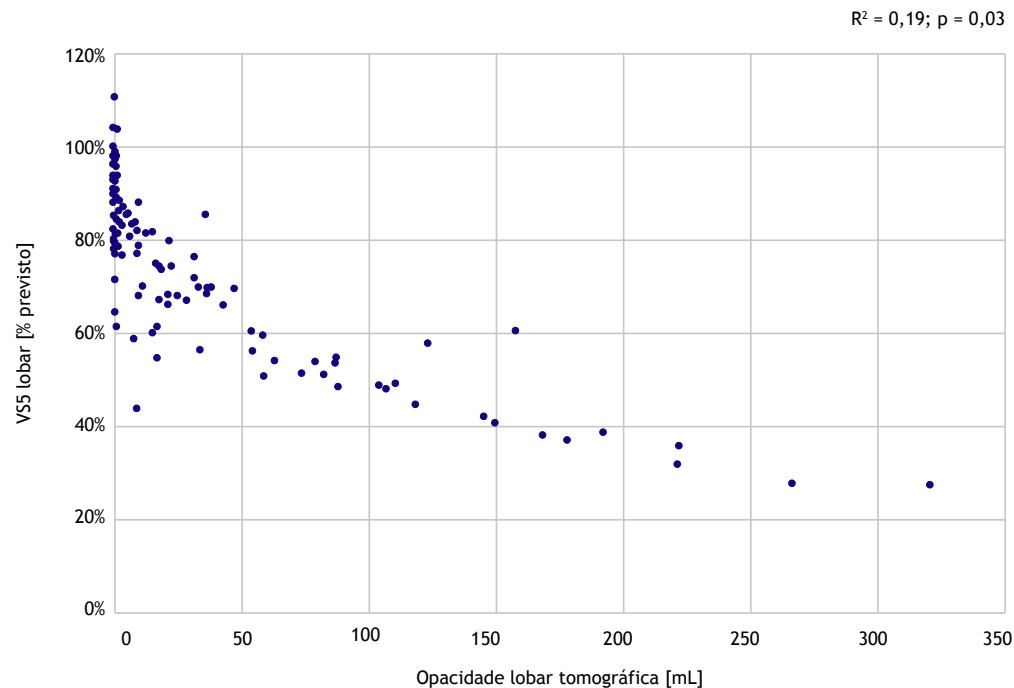


Figura 3. Modelo de efeitos mistos para volume sanguíneo nos vasos com seções transversais < 5 mm² (VS5) em função da opacidade lobar tomográfica avaliada por lobo.

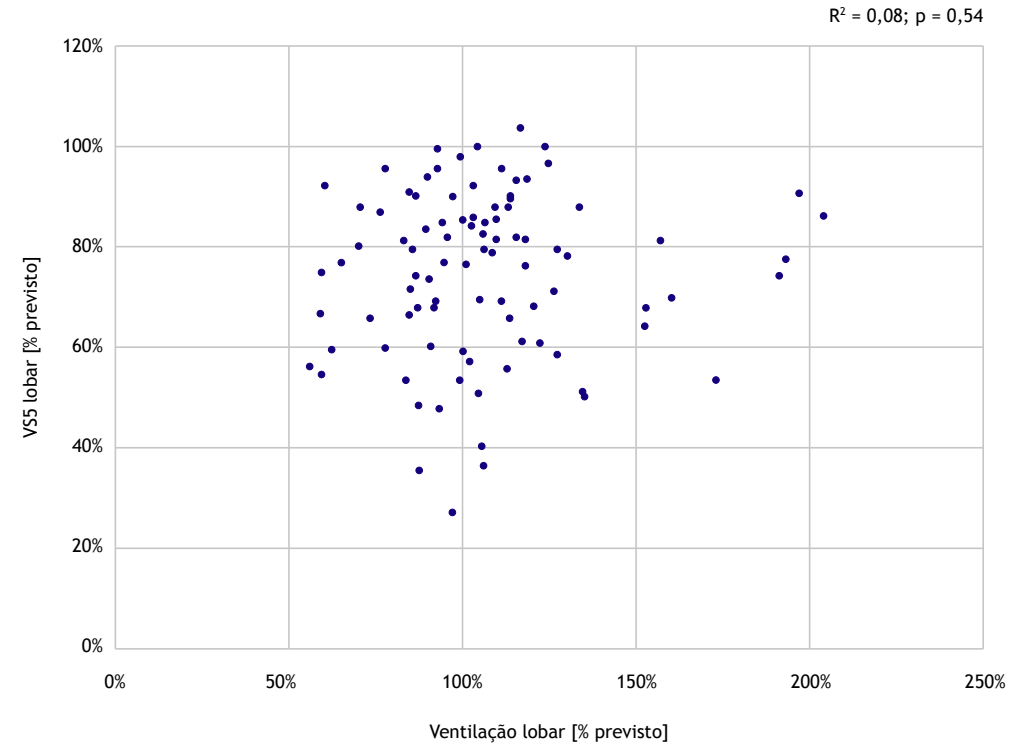


Figura 4. Modelo de efeitos mistos para volume sanguíneo nos vasos com seções transversais < 5 mm² (VS5) em função da ventilação lobar avaliada por lobo.

por menores volumes de VS5. Nosso estudo constatou que o percentual de VS5 dentro de um lobo pulmonar apresentou correlação inversa com o volume das opacidades lobares tomográficas, mas não com a

ventilação lobar. Assim, áreas gravemente constringidas ainda eram bem ventiladas. Esse achado corrobora a hipótese de hipóxia com complacência pulmonar preservada. Também corrobora Lins et al.,⁽²⁶⁾ que

sugeriram que a COVID-19 é uma imitadora infecciosa da hipertensão pulmonar idiopática, uma vez que ambas as doenças podem apresentar coagulopatia microvascular e aumento da muscularização das artérias pulmonares.

O dímero D sérico é um marcador de lesão microvascular. Em pacientes com COVID-19, níveis mais elevados de dímero D estão relacionados a piores desfechos, insuficiência respiratória e embolia pulmonar.^(29,30,36) Isso pode estar relacionado à maior ativação da coagulação sanguínea secundária a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica ou ser uma consequência direta da infecção por SARS-CoV-2. Nossos dados sugerem que pacientes com AA apresentam menor dano vascular e melhores desfechos. Isso pode estar relacionado ao fato de que pacientes com AA na TC de tórax apresentam “mais” doença das vias aéreas do que doença de pequenos vasos. Assim, nossa hipótese foi a de que pode haver dois fenótipos de pneumonia por SARS-CoV-2. Em primeiro lugar, o fenótipo de pequenos vasos, caracterizado por vasoconstrição grave e coagulopatia microvascular, que resulta em hipoxemia com complacência pulmonar preservada. Em segundo lugar, o fenótipo de pequenas vias aéreas, caracterizado por danos nas pequenas vias aéreas, representado nos exames de imagem pela presença de AA. Esses achados precisam ser confirmados por estudos maiores, e ainda é cedo para fazer recomendações sobre se as aquisições expiratórias devem ser incluídas nos exames de TC de todos os pacientes com pneumonia por COVID-19.

Em um estudo anterior com pacientes diagnosticados clinicamente com COVID-19,⁽⁶⁾ o AA foi mais prevalente nos que haviam sido admitidos na UTI ou que morreram. No entanto, esse estudo teve várias limitações que devem ser reconhecidas, o que pode explicar a diferença entre seus resultados e os nossos. Em primeiro lugar, 34,4% de sua amostra apresentaram teste de RT-PCR negativo para SARS-CoV-2, o que enfraquece a

associação entre AA e piores desfechos porque casos não COVID-19 podem ter sido incluídos. Em nosso estudo, todos os pacientes deviam apresentar teste de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Em segundo lugar, eles incluíram uma amostra pequena de pacientes com desfechos ruins.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, reconhecemos a natureza preliminar de nossos achados, incluindo a falta de um grupo de comparação com COVID-19 grave. Em segundo lugar, só pudemos incluir uma amostra pequena, principalmente em virtude de preocupações com a exposição dos pacientes à radiação adicional sem benefícios clínicos claros. Esses resultados preliminares podem encorajar novas investigações com amostras maiores a serem realizadas no futuro.

Em suma, constatamos que o AA é um achado comum em pacientes com COVID-19 submetidos à TC expiratória. O achado de AA pode apresentar correlação com SpO₂ elevada na admissão, níveis reduzidos de dímero D e menor probabilidade de hospitalização. Além disso, o volume dos pequenos vasos pulmonares pode apresentar correlação negativa com opacidades tomográficas, mas não com ventilação lobar, sugerindo que áreas gravemente constrictas ainda são bem ventiladas em pacientes com COVID-19.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BH: autor responsável. RDC e BH: desenho do estudo. RDC, NV, GW, TM, SPLA, MZ, JDB, BRL, EM e BH: redação do manuscrito. RDC, JDB e BRL: aquisição dos dados. RDC, NV, TM, SPLA, MZ, EM, BH, GW e BH: interpretação dos dados. RDC, NV, GW, TM, SPLA, MZ, JDB, BRL, EM e BH: revisão crítica e aprovação do manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):200199. <https://doi.org/10.1183/16000617.0199-2020>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ*. 2006;332(7551):1202-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7551.1202>
- Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med*. 2013;107(11):1667-1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>
- Ussavarungsi K, Lee AS, Burger CD. Mosaic Pattern of Lung Attenuation on Chest CT in Patients with Pulmonary Hypertension. *Diseases*. 2015;3(3):205-212. <https://doi.org/10.3390/diseases3030205>
- Erturk SM, Durak G, Ayyildiz H, Comert RG, Medetalibeyoglu A, Senkal N, et al. Covid-19: Correlation of Early Chest Computed Tomography Findings With the Course of Disease. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(5):633-639. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001073>
- Patel BV, Arachchillage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):690-699. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200642>
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158(1):106-116. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003>
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT

- Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-207. <https://doi.org/10.1148/radiol.202002030>
12. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know [published correction appears in *Radiographics*. 2022 Jan-Feb;42(1):E32]. *Radiographics*. 2020;40(7):1848-1865. <https://doi.org/10.1148/rg.20200159>
 13. Ebner L, Funke-Chambour M, von Garnier C, Ferretti G, Ghaye B, Beigelman-Aubry C. Imaging in the aftermath of COVID-19: what to expect. *Eur Radiol*. 2021;31(6):4390-4392. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07465-6>
 14. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):762-769. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2820>
 15. Hochegger B, Sanches FD, Altmayer SPL, Pacini GS, Zanon M, Guedes ADCB, et al. Air trapping in usual interstitial pneumonia pattern at CT: prevalence and prognosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):17267. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35387-3>
 16. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography [published correction appears in *Lung*. 2008 Jul-Aug;186(4):277] [published correction appears in *Lung*. 2008 Aug;186(4):277]. *Lung*. 2008;186(3):157-165. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9071-0>
 17. Hochegger B, Zanon M, Altmayer S, Pacini GS, Balbinot F, Francisco MZ, et al. Advances in Imaging and Automated Quantification of Malignant Pulmonary Diseases: A State-of-the-Art Review. *Lung*. 2018;196(6):633-642. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0156-0>
 18. Grodecki K, Lin A, Cadet S, McElhinney PA, Razipour A, Chan C, et al. Quantitative Burden of COVID-19 Pneumonia on Chest CT Predicts Adverse Outcomes: A Post-Hoc Analysis of a Prospective International Registry. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(5):e200389. <https://doi.org/10.1148/ryct.20200389>
 19. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2020;296(2):E86-E96. <https://doi.org/10.1148/radiol.202021433>
 20. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
 21. Nair A, Rodrigues J, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020;75(5):329-334. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008>
 22. Karimi R, Tornling G, Forsslund H., Mikko M, Wheelock ÅM, Nyrén S, et al. Differences in regional air trapping in current smokers with normal spirometry. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600345. <https://doi.org/10.1183/13993003.00345-2016>
 23. De Backer JW, Vos WG, Vinchurkar SC, Claes R, Drollmann A, Wulfrank D, et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology*. 2010;257(3):854-862. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100322>
 24. De Backer J, Vos W, Vinchurkar S, Van Holsbeke C, Poli G, Claes R, et al. The effects of extrafine beclomethasone/formoterol (BDP/F) on lung function, dyspnea, hyperinflation, and airway geometry in COPD patients: novel insight using functional respiratory imaging. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(2):88-99. <https://doi.org/10.1089/jamp.2013.1064>
 25. Hajian B, De Backer J, Vos W, Van Holsbeke C, Clukers J, De Backer W. Functional respiratory imaging (FRI) for optimizing therapy development and patient care. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(2):193-206. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1136216>
 26. Lins M, Vandevenne J, Thillai M, Lavon BR, Lanclus M, Bonte S, et al. Assessment of Small Pulmonary Blood Vessels in COVID-19 Patients Using HRCT. *Acad Radiol*. 2020;27(10):1449-1455. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.019>
 27. Rahaghi FN, Argemí G, Nardelli P, Domínguez-Fandos D, Arguis P, Peinado VI, et al. Pulmonary vascular density: comparison of findings on computed tomography imaging with histology. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900370. <https://doi.org/10.1183/13993003.00370-2019>
 28. Bonte S, Lanclus M, Van Holsbeke C, De Backer J. Functional Respiratory Imaging (FRI) shows significant regional ventilation defects in COPD patients as compared to healthy data. *Eur Respir J*. 2020;56(Suppl. 64):2085. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2085>
 29. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.202021561>
 30. Zhang MQ, Wang XH, Chen YL, Zhao KL, Cai YQ, An CL, et al. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing [Article in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):215-218.
 31. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, Matsunaga N, Ueda K, et al. Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology*. 2003;227(3):776-785. <https://doi.org/10.1148/radiol.2273020352>
 32. Ash SY, Rahaghi FN, Come CE, Ross JC, Colon AG, Cardet-Guisasola JC, et al. Pruning of the Pulmonary Vasculature in Asthma. The Severe Asthma Research Program (SARP) Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):39-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2426OC>
 33. Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, Bowler RP, Kindlmann GL, Ross JC, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):231-239. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0162OC>
 34. Matsuoka S, Washko GR, Dransfield MT, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A, et al. Quantitative CT measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation. *Acad Radiol*. 2010;17(1):93-99. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.07.022>
 35. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, Estepar RS, Diaz A, Silverman EK, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(3):218-225. <https://doi.org/10.1164/rccm.200908-1189OC>
 36. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-E188. <https://doi.org/10.1148/radiol.202021544>



Prevalência de infecção latente por tuberculose em pacientes com doença pulmonar intersticial com necessidade de imunossupressão

Vitor Loureiro Dias¹ , Karin Mueller Storrer¹

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Recebido: 17 setembro, 2021.

Aceito: 22 janeiro, 2022.

Trabalho realizado no Complexo Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar a prevalência de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) em pacientes com Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs) que necessitam de imunossupressão. Apenas 5 a 10% dos indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolvem tuberculose, sendo que certos grupos de pacientes apresentam maior risco de doença, tais como os imunocomprometidos. Pacientes com DPIs são frequentemente tratados com imunossupressores, portanto, podem apresentar maior risco de desenvolver a doença. **Métodos:** Estudo prospectivo conduzido no Centro de Referência para DPI da Universidade Federal do Paraná (UFPR), entre Janeiro de 2019 e Dezembro de 2020. O rastreio de ILTB foi realizado por meio da Prova Tuberculínica (PT). **Resultados:** A amostra foi composta por 88 pacientes, dos quais 64,8% eram mulheres, com, em média, 61,4 anos de idade. Os diagnósticos mais frequentes foram DPI associada a doença reumática autoimune (DRAI) (38,6%) e pneumonite de hipersensibilidade (35,2%). Prednisona foi o imunossupressor mais comumente utilizado à época da PT, em combinação com micofenolato (19,3%) ou isoladamente (17,1%). A maioria dos participantes tinha doença pulmonar fibrótica, caracterizada por infiltrado reticular em tomografia computadorizada de tórax (79,5%), bem como comprometimento funcional moderado a grave (Capacidade Vital Forçada (CVF) média de 69,2%). Observou-se uma prevalência de ILTB de 9,1% (Intervalo de Confiança (IC) 95%, 2,1%-15,1%), com mediana da PT de 13. **Conclusão:** Não é comum que pacientes com DPI tratados com imunossupressores sejam avaliados quanto à presença de ILTB, apesar de estarem sob um maior risco de progressão para doença ativa. Este estudo sugeriu a necessidade de uma abordagem mais cuidadosa em relação a esses pacientes.

Descritores: Infecção latente por tuberculose; Doenças pulmonares intersticiais; Imunossupressão; Prova tuberculínica.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), é um grande problema de saúde pública e uma das principais causas de morte globalmente. Em 2019, foram registrados cerca de 10 milhões de casos de tuberculose e quase 1,5 milhões de mortes relacionadas à doença em todo o mundo.⁽¹⁾ A Organização Mundial da Saúde (OMS) elenca o Brasil como um dos países prioritários em relação à tuberculose devido ao alto número de casos, bem como sua alta taxa de coinfeção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).⁽²⁾ Em 2019, aproximadamente 74.000 casos de tuberculose foram registrados⁽³⁾ e cerca de 4.500 mortes estiveram associadas à doença ao redor do país,⁽⁴⁾ com 2.209 casos⁽³⁾ e 157 mortes⁽⁴⁾ no estado do Paraná (PR).

Estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pelo Mtb. Entretanto, a maior parte dos indivíduos infectados não desenvolve doença ativa, apresentando somente uma resposta imunológica

persistente a antígenos do Mtb, o que é conhecido como Infecção Latente por Tuberculose (ILTb). Apenas entre 5 e 10% dos indivíduos infectados desenvolvem a doença ao longo da vida, sendo que o risco de adoecimento é maior em certos grupos, tais como os imunocomprometidos.⁽⁴⁾ O diagnóstico de ILTB fundamenta-se em uma resposta a antígenos do Mtb que é indicada pela Prova Tuberculínica ou por um Ensaio de Liberação de Interferon-Gama (em inglês *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)).⁽⁵⁾ O tratamento da ILTB reduz o risco de progressão para doença ativa em até 90%, sendo um dos componentes da Estratégia pelo Fim da TB (End TB Strategy) da OMS. Deve-se considerar rastrear ILTB em indivíduos com maior risco de doença, tais como pessoas que vivem com HIV⁽⁶⁾, bem como pacientes que vão iniciar o uso de inibidores de Fator de Necrose Tumoral (em inglês *Tumor Necrosis Factor* (TNF)) ou corticoide sistêmico em uma dose igual ou equivalente a 15 mg de prednisona por dia por mais de 1 mês.⁽⁵⁾ Atualmente, não há recomendações

Endereço para correspondência:

Vitor Loureiro Dias

Complexo Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Rua General Carneiro, 181, Curitiba (PR), Brasil.

Tel.: +55 41 99928-8831. E-mail: diasvl@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

específicas para pacientes que estejam sob o uso de outros imunossupressores.

Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs) são um grupo de condições caracterizadas por inflamação e/ou fibrose do tecido pulmonar, cujo tratamento frequentemente inclui o uso de imunossupressores, tais como corticoides.⁽⁷⁾ Dessa maneira, pacientes com DPI e ILTB que estejam sendo submetidos a imunossupressão podem ter maior risco de desenvolver tuberculose ativa. Entretanto, não há estudos que tenham investigado a prevalência de ILTB ou o risco de progressão para doença ativa nessa população.

Considerando tal lacuna no conhecimento atual sobre o tema, este estudo teve como objetivo avaliar por meio da PT a prevalência de ILTB em pacientes com DPI prestes a iniciarem terapia imunossupressora ou que estivessem usando anteriormente um ou mais imunossupressores. Os participantes foram pacientes em acompanhamento no Centro de Referência para DPI da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo conduzido no Centro de Referência para DPI da UFPR, entre Janeiro de 2019 e Dezembro de 2020, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, sob o parecer número 02458018.6.0000.0096.

Foram incluídos pacientes com 18 anos de idade ou mais, diagnosticados com DPI de acordo com diretrizes nacionais e internacionais,⁽⁸⁻¹¹⁾ que estivessem prestes a iniciar terapia imunossupressora ou que se encontrassem anteriormente em uso de um ou mais imunossupressores, e que tivessem concordado em participar do estudo.

Foram excluídos pacientes com silicose, pacientes em uso de inibidores de TNF e pessoas que vivem com HIV, as quais possuem maior prevalência de tuberculose, bem como pessoas com história prévia de tuberculose, que não devem ser submetidas à PT.

Os participantes foram avaliados quanto à presença de cicatriz de vacinação com BCG por meio de visualização direta por um dos pesquisadores. Aqueles que não haviam sido previamente testados foram submetidos à PT com o uso da técnica de Mantoux. Reações iguais ou maiores que 5 milímetros foram consideradas positivas. Participantes com PT positiva foram submetidos a avaliação clínica e radiológica para verificar a presença de tuberculose ativa, e, quando possível, a análise de escarro. Os participantes que não mostravam qualquer evidência de doença ativa foram tratados com isoniazida por seis meses. Dados demográficos, tais como sexo e idade, e dados clínicos, como tipo de DPI e comorbidades, foram coletados a partir do prontuário médico. Dados funcionais e radiológicos, por sua vez, foram coletados a partir de espirometrias e Tomografia Computadorizada (TC) realizadas em datas próximas à da realização da PT.

Os dados foram armazenados e analisados no programa SPSS Statistics v. 22.0. A análise exploratória incluiu médias, valores mínimos, valores máximos e desvio padrão para as variáveis quantitativas, bem como frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas. A análise de associação foi realizada por meio do Teste Exato de Fisher. Valores de *p* abaixo de 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

De Janeiro de 2019 a Dezembro de 2020, 474 pacientes foram atendidos no Centro de Referência para DPI, dos quais 281 não preencheram os critérios de inclusão (53 tinham algum outro diagnóstico, 224 não eram elegíveis para imunossupressão e quatro não concordaram em participar), ao passo que 42 apresentaram critérios de exclusão (oito apresentavam silicose, 24 faziam ou haviam feito uso de inibidores de TNF, quatro viviam com HIV e seis tinham história de tuberculose). Dentre os 151 pacientes restantes, 63 não foram testados, ou por não terem agendado o teste ou por não terem retornado para a leitura. Portanto, 88 pacientes foram incluídos no estudo. O desenho do estudo, com a descrição dos critérios de inclusão e exclusão, é apresentado na Figura 1.

Os participantes (Tabela 1) eram predominantemente do sexo feminino (64,8%), com, em média, 61,4 anos de idade. Os diagnósticos mais frequentes foram DPI associada a doença reumática autoimune (DRAI) (38,6%) e pneumonite de hipersensibilidade (35,2%). O imunossupressor mais comum em uso à época da PT foi a prednisona, tanto em combinação com micofenolato (19,3%) quanto isoladamente (17,1%). A maioria dos participantes tinha comprometimento funcional moderado a grave (Capacidade Vital Forçada (CVF) média de 69,2%). Alguns deles não puderam ser submetidos a espirometria (*n* = 6). A maioria dos participantes tinha doença pulmonar fibrótica, caracterizada pela presença de infiltrado reticular na TC de tórax (79,5%), embora apenas alguns tivessem fibrose extensa com faveolamento (13,6%). Os achados tomográficos foram predominantemente de distribuição periférica (54,5%) e em lobos inferiores (59,1%). Uma vez que a presença de cicatriz de vacinação com BCG foi verificada por meio de visualização direta, não foi possível avaliar os participantes atendidos de forma remota (*n* = 18).

Foram detectados oito participantes com PT positiva (Tabela 2), resultando em uma prevalência de ILTB de 9,1% (95% IC, 2,1%-15,1%). Esses indivíduos eram em sua maioria homens (62,5%), mais velhos (média de 65,9 anos) e apresentavam comprometimento funcional moderado (CVF média de 53,2%), com evidência de doença pulmonar fibrótica (infiltrado reticular na TC de tórax em 87,5%). A mediana da PT foi de 13 (mínima de 7, máxima de 20).

A frequência de reações positivas foi discretamente maior entre indivíduos com história atual ou prévia de

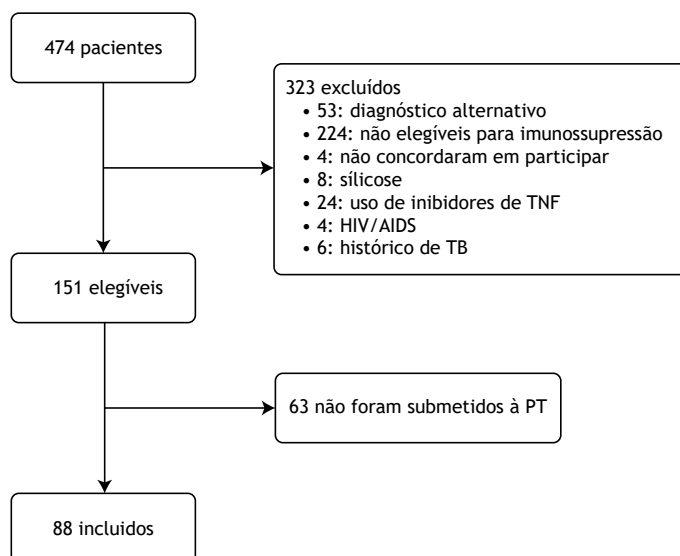


Figura 1. Pacientes incluídos e excluídos.

Tabela 1. Características da população estudada.

Características clínico-epidemiológicas [n = 88]	
Sexo feminino, n (%)	57 (64,8)
Idade em anos, média ± desvio-padrão	61,4 ± 12,5
Diabetes, n (%)	21 (23,9)
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	45 (51,5)
Presença de cicatriz vacinal, n (%) [n = 70]	54 (77,1)
Tipo de DPI [n = 88]	
DPI-DRAI, n (%)	34 (38,6)
Pneumonite de hipersensibilidade, n (%)	31 (35,2)
PIAAI, n (%)	5 (5,7)
Sarcoidose, n (%)	4 (4,5)
Indeterminada, n (%)	11 (12,5)
Outras*, n (%)	3 (3,4)
Tipo de DRAI [n = 34]	
Artrite reumatoide, n (%)	8 (23,5)
Esclerose sistêmica, n (%)	7 (20,6)
Síndrome antissintetase, n (%)	7 (20,6)
Síndrome de Sjögren, n (%)	2 (5,9)
Dermato/polimiosite, n (%)	1 (2,9)
Outras*, n (%)	9 (26,5)
Imunossupressor(es) à época da PT [n = 88]	
Nenhum, n (%)	31 (35,2)
Prednisona e micofenolato, n (%)	17 (19,3)
Prednisona, n (%)	15 (17,1)

CVF: Capacidade Vital Forçada; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; DRAI = Doença Reumática Autoimune; PIAAI = Pneumonia Intersticial com Achados Autoimunes; TC: (tórax) Tomografia Computadorizada. *: bronquiolite obliterante [n = 1], doença pulmonar por metais pesados [n = 1], hemangiomatose capilar pulmonar [n = 1]; ++: granulomatose com poliangiíte [n = 3], granulomatose eosinofílica com poliangiíte [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico [n = 1], sobreposição de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren [n = 1], artrite psoriásica [n = 1]; ++: pacientes com vasculites ou DPIs de acometimento predominante de vias aéreas, sem lesões tomográficas identificáveis; n = número de participantes.

Tabela 1. Continuação...

Azatioprina, n (%)	4 (4,5)
Prednisona e azatioprina, n (%)	4 (4,5)
Prednisona e metotrexato, n (%)	4 (4,5)
Micofenolato, n (%)	3 (3,5)
Ciclofosfamida, n (%)	2 (2,3)
Outros, n (%)	8 (9,1)
Características funcionais [n = 82]	
CVF absoluta, média ± desvio-padrão	2,09 ± 0,84
CVF relativa, média ± desvio-padrão	69,2 ± 22,8
Achados tomográficos [n = 88]	
Infiltrado reticular, n (%)	70 (79,5)
Opacidades em vidro fosco, n (%)	54 (61,4)
Faveolamento, n (%)	12 (13,6)
Distribuição das lesões à TC [n = 88]	
Periféricas, n (%)	48 (54,5)
Difusa, n (%)	21 (23,9)
Peribroncovasculares, n (%)	15 (17,0)
Não se aplica**, n (%)	4 (4,5)
Predominância à TC [n = 88]	
Lobos inferiores, n (%)	52 (59,1)
Sem predomínio, n (%)	22 (25,0)
Lobos superiores, n (%)	10 (11,4)
Não se aplica**, n (%)	4 (4,5)

CVF: Capacidade Vital Forçada; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; DRAI = Doença Reumática Autoimune; PIAAI = Pneumonia Intersticial com Achados Autoimunes; TC: (tórax) Tomografia Computadorizada. *: bronquiólite obliterante [n = 1], doença pulmonar por metais pesados [n = 1], hemangiomatose capilar pulmonar [n = 1]; +: granulomatose com poliangiíte [n = 3], granulomatose eosinofílica com poliangiíte [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico [n = 1], sobreposição de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren [n = 1], artrite psoriásica [n = 1]; ++: pacientes com vasculites ou DPIs de acometimento predominante de vias aéreas, sem lesões tomográficas identificáveis; n = número de participantes.

Tabela 2. Participantes com prova tuberculínica reatora.

Participante	Sexo	Idade	BCG	Tipo de DPI	IS	CVF%	Fibrose	PT
A. G. K.	F	75	sim	DPI-DRAI	PDN+MMF	64,8	não	15
D. S. A. N. L.	F	59	sim	DPI-DRAI	PDN	38,8	sim	7
F. M. F.	M	73	não	Indeterminada	Nenhum	51,2	sim	14
G. A. G.	M	57	sim	Indeterminada	Nenhum	68,4	sim	15
J. A. P.	M	68	não	DPI-DRAI	PDN+MMF	48,0	sim	10
J. M. R. C.	M	62	-	DPI-DRAI	PDN+MTX	37,4	sim	20
M. F. F. L.	F	68	sim	PH	Nenhum	64,0	sim	11
W. R. S.	M	65	-	Indeterminada	Nenhum	-	sim	13

DRAI: Doença Reumática Autoimune; BCG: cicatriz de vacinação com BCG; CVF%: CVF relativa; PH: Pneumonite de Hipersensibilidade; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; IS: imunossupressor(s), MMF: micofenolato de mofetila; MTX: metotrexato; PDN: prednisona; PT: Prova Tuberculínica; F = feminino, M = masculino.

tabagismo, porém, esse achado não foi significativo ($p = 0,059$). Não foi detectada associação significativa entre vacinação prévia com BCG e reações positivas ($p = 0,614$). Apesar de considerar-se que o uso de imunossupressores pode gerar reações falso-negativas,

não houve associação entre imunossupressão e PT negativa (Tabela 3).

Nenhum caso de tuberculose ativa foi observado dentre os participantes durante o período de estudo.

Tabela 3. Associações entre as variáveis estudadas e a PT.

	n	PT não reatora	PT reatora	p
Diabetes, n (%)	21	19 (90,5)	2 (9,5)	1,000
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	45	38 (84,4)	7 (15,6)	0,059
Presença de cicatriz vacinal, n (%)	54	50 (92,6)	4 (7,4)	0,614
PT em vigência de imunossupressão, n (%)	57	53 (93,0)	4 (7,0)	0,445
TC com infiltrado reticular, n (%)	70	63 (90,0)	7 (10,0)	1,000
TC com opacidades em vidro fosco, n (%)	54	49 (90,7)	5 (9,3)	1,000
TC com faveolamento, n (%)	12	10 (83,3)	2 (16,7)	0,299

PT: Prova Tuberculínica; TC: (tórax) Tomografia Computadorizada; n = número de participantes, p = valor de p.

DISCUSSÃO

A prevalência de ILTB encontrada na população estudada (9,1%), embora menor que a estimada para a população mundial (cerca de 25%),⁽¹⁾ foi semelhante àquela encontrada em um estudo envolvendo pessoas que vivem com HIV, outra população de risco, no estado do Paraná (9,0%),⁽¹²⁾ o que pode refletir a prevalência regional da infecção. Dados sobre ILTB em pacientes com DPIs são escassos na literatura. Um estudo avaliou 62 pacientes com sarcoidose e encontrou IGRA positivo em 16 (25,8%) indivíduos.⁽¹³⁾ Um outro estudo avaliou 244 pacientes com pneumoconiose de mineradores de carvão, e encontrou IGRA positivo em 162 (66,4%) destes.⁽¹⁴⁾ Não há estudos sobre ILTB em pacientes com outros tipos de DPI. Não é possível afirmar se a prevalência encontrada neste estudo representa a verdadeira prevalência nessa população. Entretanto, dado que muitos desses pacientes têm maior risco de progredir para doença ativa devido à imunossupressão, o achado de uma prevalência de quase 10% nesse grupo é extremamente relevante, uma vez que identificar a infecção e oferecer tratamento preventivo pode diminuir o risco de desenvolver a doença.

Em relação aos fatores de risco para tuberculose, o tabagismo está entre os mais bem definidos,⁽¹⁵⁾ bem como a diabetes.⁽¹⁶⁾ Neste estudo, nem o tabagismo ($p = 0,059$) nem a diabetes ($p = 1,000$) se mostraram significativamente associados a uma reação positiva. Uma vez que a presença de diabetes foi identificada apenas por meio de dados do prontuário médico, diagnósticos subnotificados podem ter interferido em tal associação.

Embora a vacinação com BCG seja frequentemente associada a reações falso-positivas na PT, implicando uma baixa especificidade para indivíduos vacinados,⁽¹⁷⁾ vários autores afirmam que a vacinação durante a infância tem pouco impacto sobre a PT na idade adulta.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Entretanto, um estudo recente encontrou dados que sugerem o contrário.⁽²¹⁾ Recomenda-se que pessoas que tenham sido vacinadas tardiamente, ou seja, após os primeiros anos de vida, sejam avaliadas por meio de IGRAs.⁽²²⁾ No Brasil, a vacinação com BCG, que é disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é universal e administrada nos primeiros dias de vida, tornando assim improvável uma interferência nos resultados da PT em adultos. Corroborando esses

dados, esta pesquisa não encontrou uma associação entre a presença de cicatriz de vacinação com BCG e PT positiva ($p = 0,614$).

Pacientes com DRAIs têm maior taxa de PTs falso-negativas.⁽²³⁾ Além disso, o uso crônico de prednisona, que é um dos corticoides mais amplamente prescritos para tratar essas doenças, gera impactos negativos na resposta ao PPD,^(21,24) especialmente em doses maiores que 15 mg por dia.⁽²⁵⁾ Entretanto, o efeito de outros imunossupressores na PT e nos IGRAs é pouco descrito na literatura, e não há consenso sobre o melhor método para diagnosticar ILTB em pacientes imunocomprometidos,⁽²⁶⁾ embora os IGRAs pareçam ter maior sensibilidade e especificidade que a PT nessa população.^(23,24) Alguns autores sugerem que a PT e um IGRA devam ser realizados concomitantemente.⁽²⁶⁾ Embora a maioria (64,8%) dos participantes deste estudo tenha sido submetida à PT já em uso de um ou mais imunossupressores, a associação entre a realização do teste em vigência de imunossupressão e uma reação negativa não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,445$). Sugere-se que, se possível, esses pacientes sejam avaliados antes que se inicie o tratamento.⁽²²⁾ Atualmente, a PT é o único método disponível para detectar ILTB no SUS.⁽²⁰⁾ A incorporação de IGRAs ao SUS foi recentemente aprovada, mas apenas para pessoas que vivem com HIV, crianças contatos de casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco hematopoéticas.⁽²⁷⁾

Pacientes com DPIs apresentam maior risco de tuberculose,^(28,29) especialmente aqueles com silicose,⁽³⁰⁾ assim como pacientes com DRAIs,⁽³¹⁾ particularmente quando em associação com DPI.⁽³²⁾ O uso de imunossupressores tais como corticoides,⁽³³⁻³⁵⁾ azatioprina,⁽³⁶⁾ ciclofosfamida⁽³¹⁾ e inibidores de TNF⁽³⁵⁾ é também, por si só, associado a um maior risco de tuberculose. O diagnóstico de tuberculose em pacientes com DPIs é mais complexo devido às alterações parenquimatosas relacionadas à doença intersticial.⁽³⁰⁾ Os participantes deste estudo apresentavam vários desses fatores de risco, entretanto, nenhum desenvolveu tuberculose ativa durante o período do estudo.

Em um estudo com outra população de risco, transplantados renais, os participantes com PT inicial negativa foram testados uma segunda vez para avaliar reativação da resposta imunológica,⁽³⁷⁾ o que

é uma estratégia recomendada por alguns autores para pacientes imunocomprometidos.⁽²²⁾ No Brasil, isso é recomendado apenas para exame periódico de trabalhadores de saúde,⁽³⁸⁾ não tendo sido realizado neste estudo. Entretanto, em caso de contato com paciente com tuberculose ativa após a investigação inicial, o teste deve ser repetido.⁽³⁹⁾

Este foi um dos primeiros estudos a avaliar a presença de ILTB em pacientes com diferentes DPIs, que são uma população de risco pouco abordada. A escolha de investigar somente pacientes que necessitavam de imunossupressão impede a generalização dos achados para todos os pacientes com DPI, no entanto, é justificada pelo fato de esses serem os indivíduos com maior risco de desenvolver tuberculose. Uma vez que o rastreo foi realizado usando a PT, que pode ser mais afetada pela imunossupressão, é possível que a prevalência encontrada neste estudo tenha sido subestimada. Infelizmente, os IGRAs não estão disponíveis no SUS, e, embora sua inclusão esteja prevista para breve, eles não serão disponibilizados para pacientes em

uso de imunossupressores. Também é possível que tenha havido vieses de confusão relacionados a outras variáveis associadas a maior risco de tuberculose, tais como renda familiar.

A detecção precoce de ILTB é de vital importância, a fim de que se possa oferecer tratamento preventivo, como recomendado pela Estratégia pelo Fim da TB da OMS. Pacientes com DPI que são tratados com imunossupressores não são comumente avaliados quanto à presença dessa infecção, apesar de encontrarem-se sob maior risco de progressão para doença ativa. Este estudo revelou uma prevalência de ILTB de 9,1% em uma amostra desses indivíduos, sugerindo a necessidade de uma abordagem mais cuidadosa em relação a esses pacientes. São necessários mais estudos para que se estabeleça uma definição mais completa do papel do rastreo de ILTB nessa população.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ambos os autores participaram ativamente de todas as etapas de desenvolvimento deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization – WHO. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020. Report No.: 9789240013131.
- Brasil. Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Report No.: 978-85-334-2496-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Report No.: 978-85-334-2696-2.
- World Health Organization – WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
- Jee AS, Corte TJ. Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Drugs*. 2019;79(14):1511-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01178-x>. PMID:31399860.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(S2):S1-133.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>. PMID:24032382.
- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>. PMID:26160873.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vassakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-69. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>. PMID:32706311.
- Kussen GM, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):69-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.007>. PMID:26706018.
- Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael JS, Christopher DJ. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India*. 2015;32(1):91-2. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.148467>. PMID:25624613.
- Jin Y, Wang H, Zhang J, Ding C, Wen K, Fan J, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among coal workers' pneumoconiosis patients in China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):473. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5373-1>. PMID:29642880.
- Alipour Faye E, Moosavi SAJ, Kouranifar S, Delbandi AA, Teimourian S, Khoshmirsafa M, et al. The effect of smoking on latent tuberculosis infection susceptibility in high risk individuals in Iran. *J Immunoassay Immunochem*. 2020;41(5):885-95. <http://dx.doi.org/10.1080/15321819.2020.1806075>. PMID:32799615.
- Ping PA, Zakaria R, Islam MA, Yaacob LH, Muhamad R, Wan Mohamad WMZ, et al. Prevalence and Risk Factors of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):305. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18010305>. PMID:33406582.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Ravignone M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1405427>. PMID:26017823.
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204. PMID:17131776.
- Neema S, Radhakrishnan S, Dabbas D, Vasudevan B. Latent tuberculosis in psoriasis patients planned for systemic therapy – a prospective observational study. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(3):429-32. http://dx.doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_698_20. PMID:34211910.
- Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Da Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20210054.
- Hacioglu A, Borekci S, Melikoglu M, Ozguler Y, Esatoglu SN, Ugurlu S, et al. Screening for latent tuberculosis before starting TNF-alpha inhibitors in a population with high BCG vaccination rates. *Rheumatol Int*. In press, 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04926-z>. PMID:34228162.
- Hashash JG, Abou Fadel C, Hosni M, Hassoun L, Kanafani Z, Regueiro MD. Approach to latent tuberculosis infection screening before biologic therapy in IBD patients: PPD or IGRAs? *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(9):1315-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa139>. PMID:32483628.
- Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-γ release assays in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):417-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2817-6>. PMID:25376466.

24. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, Werlind AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2340-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21605>. PMID:21319275.
25. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med*. 1976;84(3):261-5. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-84-3-261>. PMID:1259260.
26. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022445. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022445>. PMID: 30209157.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
28. Shachor Y, Schindler D, Siegal A, Lieberman D, Mikulski Y, Bruderman I. Increased incidence of pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. *Thorax*. 1989;44(2):151-3. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.44.2.151>. PMID:2929001.
29. Wong C, Sahni S, Cheema MAI, Iftikhar A. Mycobacterium tuberculosis Infection in the setting of interstitial lung disease: coincidence or bad luck? *Cureus*. 2018;10(10):e3391. PMID:30533326.
30. Ehrlich R, Akugizibwe P, Siegfried N, Rees D. The association between silica exposure, silicosis and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2021;21(1):953. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-021-10711-1>. PMID:34016067.
31. Vadillo Font C, Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev Clin Esp*. 2003;203(4):178-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565\(03\)71232-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565(03)71232-6). PMID:12681200.
32. Long W, Cai F, Wang X, Zheng N, Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(2):80-6. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2019.1682187>. PMID:31656117.
33. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21705>. PMID:16463407.
34. Falagas ME, Voudoukoulou PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(6):477-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.010>. PMID:17913470.
35. Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(2):207-28. <http://dx.doi.org/10.1080/17446666.2019.1705785>. PMID:31852268.
36. Fortes FML, Sorte NB, Mariano VD, Andrade LD, Oliveira FA, Santos MCA, et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):6993-7004. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6993>. PMID:33311945.
37. Maciel MMMD, Ceccato MDG, Carvalho WDS, Navarro PD, Farah KP, Miranda SS. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):461-8. PMID:30726322.
38. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20190023. PMID:31038654.
39. Keane J, Bresnahan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):443-9. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283025ec2>. PMID:18525359.



Hiporexia e características celulares e bioquímicas do líquido pleural como variáveis preditivas em um modelo para diagnóstico de tuberculose pleural

Ana Paula Santos¹, Marcelo Ribeiro-Alves², Raquel Corrêa³,
Isabelle Lopes³, Mariana Almeida Silva³, Thiago Thomaz Mafort¹,
Janaina Leung¹, Luciana Silva Rodrigues³, Rogério Rufino¹

1. Departamento de Pneumologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Laboratório de Pesquisa Clínica em DST/AIDS, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Laboratório de Imunopatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 30 junho 2021.

Aprovado: 28 setembro 2021.

Trabalho realizado no Departamento de Pneumologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: o diagnóstico da tuberculose pleural (TBpl) é um desafio devido à sua natureza paucibacilar e à necessidade de procedimentos invasivos. Este estudo visou identificar variáveis facilmente disponíveis, bem como construir um modelo preditivo para o diagnóstico da TBpl que possa permitir a utilização de uma estratégia alternativa precoce e acessível em unidades de cuidados básicos de saúde. **Métodos:** um estudo transversal observacional comparou pacientes com TB e não TB seguidos em um hospital terciário brasileiro entre 2010 e 2018. Foi realizada uma análise de regressão logística incondicional que foi validado e aplicado em um modelo de classificação de árvore de decisão (CAD) em pacientes com diagnóstico empírico de TB. Foram calculados precisão (Prec), sensibilidade (Se), especificidade (Esp), assim como os valores preditivos positivos e negativos. **Resultados:** de 1.135 pacientes com diagnóstico de TB, 160 foram considerados para análise (111 com TBpl confirmada e 49 com TBpl não confirmada). 58 pacientes não TB foram considerados como controles. Hiporexia [odds ratio ajustado (ORa) 27,39 (95% IC 6,26-119,89)] e características celulares/bioquímicas do líquido pleural (LP) (polimorfonuclear em duas categorias: 3%-14% ORa 26,22, 95% IC 7,11-96,68; e < 3% ORa 28,67, 95% IC 5,51-149,25; e proteína $\geq$ 5g/dL ORa 7,24, 95% IC 3,07-17,11) foram associadas a um risco mais elevado de tuberculose. O diagnóstico de CAD construído ao empregar essas variáveis mostrou valores de Prec = 87,6%, Se = 89,2%, Esp = 84,5% para o diagnóstico de TB e foi aplicado com sucesso em doentes com TB não confirmada. **Conclusão:** o modelo CAD mostrou um excelente desempenho para o diagnóstico de TB e pode ser considerado como estratégia alternativa de diagnóstico, utilizando padrões clínicos em associação com características celulares/bioquímicas do LP, que são acessíveis e facilmente realizados em unidades de cuidados básicos de saúde.

Descritores: Tuberculose pleural; Diagnóstico; Classificação em árvores de decisão.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um grande problema de saúde pública em todo o mundo.⁽¹⁾ A tuberculose pleural (TBpl) é a forma mais comum da tuberculose extrapulmonar, representando 42% de todos os casos extrapulmonares.^(2,3) Além de sua frequência, o diagnóstico de TB pode ser um desafio devido à natureza paucibacilar das amostras biológicas dos pacientes, bem como à necessidade de procedimentos invasivos.⁽⁴⁾

A coloração Ziehl Neelsen (ZN) e a cultura micobacteriana de líquido pleural (LP) e/ou tecido pleural são os métodos padrão ouro para o diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, todavia suas taxas de sucesso são relativamente ineficazes.⁽⁵⁾ A identificação do granuloma no exame histopatológico do tecido pleural também é considerada como critério de diagnóstico.⁽⁶⁾ Entretanto, além de ser invasiva, a biópsia

pleural é dependente do operador, relativamente cara, e pode ser limitada por contraindicações clínicas, bem como estar associada com complicações.⁽⁷⁻⁹⁾ A medida da adenosina deaminase (ADA) no LP pode fornecer um diagnóstico provável de TBpl em ambientes de alta prevalência, considerando que níveis elevados de ADA também podem ser observados em outras doenças infecciosas, inflamatórias ou malignas.^(6,10,11) Além disso, a avaliação dos biomarcadores sobre derrame pleural configura uma alternativa para o diagnóstico da tuberculose.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Recentemente, nosso grupo de pesquisa mostrou que o interferon-gama (IFN- γ) foi um excelente teste para confirmação ou exclusão de TB em comparação com outros dois biomarcadores (proteína indutora de IFN- γ 10 kD e ADA) e que a combinação de IFN- γ e ADA, em um ponto de corte revisado, mostrou ser particularmente útil para a confirmação de TBpl.⁽¹⁵⁾ Entretanto, esses métodos podem estar disponíveis apenas em centros de referência,

Endereço para correspondência:

Ana Paula Santos. Bv 28 de setembro, 77, 2º andar – Pneumologia, Vila Isabel, 20551-030 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel.: +55 21 28688257 / +55 21 997976413. E-mail: anapsantos.ip@gmail.com
Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ.

enquanto as unidades de cuidados básicos de saúde não podem contar com os mesmos.

A fim de superar as limitações mencionadas acima, o que determina a prática de um diagnóstico empírico não raro com base em critérios clínicos e radiológicos, como publicado anteriormente,⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ nosso grupo de pesquisa propôs a aplicação de parâmetros bioquímicos e celulares convencionais do LP, que carecem de especificidade quando considerados isoladamente,⁽⁴⁾ mas quando em combinação com outros ou com características clínicas poderiam discriminar entre a presença de derrame pleural tuberculoso ou não. Para essa finalidade, um modelo preditivo para diagnóstico de TBpl foi validado por nós com base na hiporexia, células polimorfonucleares (células PMN) e níveis de proteína no LP, que foi aplicado em casos empíricos de TBpl para que pudesse ser realizada uma validação interna.

MÉTODOS

Modelo de estudo

Um estudo transversal foi realizado com base em prontuários médicos de pacientes com derrame pleural sob investigação e que foram atendidos entre janeiro de 2010 e janeiro de 2018 no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HuPe/Uerj), na cidade do Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Foram incluídos pacientes com pelo menos 18 anos e que frequentaram o Ambulatório de Tuberculose do HuPe com diagnóstico de TBpl. Foram excluídos pacientes cujos resultados do tratamento da tuberculose eram desconhecidos (perda do acompanhamento). Pacientes com derrame pleural classificados como não TB acompanhados na Clínica Ambulatorial de Doenças Pleurais do mesmo hospital foram considerados como controles.

O comitê de ética da instituição aprovou o estudo sob o protocolo #2612/2010.

Critérios para diagnósticos

A classificação para TBpl foi estratificada da seguinte forma: i) tuberculose pleural confirmada (TBpl confirmada): ZN positivo ou isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* na amostra respiratória, líquido pleural ou tecido pleural, ou mesmo identificação de granuloma na análise histopatológica, ou pacientes com manifestações clínicas de TBpl e um derrame pleural linfocitário e exsudativo com dosagem de ADA acima de 40 IU/L que se recuperaram completamente após pelo menos seis meses de tratamento para TB; ii) tuberculose pleural não confirmada (TBpl não confirmada): casos com manifestações clínicas de TBpl que não preencheram a TBpl confirmada e se recuperaram totalmente após pelo menos seis meses de tratamento para TB.

Não tuberculose (não TB): os pacientes foram definidos como aqueles com doenças pleurais ou pleuropulmonares diferentes da TB, nos quais o diagnóstico foi concluído com base em características clínicas, laboratoriais, radiológicas, microbiológicas ou citopatológicas/histopatológicas.

Coleta de dados

Os registros médicos de todos os pacientes foram revisados a fim de avaliar informações físicas, clínicas e demográficas, histórico médico e dados laboratoriais. De acordo com a presença e duração subjetiva relatada, foram incluídos sinais e sintomas como tosse, febre, dor no peito, dispneia, sudorese noturna, hiporexia e perda de peso. O status do vírus da imunodeficiência humana – Human Immunodeficiency Virus (HIV) e outras comorbidades também foram registrados. Foram registrados dados sobre testes diagnósticos de rotina do LP, incluindo um painel químico, contagem total e diferencial de células, medição de ADA, citopatologia e análise microbiológica (ZN e cultura de meios sólidos). Nos casos em que foi realizada a biópsia pleural com agulha de Cope, foram registrados os resultados da análise histopatológica, da coloração ZN e da cultura de micobactérias.

Análise estatística

Para análise estatística, os dados categóricos e contínuos foram apresentados em frequência (porcentagem), mediana e intervalo interquartil (IQ), respectivamente. O teste exato de Fisher e o teste t foram usados para comparações de grupo. Análises de regressão logística simples e múltiplas, bem como incondicionais, foram realizadas, e os índices de probabilidade [odds ratio (OR)] e OR ajustado (ORa) com seu intervalo de confiança (IC) de 95% (95% IC) foram calculados. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

A classificação de árvore de decisão (CAD) foi selecionada como modelo preditivo porque permite uma interpretação simples e fácil das regras, e foi construída com uma implementação do algoritmo Quinlan C4.5 disponível nos pacotes 'rpart' versão 4.1-10 para o software de código aberto R versão 3.3.1.⁽²⁰⁾ A CAD foi construída com base em casos de TBpl confirmada e não TB em um subconjunto de nove [hepatite viral, febre, dispneia, hiporexia, perda de peso, percentual de células PMN, percentual de células mononucleares (células MN), proteína e albumina no líquido pleural] das 22 variáveis pré-selecionadas (idade, diabetes mellitus, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, câncer, transplante anterior, hepatite viral, doença autoimune, tratamento imunossupressor, febre, tosse, dores no peito, dispneia, perda de peso, hiporexia, sudorese noturna, raio X do tórax, percentagem de células PMN, percentagem de células MN, proteínas e albumina no líquido pleural) eliminando sucessivamente pelo menos 20% de variáveis importantes (com importância para a classificação da floresta aleatória) usando o erro *out-of-bag* como critério de minimização dos classificadores da floresta aleatória (número de árvores igual a 1.000) implementados no pacote R 'varSelRF' versão 0.7-5. A árvore ajustada ao empregar o algoritmo de poda foi realizada para minimizar a esperada precisão da previsão de validação cruzada de 10 vezes. A poda incluiu um parâmetro de complexidade de 0,25, informando ao algoritmo que qualquer divisão que não melhorasse o ajuste em 25% provavelmente a mesma

seria podada por uma validação cruzada de 10 vezes. Portanto, o algoritmo não precisaria prosseguir com ele. Além disso, o desempenho da CAD construída foi valorizado por sua precisão (Prec), sensibilidade (Se), especificidade (Esp), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), e razões falso-positivo e negativo com 95% de IC além da área sob a curva (ASC) de características operacionais do receptor (ROC).

RESULTADOS

De janeiro de 2010 a janeiro de 2018, 1.135 pacientes foram diagnosticados com TB ativa no Hupe/Uerj. Destes, 397 tinham uma apresentação extrapulmonar da TB, e 212 (53%) tinham TBpl, sendo 160 pacientes considerados para análise. Outros 52 pacientes foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão. Os 58 casos não TB incluíam 34 casos de neoplasia (16 adenocarcinomas, quatro linfomas, dois carcinomas, um fuso epitelial e 11 tipos celulares não especificados), 11 insuficiências renal/cardíaca, quatro empiemas, dois lúpus eritematosos sistêmicos, uma doença hepática, um quilotórax e cinco casos de derrame pleural indefinido (Figura 1).

As características sociodemográficas e clínicas de todos os pacientes são mostradas na Tabela 1. Os pacientes TBpl eram mais jovens que os não TB e tinham menor probabilidade de apresentar outras comorbidades, tais como câncer, insuficiência cardíaca, hepatite viral e transplante anterior. Além disso, febre, dor torácica, hiporexia, perda de peso e sudorese noturna foram observados com mais frequência nos casos de TBpl, bem como em níveis mais altos de medida de ADA, frequência de células MN, proteína total e níveis de

albumina, assim como frequência reduzida de células PMN. Os casos confirmados e não confirmados de TBpl foram homogêneos, exceto para a idade (Tabela 1). Em comparação com pacientes não TB, pacientes mais jovens apresentaram um risco maior para o diagnóstico de TB (30-44 anos: OR 4,6, 95% IC 1,63-12,99; 18-29 anos: OR 6,16, 95% IC 1,79-21,16). Essa associação persistiu em múltiplas análises logísticas incondicionais ajustando-se para o gênero, comorbidades, sinais/sintomas, aparência radiológica e análises citológicas e bioquímicas de fluidos pleurais (Tabela 2).

Febre, dor torácica, perda de peso e hiporexia foram os sinais/sintomas considerados como fatores de risco para a confirmação do TBpl. Destes, a hiporexia apresentou o maior número de OR [27,39 (95% IC 6,26-119,89)]. As características citológicas no LP mostraram comportamento inverso uma vez que uma frequência reduzida de células PMN mostrou chance maior de ser diagnosticada em TBpl (células PMN 3%-14%: ORa 8,78, 95% IC 3,35-22,97 e células PMN < 3%: ORa 28,67, 95% IC 5,51-149,25) e quanto maior a faixa percentual de células MN, maior a chance de diagnóstico com TBpl (células MN 85%-97,5%: ORa 9,04, 95% IC 3,34-24,42 e células MN ≥ 97,5%: ORa 33,67, 95% IC 6,26-181,01). Níveis de proteína acima de 5g/dL também foram identificados como um fator de risco para a doença infecciosa (ORa 7,24, IC 95% 3,07-17,11) (Tabela 2).

De 22 variáveis pré-selecionadas, nosso modelo escolheu nove para a classificação CAD, que incluiu hepatite viral, febre, dispneia, hiporexia, perda de peso, porcentagem de células PMN, porcentagem de células MN, proteína e albumina sobre LP. Ao final da análise, a CAD podada usou apenas três variáveis

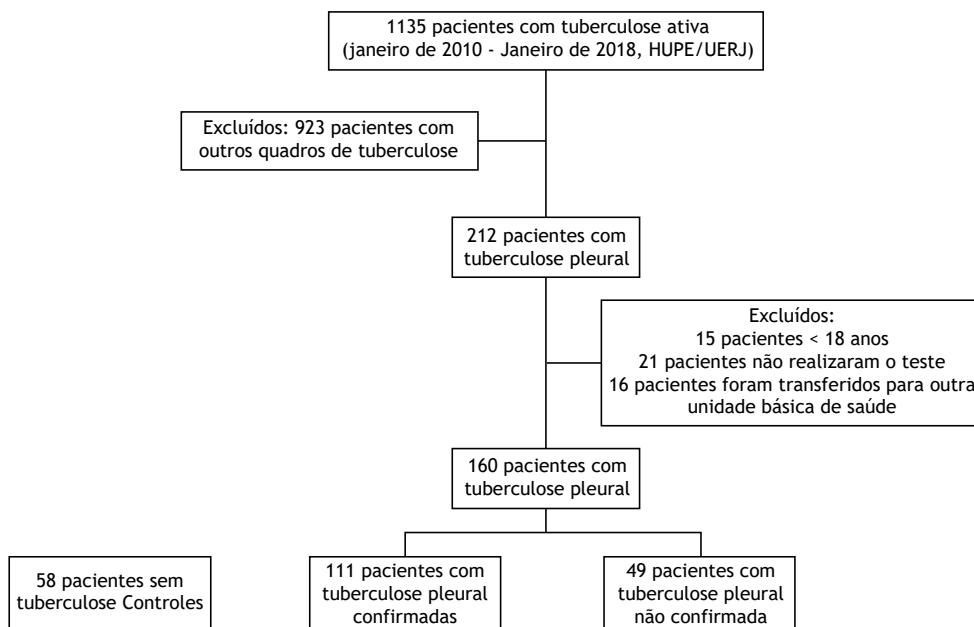


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo. Tuberculose pleural de acordo com os critérios de elegibilidade e casos não TB considerados controle.

Tabela 1. Características de base populacional estudada. Foi realizada uma análise univariada comparando os grupos TBpl e não TB. Também foram comparados os grupos TBpl confirmada e não confirmada.

	Não TB (58) N (%)	Confirmada (111) N (%)	TBpl Não confirmada (49) N (%)	<i>p</i>	
				Não TB vs TB	TBpl confirmada vs. TBpl não confirmada
Gênero, %					
Masculino	32 (55,2)	64 (57,7)	30 (61,2)		
Feminino	26 (44,8)	47 (42,3)	19 (38,8)	0,64	0,73
Idade, anos					
Mediana e intervalo interquartil (IQ)	62 (49-73)	43 (30-53)	32 (25-48)	< 0,0001	0,004
HIV status, %					
Positivo	2 (3,4)	1 (0,9)	3 (6,1)		
Negativo	37 (63,8)	66 (59,5)	29 (59,2)		
Recusou fazer o teste	-	2 (1,8)	1 (2,0)	0,68	0,26
Desconhecido	19 (32,8)	42 (37,8)	16 (32,7)		
Comorbidades prévias, %					
Hipertensão arterial	17 (29,3)	25 (22,5)	6 (12,2)	0,27	0,28
Diabetes mellitus	8 (13,8)	9 (8,1)	2 (4,1)	0,29	0,27
Insuficiência renal crônica	4 (6,9)	4 (3,6)	2 (4,1)	0,59	0,83
Câncer	10 (17,2)	2 (1,8)	1 (2,0)	< 0,0001	0,83
Insuficiência cardíaca	7 (12,1)	-	1 (2,0)	< 0,0001	0,26
DPOC/Asma	2 (3,4)	1 (0,9)	-	0,27	0,67
Transplante recente	4 (6,9)	-	1 (2,0)	0,02	0,26
Doença autoimune	2 (3,4)	6 (5,4)	3 (6,1)	0,79	0,82
Hepatite viral	5 (8,6)	-	1 (2,0)	0,006	0,26
Terapia imunossupressiva	5 (8,6)	5 (4,5)	6 (12,2)	0,91	0,07
Sinais/sintomas, %					
Febre	13 (22,4)	83 (74,8)	36 (73,5)	< 0,0001	0,63
Tosse	29 (50)	65 (58,6)	30 (61,2)	0,41	0,54
Dor torácica	25 (43,1)	71 (64,0)	26 (53,1)	0,04	0,41
Dispneia	43 (74,1)	66 (59,5)	28 (57,1)	0,09	0,47
Hipoporexia	2 (3,4)	57 (51,4)	22 (44,9)	< 0,0001	0,56
Perda de peso	20 (34,5)	69 (62,2)	35 (71,4)	< 0,0001	0,13
Sudorese noturna	10 (17,2)	58 (52,3)	22 (44,9)	< 0,0001	0,53
Duração dos sinais/sintomas, dias					
Mediana e intervalo interquartil (IQ)	75 (30-180)	30 (20-60)	30 (17-90)	0,001	0,94
Características do LP					
Mediana e intervalo interquartil (IQ)					
Total da contagem de células, mm ³	1135 (500-2600)	2305 (795-3875)	2435 (1300-3800)	0,72	0,65
Mononuclear (MN), %	78 (56-90)	95 (90-98)	85 (70-95)	< 0,0001	0,44
Polimorfonuclear (PMN), %	20 (10-41)	5 (2-10)	15 (5-30)	< 0,0001	0,43
Proteína total, g/dL	4,2 (3,6-5,3)	5,5 (5,0-5,9)	5,5 (5,1-6,3)	< 0,0001	0,44
Albumina, g/dL	2,6 (2,0-3,1)	2,9 (2,6-3,2)	2,9 (2,9-3,3)	0,006	0,19
LDH, UI/L	210 (137-697)	411 (256-780)	513 (324-727)	0,25	0,73
ADA, UI/L					
Mediana e intervalo interquartil (IQ)	39 (24,5-74,5)	71,5 (46,5-93,2)	-	0,008	-
Raio X do tórax					
Derrame pleural unilateral	41 (70,7)	73 (65,8)	32 (65,3)		
Derrame pleural bilateral	9 (15,5)	3 (2,7)	1 (2,0)		
DPU + infiltrado pulmonar	6 (10,3)	28 (25,2)	15 (30,6)	0,001	0,78
DPB + infiltrado pulmonar	1 (1,7)	1 (0,9)	-		
Ausência de dados	1 (1,7)	6 (5,4)	1 (2,0)		

Tabela 2. Análise de características clínicas, radiográficas e laboratoriais em múltiplos modelos de regressão logística incondicional para tuberculose pleural (TBpl).

Características	Odds ratio (IC 95%)	Odds ratio ajustado (IC 95%)	p
Gênero			
Masculino	1	1	
Feminino	0,9 (0,48-1,71)	1,09 (0,54-2,21)	0,80
Idade			
60-74 anos	1	1	
≥ 75 anos	0,29 (0,08-1,06)	0,2 (0,05-0,82)	0,02
45-59 anos	1,66 (0,68-4,04)	1,25 (0,47-3,34)	0,65
30-44 anos	4,6 (1,63-12,99)	5,02 (1,53-16,54)	0,008
18-29 anos	6,16 (1,79-21,16)	6,31 (1,54-25,93)	0,01
Comorbidades			
Diabetes Mellitus	0,55 (0,2-1,5)	0,53 (0,18-1,56)	0,25
Câncer	0,09 (0,02-0,41)	0,07 (0,01-0,36)	0,001
Doença automimune	1,59 (0,31-8,12)	1,39 (0,27-7,23)	0,70
Insuficiência renal	0,5 (0,12-2,08)	0,52 (0,11-2,5)	0,41
Terapia imunossupressiva	0,5 (0,14-1,79)	0,4 (0,11-1,47)	0,16
Febre	11,66 (5,37-25,3)	10,43 (4,62-23,58)	< 0,0001
Tosse	0,7 (0,36-1,36)	0,67 (0,32-1,37)	0,27
Dor torácica	2,51 (1,28-4,9)	3,32 (1,57-6,99)	0,002
Dispneia	2,23 (1,05-4,71)	2,03 (0,89-4,61)	0,09
Perda de peso	3,18 (1,61-6,25)	3,13 (1,51-6,49)	0,002
Hiporexia	30,83 (7,14-133,07)	27,39 (6,26-119,89)	< 0,0001
Sudorese noturna	5,44 (2,48-11,92)	7,07 (2,87-17,43)	< 0,0001
Polimorfonuclear (PMN) % no LP			
≥ 15%	1	1	
3-14%	7,31 (3,1-17,2)	8,78 (3,35-22,97)	< 0,0001
< 3%	29,23 (6-142,5)	28,67 (5,51-149,25)	0,0001
Ausência de dados	55,54 (11,73-262,99)	58,45 (11,34-301,32)	< 0,0001
Mononuclear (MN) % no LP			
< 85%	1	1	
85- 97,4%	7,31 (3,02-17,67)	9,04 (3,34-24,42)	< 0,0001
≥ 97,5%	34 (6,76-171,04)	33,67 (6,26-181,01)	< 0,0001
Ausência de dados	64,6 (13,21-315,85)	66,61 (12,65-350,84)	< 0,0001
Proteína total no LP (g/dL)			
< 5,0	1	1	
≥ 5,0	6,32 (2,91-13,7)	7,24 (3,07-17,11)	< 0,0001
Ausência de dados	86,32 (11,03-675,53)	69,69 (8,76-554,25)	0,0001

Tabela 3. Características de desempenho da análise da árvore de decisão para casos de TBpl definitivos e empíricos.

	TBpl confirmada (IC 95%)	TBpl não confirmada (IC 95%)
Precisão	87,6 (84,4 - 90,7)	88,8 (84,8 - 92,8)
Sensibilidade	89,2 (85,5 - 92,8)	93,9 (89,4 - 98,4)
Especificidade	84,5 (78,5 - 90,4)	84,5 (78,2 - 90,7)
Valor preditivo positivo (VPP)	91,7 (88,4 - 95)	83,6 (77,1 - 90,2)
Valor preditivo negativo (VPN)	80,3 (74 - 86,7)	94,2 (90 - 98,5)
Área sob a curva ROC	88,7	90,1

IC: Intervalo de confiança; ROC: Características operacionais do receptor.

preditivas para a discriminação de TBpl: células de PMN; proteína no FP; e hiporexia.

A Figura 2 mostra a análise CAD construída para discriminar os pacientes não TB com TBpl confirmada. Com base nos resultados de três variáveis (presença de hiporexia, níveis de células PMN e níveis de proteína, ambos em LP), em 21 casos (12 TBpl e nove não TB) a classificação diagnóstica do CAD foi equivocada.

Nesses casos, os resultados de testes microbiológicos, biópsia de tecido pleural e dosagem de ADA foram de extrema importância para o diagnóstico diferencial.

Com uma área sob a curva ROC de 88,7%, a CAD provou ser 90,23% precisa com um valor de Se de 92,47% (95% IC 88,99-95,95%) e Esp de 87,6% (95% IC 84,4-90,7%) (Tabela 3). O desempenho da CAD aplicada para a classificação TBpl não confirmada

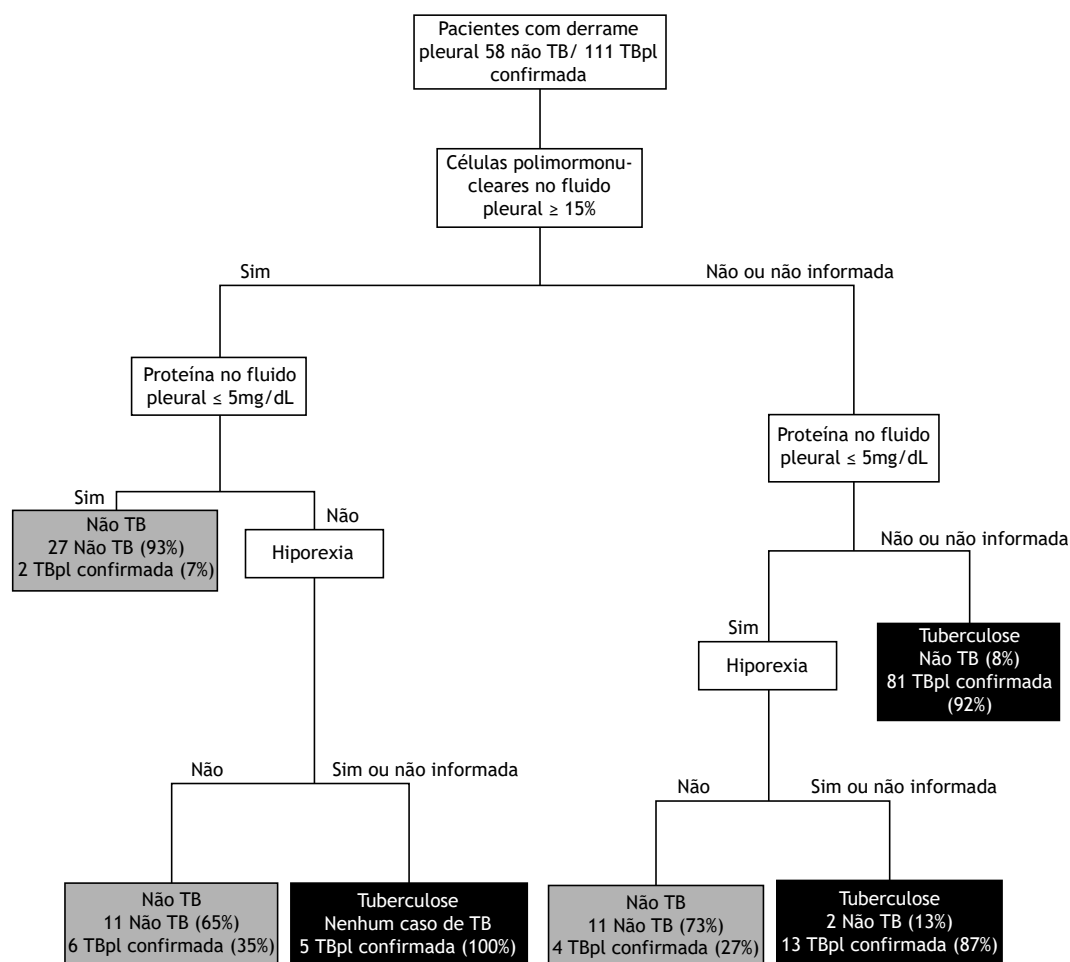


Figura 2. Discriminação entre casos de tuberculose pleural confirmados e casos não TB de acordo com o classificador de árvore de decisão. Representação gráfica de uma árvore de decisão onde os ramos finais preenchidos em cinza foram classificados como não TB e os ramos finais preenchidos em preto foram classificados como TB. Os números dentro dos ramos representam os diagnósticos originais e seus resultados falso positivos.

para realizar uma validação interna foi 88,8% preciso, 93,9% sensível e 84,5% específico (Tabela 3). Vale ressaltar que quase 90% dos casos seriam tratados corretamente aplicando a CAD como uma ferramenta de diagnóstico e utilizando variáveis laboratoriais e clínicas, que podem ser concedidas e executadas em um sistema básico de saúde.

DISCUSSÃO

O desafio do diagnóstico diferencial de derrame pleural tuberculoso entre uma série de etiologias motivou um grande número de estudos que empregaram esforços para desenvolver ferramentas para diferenciar a TBpl de outras entidades usando sistemas de pontuação, CAD e redes neurais de inteligência artificial.⁽²¹⁻²⁷⁾ Nossa CAD se comportou tão bem quanto esses métodos, apresentando excelente precisão. Além disso, consideramos nosso modelo, com apenas três variáveis preditivas e aplicado a amplo espectro de pacientes, mais fácil de usar na

prática clínica. Além disso, a CAD aqui apresentada foi validada utilizando uma amostra independente de pacientes, fazendo com que quase 90% dos casos fossem corretamente classificados.

Neste estudo, um modelo CAD foi construído com excelente precisão para discriminar a TBpl em uma área com alta incidência de TB. O desempenho da CAD foi semelhante quando aplicado em casos de TBpl confirmada ou TBpl não confirmada, com sensibilidade superior a 89% para ambos os grupos. Vale ressaltar que a sensibilidade do modelo CAD proposto é muito maior do que as análises microbiológicas ou histopatológicas de amostras pleurais para diagnóstico de TB.^(5,28) Além disso, a árvore de decisão aqui apresentada também pode ser considerada uma alternativa à dosagem de ADA, devido às diversas performances de ADA para diagnóstico de TBpl^(11,29,30) e à falta de disponibilidade do teste em alguns lugares. Além disso, os médicos estariam mais confiantes para iniciar a terapia antiTB em casos diagnosticados empiricamente usando esta

CAD em cenários sem a presença de outros métodos de diagnóstico disponíveis.

Tanto quanto sabemos, existem apenas dois estudos publicados que propuseram modelos CAD que poderiam ser utilizados na prática clínica.^(26,27) Em 2008, um modelo semelhante foi utilizado para discriminar entre derrames pleurais tuberculosos e malignos com base em quatro parâmetros: idade > 35 anos; ADA > 38 IU/L; temperatura; e LDH no líquido pleural.⁽²⁶⁾ Esse modelo era 92,2% sensível e 98,3% específico, e a validação usando uma amostra independente mostrou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 97%. Embora a tuberculose e o câncer sejam as duas causas mais frequentes de derrames pleurais exsudativos,⁽³¹⁾ outras etiologias devem ser descartadas durante o diagnóstico de doenças pleurais. Em nosso estudo, dentre os 58 pacientes não TB, 41,4% tinham outras etiologias além do câncer. Valdés et al.⁽²⁷⁾ propuseram um modelo CAD para classificar o LP como tuberculoso ou não tuberculoso. O primeiro modelo proposto incluía contagem de linfócitos de LP > 31,5% e ADA > 35 IU/L com uma precisão média de 99%. Então, para ser aplicado em ambientes de saúde sem a disponibilidade do ADA, um segundo modelo, incluindo contagem de linfócitos LP > 31,5%, febre e tosse, mostrou ser menos preciso do que o primeiro. Somente pacientes com menos de 40 anos foram incluídos nesse estudo, enquanto nossa população estudada tinha pacientes de 18 a 89 anos, e mais de 50% tinham mais de 45 anos.

Nosso modelo estatístico identificou a porcentagem de células PMN em vez de células MN incluídas no modelo CAD, embora os derrames pleurais linfocíticos sejam mais típicos entre as análises de fluidos pleurais tuberculosos.⁽⁹⁾ Entretanto, em muitos casos o PMN em vez de MN é o tipo celular predominante no derrame pleural de casos de TB, especialmente durante as fases iniciais do processo inflamatório pleural, como mostrado por Jeon et al.⁽⁹⁾ De acordo com Lyadova,⁽³²⁾ os neutrófilos são provavelmente os menos compreendidos dentre as populações de células imunes, desempenhando um papel duplo durante a fisiopatologia da tuberculose. Por outro lado, sabe-se que essas células participam da imunidade adquirida e da formação do granuloma e podem eliminar o micro-organismo *M. tuberculosis*. Apesar dessa característica, ao mesmo tempo os neutrófilos podem suportar o crescimento de micobactérias e têm sido relacionados com a transição da infecção para a TB ativa, mediando a destruição dos tecidos, a gravidade da doença e sua progressão.⁽³²⁾ Entretanto, estudos publicados recentemente⁽³³⁻³⁶⁾ mostraram que a doença de TB altera a população de neutrófilos, levando ao acúmulo de subconjuntos heterogêneos de células disfuncionais imaturas e ativadas, porém com um declínio dos verdadeiros neutrófilos.

Com base nas observações do presente estudo, seria relevante não reduzir a importância dos linfócitos, mas realçar o papel dos neutrófilos no diagnóstico

da TB. Em nosso estudo, 13 casos confirmados de TBpl (13/111; 12%) tinham uma frequência de neutrófilos superior a 15%. Lin et al.⁽³⁷⁾ mostraram que dentre 354 derrames pleurais tuberculosos, 39 casos (11%) apresentavam uma predominância de PMN no líquido pleural. Curiosamente, esses pacientes apresentaram alta taxa de mortalidade e alto risco de transmissão.

Além disso, em nosso estudo, a adição de níveis de proteína total do LP no modelo CAD contribuiu para corrigir a discriminação da TBpl, considerando que, segundo Choi et al.,⁽³⁸⁾ a TBpl com predominante presença de PMN no LP apresentou uma resposta inflamatória mais intensa com níveis mais altos de proteína total e albumina. Conforme indicado anteriormente, um derrame pleural exsudativo é característico de doenças pleurais inflamatórias, incluindo a tuberculose.⁽³⁹⁾ Nossas descobertas podem ser comparadas às de Samanta et al.⁽³⁰⁾ que mostraram níveis mais altos de proteína total e albumina no derrame pleural de pacientes com TB quando comparados com pacientes com câncer de pulmão.

Todos os sinais e sintomas mais típicos da TBpl e outras doenças pleurais prevalentes, a saber, febre, tosse, dor torácica, dispneia, hiporexia, perda de peso e sudorese noturna, foram considerados no treinamento do modelo CAD aqui proposto. Dentre elas, apenas a hiporexia foi preservada no modelo final. Esse sintoma também mostrou o maior OR para TBpl na regressão logística múltipla incondicional e foi incluído no modelo CAD (Figura 2). Entretanto, uma pesquisa bibliográfica não encontrou outras publicações que identificassem a hiporexia como uma apresentação clínica essencial para o diagnóstico de TBpl e outros sinais/sintomas clássicos.

Havia algumas limitações em nosso estudo, e a maioria estava associada ao uso das informações de uma coorte retrospectiva. Estávamos dependentes da documentação e interpretação dos dados constantes dos prontuários médicos. Entretanto, os dados eram relatados nos prontuários médicos de acordo com questionários de modelo padrão preenchidos pelos médicos assistentes de uma instituição universitária, onde médicos, enfermeiros e estudantes eram treinados para documentar dados que poderiam ser usados para pesquisa. Além disso, foram identificados muitos dados ausentes relativos às características bioquímicas e celulares de LP (40 casos). Ademais, a ausência de dados, que pode acontecer na rotina, foi incluída no modelo CAD. Talvez, com mais resultados disponíveis, nosso modelo pudesse apresentar uma maior precisão. Além disso, a maioria dos casos não TB tinha câncer (58,6%), com uma minoria de casos compostos de condições pleurais menos frequentes, como empiema e doenças autoimunes. Nosso hospital universitário não é um centro de referência para pacientes com HIV, e isso poderia explicar os poucos casos de pacientes coinfectados. Ademais, embora alguns leitores entendam que a hiporexia e os níveis de proteína na CAD possam ser considerados um viés de incorporação, compreendemos que essas

variáveis isoladas não foram utilizadas para confirmar ou excluir o diagnóstico de TB. Mesmo que esse vies pudesse ser encontrado, o mesmo não invalidaria os resultados e apenas superestimaria a precisão do modelo CAD. Finalmente, mas não uma limitação de nosso estudo, mas do próprio modelo CAD proposto em si, tem-se que a prevalência da TB pode afetar o desempenho deste modelo em diferentes cenários e deve ser usada com cautela em cenários de baixa prevalência.

Recentemente, caminhos clínicos têm sido usados para otimizar o atendimento ao paciente para condições clínicas específicas. Mummadi e Hahn⁽⁴⁰⁾ publicaram sua experiência aplicando o que eles chamaram de “caminho pleural” em uma instituição nos Estados Unidos da América (EUA). Eles concluíram que esse “caminho pleural” e um serviço pleural centralizado estão associados à redução das taxas de casos, internações hospitalares e tempo de internação por condições pleurais. Acreditamos que o modelo CAD proposto neste artigo poderia ser incluído como um teste de triagem para organizar etapas de diagnóstico sem negligenciar a possibilidade de apresentações menos frequentes de derrame pleural tuberculoso.

O modelo CAD com base nas características celulares e bioquímicas do LP não substitui os testes microbiológicos para TB. Sua desvantagem está associada à falha em fornecer uma confirmação microbiológica e testes de sensibilidade para a antiTB. Portanto, ainda defendemos que o LP e a amostra respiratória também devem ser obtidos sempre que possível. Além disso, a análise patológica do líquido pleural e fragmento pode ser indicada para casos com alta suspeita de câncer.⁽²⁶⁾

Entretanto, as variáveis selecionadas por este modelo podem estar prontamente disponíveis nas unidades primárias de saúde, que não podem contar com a dosagem de ADA para o diagnóstico TBpl em uma base rotineira.

Logo, o modelo CAD proposto neste estudo poderia identificar casos de TBpl com base em apenas três variáveis preditivas e simples que estivessem prontamente disponíveis e coletadas em unidades básicas de saúde, com uma precisão média de quase 90%. ADA, análises microbiológica e patológica do FP também devem ser obtidas sempre que possível. Procedimentos de diagnóstico invasivos, tais como biópsia pleural, podem ser reservados para casos específicos, considerando seus riscos *versus* benefícios.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Thiago Mafort, Dr. Domenico Capone, Dr. Walter Costa e ao Dr. Hélio Siqueira, médicos dos ambulatórios de Doenças Pleurais e Tuberculose do HUPE que contribuíram para o atendimento médico dos pacientes incluídos no estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

APS: idealização, investigação, coleta de dados, confecção do manuscrito. MRA: metodologia, análise estatística e confecção do manuscrito. RC, IL, MAS e JL: coleta de dados e confecção do manuscrito. TTM: investigação, coleta de dados, confecção do manuscrito. LSR e RR: idealização, metodologia, análise estatística e revisão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. WHO: World Health Organization. [homepage on the Internet]. Geneve: WHO; 2017. [cited 2021 Mar 24]. Available in: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>
2. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-9>. PMID:24400848.
3. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x>. PMID:20345583.
4. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocotta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(8):777-86. PMID:12921155.
5. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131(3):880-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2063>. PMID:17356108.
6. Trajman A, Pai M, Dheda K, van Zyl Smit R, Zwerling AA, Joshi R, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? *Eur Respir J*. 2008;31(5):1098-106. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00147507>. PMID:18448504.
7. Lee LN, Chou CH, Wang JY, Hsu HL, Tsai TH, Jan IS, et al. Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in the diagnosis of tuberculosis pleurisy. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(2):173-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02655.x>. PMID:19154487.
8. Liu F, Gao M, Zhang X, Du F, Jia H, Yang X, et al. Interferon-gamma release assay performance of pleural fluid and peripheral blood in pleural tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83857. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083857>. PMID:24386296.
9. Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update. *Tuberc Respir Dis*. 2014;76(4):153-9. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2014.76.4.153>. PMID:24851127.
10. Liang Q-L, Shi H-Z, Wang K, Qin S-M, Qin X-J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med*. 2008;102(5):744-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.007>. PMID:18222681.
11. Lima DM, Colares JKB, Fonseca BAL. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2003;124(3):909-14. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.3.909>. PMID:12970016.
12. Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T. Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest*. 1991;99(5):1103-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.5.1103>. PMID:1902158.
13. Nemeth J, Winkler HM, Zwicker RH, Rumetschofer R, Schenk P, Burghuber OC, et al. Recruitment of Mycobacterium tuberculosis specific CD4+ T cells to the site of infection for diagnosis of active tuberculosis. *J Intern Med*. 2009;265(1):163-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02012.x>. PMID:18793244.

14. Sutherland JS, Garba D, Fombah AE, Mendy-Gomez A, Mendy FS, Antonio M, et al. Highly accurate diagnosis of pleural tuberculosis by immunological analysis of the pleural effusion. *PLoS ONE*. 2012;7(1): e30324.
15. Santos AP, Corrêa RS, Ribeiro-Alves M, Silva ACOS, Mafort TT, Leung J, et al. Application of Venn's diagram in the diagnosis of pleural tuberculosis using IFN- γ , IP-10 and adenosine deaminase. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202481.
16. Sané M, Ba-Fall K, Lefebvre N, Mounguengui D, Camara P, Niang A, et al. Empiric antituberculous therapy in patients with unexplained exudative pleural effusion. Is it valid in Senegal? *Rev Pneumol Clin*. 2007;63(4):247-50. PMID:17978735.
17. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr. Tuberculous pleural effusion: twenty-year experience. *Chest*. 1991;99(4):883-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.4.883>. PMID:1901261.
18. Richter C, Perenboom R, Swai AB, Kitinya J, Mtoni I, Chande H, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with pleural effusion in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop Geogr Med*. 1994;46(5):293-7. PMID:7855915.
19. Zhai K, Lu Y, Shi HZ. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):E486-94. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.05.87>. PMID:27499981.
20. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
21. Carrión-Valero F, Perpiñá-Tordera M. Screening of tuberculous pleural effusion by discriminant analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(7):673-9. PMID:11467374.
22. Neves DD, Dias RM, Cunha AJLA. Predictive model for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(1):83-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000100019>. PMID:17625733.
23. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit*. 2003;9(5):CR175-80. PMID:12761453.
24. Sales RK, Vargas FS, Capelozzi VL, Seiscento M, Genofre EH, Teixeira LR, et al. Predictive models of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. *Respirology*. 2009;14(8):1128-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01621.x>. PMID:19909461.
25. Seixas JM, Faria J, Souza JBO Fo, Vieira AF, Kritski A, Trajman A. Artificial neural network models to support the diagnosis of pleural tuberculosis in adult patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(5):682-6. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0829>. PMID:23575336.
26. Porcel JM, Alemán C, Bielsa S, Sarrapio J, Sevilla TF, Esquerda A. A decision tree for differentiating tuberculosis from malignant pleural effusions. *Respir Med*. 2008;102(8):1159-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.001>. PMID:18573650.
27. Valdés L, San José JM, Pose A, Gude F, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, et al. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis. A study of patients less than 40 years old in an area with a high incidence of tuberculosis. *Respir Med*. 2010;104(8):1211-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.025>. PMID:20347287.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011
29. Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculosis pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest*. 1993;103(2):458-65. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.2.458>. PMID:8432137.
30. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2000;118(5):1355-64. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.5.1355>. PMID:11083686.
31. Villena V, Encuentra AL, Echave-Sustaeta J, Alvarez Martínez C, Escribano PM. Prospective study of 1,000 consecutive patients with pleural effusion. Etiology of the effusion and characteristics of the patients. *Arch Bronconeumol*. 2001;38(1):21-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(02\)75142-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(02)75142-9). PMID:11809133.
32. Lyadova IV. Neutrophils in tuberculosis: heterogeneity shapes the way? *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:8619307.
33. Martineau AR, Newton SM, Wilkinson KA, Kampmann B, Hall BM, Nawroly N, et al. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1988-94. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31097>. PMID:17607367.
34. Reyes-Ruvalcaba D, González-Cortés C, Rivero-Lezcano OM. Human phagocytes lack the ability to kill *Mycobacterium gordonae*, a non-pathogenic mycobacteria. *Immunol Lett*. 2008;116(1):72-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2007.11.010>. PMID:18160107.
35. Corleis B, Korbel D, Wilson R, Bylund J, Chee R, Schaible EU. Escape of *Mycobacterium tuberculosis* from oxidative killing by neutrophils. *Cell Microbiol*. 2012;14(7):1109-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01783.x>. PMID:22405091.
36. Ramos-Kichik V, Mondragón-Flores R, Mondragón-Castelán M, Gonzalez-Pozos S, Muñoz-Hernandez S, Rojas-Espinosa O, et al. Neutrophil extracellular traps are induced by *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2009;89(1):29-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2008.09.009>. PMID:19056316.
37. Lin MT, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, Yang PC. *Mycobacterium tuberculosis* and polymorphonuclear pleural effusion: incidence and clinical pointers. *Respir Med*. 2009;103(6):820-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.023>. PMID:19217271.
38. Choi H, Chon HR, Kim K, Kim S, Oh KJ, Jeong SH, et al. Clinical and laboratory differences between lymphocyte- and neutrophil-predominant pleural tuberculosis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165428. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165428>. PMID:27788218.
39. Light RW, Macgregor I, Luchsinger C, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507-13. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-77-4-507>. PMID:4642731.
40. Mummadi SR, Hahn PY. Outcomes of a clinical pathway for pleural disease management: "pleural pathway". *Pulmonary Medicine*. 2018;2018:2035248.



Sequelas pulmonares da tuberculose: comparação de coortes do Brasil, Itália e México

Denise Rossato Silva^{1,2}, Alana Ambos Freitas¹, Amanda Reis Guimarães², Lia D'Ambrosio³, Rosella Centis⁴, Marcela Muñoz-Torrico⁵, Dina Visca^{6,7}, Giovanni Battista Migliori⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função pulmonar em uma coorte de pacientes com história de tuberculose pulmonar no Brasil, bem como avaliar o declínio da função pulmonar ao longo do tempo e compará-lo com o observado em coortes semelhantes no México e Itália. **Métodos:** As três coortes foram comparadas quanto à idade, tabagismo, testes de função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos e gasometria arterial. Na coorte brasileira, os resultados dos testes de função pulmonar, do teste de caminhada de seis minutos e da gasometria arterial logo após o término do tratamento da tuberculose foram comparados com os obtidos no fim do período de acompanhamento. **Resultados:** As três coortes foram muito diferentes quanto aos resultados dos testes de função pulmonar. Os padrões ventilatórios mais comuns nas coortes brasileira, italiana e mexicana foram o padrão obstrutivo, o padrão misto e o padrão normal [em 58 pacientes (50,9%), em 18 pacientes (41,9%) e em 26 pacientes (44,1%), respectivamente]. Apenas 2 casos de tuberculose multirresistente foram incluídos na coorte brasileira, ao passo que na coorte mexicana foram incluídos 27 casos (45,8%). As médias da PaO_2 e SaO_2 foram mais baixas na coorte mexicana do que na brasileira ($p < 0,0001$ e $p < 0,002$ para PaO_2 e SaO_2 , respectivamente). Na coorte brasileira, quase todos os parâmetros funcionais se deterioraram ao longo do tempo. **Conclusões:** Este estudo reforça a importância do tratamento precoce e eficaz de pacientes com tuberculose sensível, pois a tuberculose multirresistente aumenta o dano pulmonar. Quando o tratamento da tuberculose é concluído, os pacientes devem ser avaliados o quanto antes e, caso se estabeleça o diagnóstico de sequelas pulmonares da tuberculose, é preciso tratá-los e oferecer-lhes reabilitação pulmonar, pois há evidências de que ela é eficaz nesses pacientes.

Descritores: Tuberculose; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Espirometria; Reabilitação.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.
4. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
5. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas – INER – Ciudad de México, México.
6. Divisione di Riabilitazione Polmonare, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
7. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Scuola di Medicina, Università degli Studi dell'Insubria, Tradate, Italia.

Recebido: 22 dezembro 2021.

Aprovado: 24 janeiro 2022.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é um grave problema de saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. De acordo com o último relatório da OMS, em 2020 5,8 milhões de pessoas receberam diagnóstico de tuberculose e ocorreram 1,3 milhões de mortes causadas pela doença. Além disso, a COVID-19 impactou o controle da tuberculose.^(1,2) O número de casos recém-diagnosticados de tuberculose caiu de 7,1 milhões em 2019 para 5,8 milhões em 2020. Além disso, houve uma redução do número de pessoas que receberam tratamento para tuberculose multirresistente (TBM) — uma redução de 15%, de 177.100 pessoas para 150.359 pessoas — e tratamento preventivo da tuberculose — uma redução de 21%, de 3,6 milhões de pessoas para 2,8 milhões de pessoas.⁽³⁾

A tuberculose afeta predominantemente os pulmões, e muitos pacientes, não obstante a cura confirmada bacteriologicamente, terão sequelas da tuberculose,

com perda da função pulmonar e sintomas respiratórios crônicos, além de diminuição da capacidade de exercício e da qualidade de vida.⁽⁴⁻¹⁰⁾ A prevalência de sequelas pulmonares da tuberculose (SPTB) varia muito, de 18% a 87%,⁽¹¹⁾ dependendo da população estudada e dos testes de função pulmonar realizados.

A *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares) publicou recentemente um documento central sobre a importância da avaliação clínica das SPTB o mais rápido possível após o término do tratamento da tuberculose.⁽¹²⁾ De acordo com o documento, uma das principais prioridades de pesquisa é descrever a frequência e gravidade das SPTB em diferentes populações.⁽¹²⁾ De fato, embora haja evidências de que a tuberculose deteriora a função pulmonar,⁽⁴⁻⁸⁾ as evidências a respeito do tipo de dano, da gravidade das SPTB e do prognóstico dos pacientes não são claras, e nunca foram feitas comparações entre coortes.

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a função pulmonar em uma coorte de pacientes com história de tuberculose pulmonar no Brasil, bem como avaliar o declínio da função pulmonar ao longo do tempo e compará-lo com o observado em coortes semelhantes no México e Itália.

MÉTODOS

Neste estudo, foram comparadas três coortes diferentes a fim de identificar elementos para melhorar a avaliação e reabilitação de pacientes que receberam tratamento para tuberculose: uma coorte brasileira ($n = 114$), uma italiana ($n = 43$) e uma mexicana ($n = 59$). O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições (Protocolo n. 2018-0682, n. 2215 CE e n. C17-14 no Brasil, Itália e México, respectivamente).

A coorte brasileira foi composta por pacientes ambulatoriais com idade > 18 anos e história de tuberculose pulmonar confirmada bacteriologicamente, avaliados logo após o término do tratamento da tuberculose e acompanhados durante uma média de $8,3 \pm 4,9$ anos no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre (RS). Foram analisados retrospectivamente os resultados dos testes de função pulmonar, do teste de caminhada de seis minutos (TC6) e da gasometria arterial em dois momentos diferentes: logo após o término do tratamento da tuberculose e no fim do período de acompanhamento. A espirometria e as medidas de volumes pulmonares e DL_{CO} foram realizadas com o aparelho MasterScreen Body-PFT (Jaeger, Würzburg, Alemanha). Todos os testes foram realizados conforme os padrões recomendados⁽¹³⁻¹⁵⁾ e com valores previstos para a população brasileira.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Os padrões ventilatórios (obstrutivo, restritivo e misto) foram definidos conforme as estratégias interpretativas da *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)* para testes de função pulmonar.⁽¹⁹⁾ Também foram coletados dados a respeito de sintomas, IMC, tabagismo e perfil bacteriológico, além de dados a respeito de alterações radiológicas, avaliadas pelo escore proposto por Baez-Saldana et al.⁽²⁰⁾

A coorte italiana foi composta por pacientes com história de tuberculose pulmonar e tratamento bem-sucedido, admitidos para reabilitação pulmonar entre 2004 e 2017. Os detalhes a respeito da população do estudo e do estudo em si já foram apresentados.⁽⁵⁾ Os testes de função pulmonar foram realizados conforme as diretrizes da ATS⁽¹³⁻¹⁵⁾ e as estratégias interpretativas da ATS/ERS para testes de função pulmonar,⁽¹⁹⁾ com os valores previstos pela ERS.⁽¹⁹⁾

Na coorte mexicana, como descrito anteriormente,⁽⁶⁾ todos os pacientes apresentavam tuberculose confirmada bacteriologicamente, e o impacto funcional das sequelas pós-tratamento foi avaliado naqueles com idade > 18 anos e tuberculose sensível (TBS) ou TBMR. Os testes de função pulmonar foram realizados conforme as diretrizes da ATS/ERS e as estratégias

interpretativas da ATS/ERS para testes de função pulmonar,⁽¹⁹⁾ com os valores de referência da *National Health and Nutrition Examination Survey III*.⁽²¹⁾

A análise dos dados foi realizada por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os dados foram apresentados em forma de número de casos e porcentagem, média $\pm$ dp ou mediana (IIQ). As três coortes foram comparadas quanto à idade, tabagismo, testes de função pulmonar, TC6 e gasometria arterial. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson. As variáveis contínuas foram comparadas por meio de ANOVA. Na coorte brasileira, os resultados dos testes de função pulmonar, do TC6 e da gasometria arterial logo após o término do tratamento da tuberculose e no fim do período de acompanhamento foram comparados por meio do teste t para amostras pareadas. Um valor de p bilateral $< 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises.

RESULTADOS

Descrição das coortes

A Tabela 1 mostra as características das três coortes de pacientes com sequelas de tuberculose. Nas três coortes houve predomínio do sexo masculino (58,8% na coorte brasileira, 55,8% na italiana e 52,5% na mexicana). Os pacientes italianos eram mais velhos que os mexicanos (média de idade: $72,3 \pm 9,0$ anos vs. $41,1 \pm 14,1$ anos; $p \leq 0,0001$). O tabagismo atual ou prévio foi mais comum entre os italianos (58,1%) e brasileiros (64,9%) do que entre os mexicanos (38,1%; $p = 0,011$).

Dados a respeito do IMC e perfil bacteriológico estavam disponíveis apenas para as coortes brasileira e mexicana (Tabela 2). A média do IMC foi de $24,6 \pm 4,9$ kg/m² entre os brasileiros e de $25,6 \pm 5,1$ kg/m² entre os mexicanos. Apenas 2 casos de TBMR foram incluídos na coorte brasileira, ao passo que na coorte mexicana foram incluídos 27 casos (45,8%).

Avaliação funcional e radiológica

As três coortes foram muito diferentes quanto aos resultados dos testes de função pulmonar. Os padrões ventilatórios mais comuns nas coortes brasileira, italiana e mexicana foram o padrão obstrutivo, o padrão misto e o padrão normal [em 58 pacientes (50,9%), em 18 pacientes (41,9%) e em 26 pacientes (44,1%), respectivamente]. A DL_{CO} foi menor nos pacientes brasileiros e italianos do que nos mexicanos ($p < 0,0001$). As médias de PaO_2 e SaO_2 foram mais baixas na coorte mexicana do que na brasileira ($p < 0,0001$ e $p < 0,002$ para PaO_2 e SaO_2 , respectivamente). A coorte mexicana apresentou uma redução significativa da SaO_2 durante o TC6 em comparação com as outras coortes ($p < 0,0001$).

Dados a respeito de sintomas respiratórios e escores radiológicos estavam disponíveis apenas para as

coortes brasileira e mexicana (Tabela 2). Tosse esteve presente em 68 (59,6%) dos 114 pacientes da coorte brasileira e em 9 (15,3%) dos 59 pacientes da coorte mexicana. Algum grau de dispneia foi relatado por 96 (84,2%) dos 114 pacientes da coorte brasileira e por 17 (28,8%) dos 59 pacientes da coorte mexicana. A mediana do escore radiológico foi de 5,0 (IIQ: 4,0-7,3) para a coorte brasileira e de 6,0 (IIQ: 3,0-10,0) para a coorte mexicana.

Avaliação da função pulmonar ao longo do tempo na coorte brasileira

Após a avaliação inicial, testes de função pulmonar foram realizados apenas na coorte brasileira. A média de tempo decorrido entre os primeiros e últimos testes foi de $8,3 \pm 4,9$ anos. Nenhuma intervenção (reabilitação pulmonar ou procedimento cirúrgico) foi realizada entre os primeiros e últimos testes. Como se pode observar na Tabela 3, todos os parâmetros funcionais se deterioraram ao longo do tempo, à exceção do VR em L, PaO_2 e SaO_2 , que diminuíram ao longo do tempo, embora não significativamente. O VEF_1 pós-broncodilatador diminuiu de $1,7 \pm 0,8$ L para $1,4 \pm 0,7$ L ($p < 0,0001$). A CVF pós-broncodilatador diminuiu de $2,6 \pm 1,0$ L para $2,3 \pm 0,9$ L ($p < 0,0001$). A CPT diminuiu de $5,8 \pm 1,8$ L para $5,7 \pm 1,7$ L ($p < 0,0001$). A DL_{CO} diminuiu de $49,1 \pm 16,7\%$ do previsto para $41,8 \pm 19,9\%$ do previsto ($p < 0,0001$). A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos diminuiu de $431,1 \pm 105,3$ m para $369,3 \pm 107,9$ m ($p < 0,0001$), e a menor SaO_2 durante o TC6 diminuiu de $95,7 \pm 2,2$ para $94,6 \pm 2,1$ ($p < 0,0001$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que a tuberculose teve um grande impacto na mecânica respiratória, nas trocas gasosas e na tolerância ao exercício em todas as coortes. Na coorte brasileira, todos os parâmetros avaliados diminuíram ao longo do tempo. Até onde sabemos, esta é a primeira comparação de coortes de pacientes com SPTB em cenários muito distintos (América do Norte, América do Sul e Europa).

Diversas sequelas podem ocorrer após a tuberculose, e muitos pacientes podem apresentar sintomas persistentes e qualidade de vida reduzida, como relatado nas coortes brasileira e mexicana. O diagnóstico tardio, o aumento do número de tratamentos, a doença extensa, a TBMR e a tuberculose não tratada geralmente estão associados ao comprometimento crônico da função pulmonar.⁽⁴⁾ No entanto, mesmo

Tabela 2. Características adicionais das coortes do Brasil e México.

Características	Coortes	
	Brasil (n = 114)	México (n = 59)
IMC, kg/m ²	24,6 ± 4,9	25,6 ± 5,1
Tosse	68 (59,6)	9 (15,3)
Dispneia	96 (84,2)	17 (28,8)
TBS	112 (98,2)	32 (54,2)
TBMR	2 (1,8)	27 (45,8)
Escore radiológico	5,0 (4,0-7,3)	6,0 (3,0-10,0)

TBS: tuberculose sensível; e TBMR: tuberculose multirresistente.

Tabela 1. Características das três coortes de pacientes com sequelas de tuberculose.^a

Características	Coortes			p
	Brasil n = 114	Itália n = 43	México n = 59	
Idade, anos	65,3 ± 11,5 ^a	72,3 ± 9,0 ^b	41,1 ± 14,1 ^c	< 0,0001
Sexo masculino	67 (58,8)	24 (55,8)	31 (52,5)	0,732
Tabagismo atual ou prévio	74 (64,9) ^a	25 (58,1) ^{ab}	16 (38,1) ^b	0,011
VEF_1 , L	1,72 ± 0,83 ^a	1,36 ± 0,66 ^b	2,36 ± 0,86 ^c	< 0,0001
VEF_1 pós-BD, % do previsto	59,3 ± 25,4 ^a	58,5 ± 24,5 ^a	79,9 ± 23,5 ^b	< 0,0001
CVF pós-BD, L	2,58 ± 1,04 ^a	2,37 ± 0,90 ^a	3,12 ± 1,06 ^b	< 0,0001
CVF pós-BD, % do previsto	71,9 ± 23,9 ^a	77,9 ± 19,1 ^{ab}	88,3 ± 23,2 ^b	< 0,0001
VEF_1/CVF pós-BD	66,5 ± 17,3 ^a	56,8 ± 17,3 ^b	76,2 ± 10,7 ^c	< 0,0001
Padrão ventilatório				
Obstrutivo	58 (50,9) ^a	11 (25,6) ^b	23 (39,0) ^{ab}	0,014
Restritivo	20 (17,5)	5 (11,6)	5 (8,5)	0,234
Misto	15 (13,2) ^{ab}	18 (41,9) ^a	5 (8,5) ^b	< 0,0001
Normal	21 (18,4) ^a	9 (20,9) ^{ab}	26 (44,1) ^b	0,001
VR, % do previsto	176,4 ± 78,8 ^b	140,8 ± 40,6 ^a	113,2 ± 41,6 ^a	< 0,0001
DL_{CO} , % do previsto	50,3 ± 18,2 ^a	60,1 ± 20,5 ^a	88,6 ± 24,5 ^b	< 0,0001
PaO_2	78,6 ± 20,7 ^b	70,4 ± 7,5 ^a	65,3 ± 8,1 ^a	< 0,0001
SaO_2	94,4 ± 5,3 ^a	94,2 ± 2,3 ^a	91,9 ± 3,0 ^b	0,002
DTC6, m	430,6 ± 102,3 ^a	378,1 ± 122,5 ^b	536,7 ± 93,3 ^c	< 0,0001
Menor SaO_2 durante o TC6	95,7 ± 2,1 ^a	88,5 ± 5,2 ^b	86,2 ± 4,4 ^c	< 0,0001

BD: broncodilatador; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e TC6: teste de caminhada de seis minutos. ^aLetras iguais indicam que não houve diferença significativa entre coortes, ao passo que letras diferentes indicam que houve diferença significativa entre coortes.

Tabela 3. Declínio da função pulmonar ao longo do tempo em pacientes com sequelas de tuberculose na coorte brasileira.

Variáveis	Início do acompanhamento	Fim do acompanhamento*	Valor de p
VEF ₁ pré-BD, L	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,7	< 0,0001
VEF ₁ pré-BD, % do previsto	55,0 ± 25,0	48,9 ± 21,3	< 0,0001
CVF pré-BD, L	2,4 ± 0,9	2,2 ± 0,9	< 0,0001
CVF pré-BD, % do previsto	66,9 ± 22,9	62,1 ± 20,0	< 0,0001
VEF ₁ /CVF pré-BD	65,7 ± 16,8	61,3 ± 16,6	< 0,0001
VEF ₁ pós-BD, L	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,7	< 0,0001
VEF ₁ pós-BD, % do previsto	59,2 ± 25,7	51,8 ± 21,8	< 0,0001
CVF pós-BD, L	2,6 ± 1,0	2,3 ± 0,9	< 0,0001
CVF pós-BD, % do previsto	72,1 ± 24,1	65,5 ± 20,8	< 0,0001
VEF ₁ /CVF pós-BD	66,3 ± 17,2	62,1 ± 18,3	< 0,0001
CPT, L	5,8 ± 1,8	5,7 ± 1,7	< 0,0001
CPT, % do previsto	103,8 ± 31,9	102,5 ± 27,5	< 0,0001
VR, L	4,3 ± 8,3	3,4 ± 1,4	0,089
VR, % do previsto	178,6 ± 82,2	165,9 ± 70,4	< 0,0001
DL _{CO} , % do previsto	49,1 ± 16,7	41,8 ± 19,9	< 0,0001
PaO ₂	71,1 ± 12,9	67,6 ± 16,5	0,125
SaO ₂	93,1 ± 6,2	91,9 ± 6,9	0,999
DTC6, m	431,1 ± 105,3	369,3 ± 107,9	< 0,0001
Menor SaO ₂ durante o TC6	95,7 ± 2,2	94,6 ± 2,1	0,007

*Média de tempo decorrido entre os primeiros e últimos testes: 8,3 ± 4,9 anos. BD: broncodilatador; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e TC6: teste de caminhada de seis minutos.

pacientes que tenham sido tratados adequadamente (isto é, pacientes com cura microbiológica) podem ficar com alterações permanentes da função pulmonar que acabarão por prejudicar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, em virtude do declínio normal dos volumes pulmonares ao longo dos anos.⁽²²⁾ Apesar de jovens, os pacientes da coorte mexicana estavam gravemente comprometidos, em virtude da alta proporção de casos de TBMR nessa coorte. Embora a função pulmonar tenha sido menos comprometida na coorte mexicana do que nas coortes italiana e brasileira, a coorte mexicana apresentou hipoxemia mais grave em repouso e durante o exercício. Às vezes, a combinação de um padrão restritivo de sequelas (fibrose pulmonar, por exemplo) com obstrução pode levar a resultados espirométricos normais ou obstrução leve das vias aéreas, com hipoxemia grave.⁽²³⁾

O padrão ventilatório anormal mais prevalente foi o distúrbio ventilatório obstrutivo nas coortes brasileira e mexicana, ao passo que na coorte italiana foi o distúrbio ventilatório misto. Existe uma grande variabilidade do envolvimento pulmonar da tuberculose. Os testes de função pulmonar podem variar de normal a disfunção grave.^(24,25) O tipo de defeito ventilatório também é muito heterogêneo.^(24,26) Na verdade, vários estudos mostram que o comprometimento da função pulmonar é tipicamente obstrutivo, mas ocasionalmente restritivo.^(22,27-30) As respostas imunes do hospedeiro são provavelmente um componente fundamental desse dano pulmonar variável, mas os fatores específicos associados a esse dano permanecem desconhecidos. O padrão ventilatório obstrutivo relaciona-se com inflamação excessiva e, mais frequentemente, estreitamento das vias aéreas, cavitação pulmonar e bronquiectasias. Por

outro lado, o padrão ventilatório restritivo relaciona-se com fibrose excessiva e apresenta-se radiologicamente em forma de bandas fibróticas, distorção broncovascular e espessamento pleural.⁽¹¹⁾ Vários estudos demonstram que história de tuberculose tratada é fator de risco de DPOC.^(26,28,31,32) Em um estudo de base populacional com 14.050 pacientes de 128 países, a tuberculose prévia associou-se a um risco 2,5 vezes maior de DPOC.⁽²⁸⁾ Além disso, em uma meta-análise, demonstrou-se que pacientes que receberam tratamento para tuberculose têm aproximadamente 3 vezes mais chance de apresentar DPOC.⁽²⁶⁾

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, comparamos diferentes cenários e perfis clínicos. No entanto, isso se torna uma oportunidade para discutir como aplicar melhor os novos padrões clínicos para a avaliação, manejo e reabilitação de SPTB.⁽¹²⁾ Em segundo lugar, é difícil estimar o papel do tabagismo no comprometimento da função pulmonar porque tínhamos informações incompletas a respeito do hábito de fumar dos pacientes (carga tabágica, em anos-maço), que é difícil de avaliar porque está sujeito a viés de memória. Apesar dessas questões, os pontos fortes de nosso estudo são a avaliação funcional completa nas três coortes e a possibilidade (a primeira, até onde sabemos) de fazer uma comparação internacional de padrões de SPTB, incluindo a avaliação do dano pulmonar ao longo do tempo em uma coorte.

O presente estudo reforça a importância do tratamento precoce e eficaz de pacientes com TBS, pois a TBMR aumenta o dano pulmonar. Quando o tratamento da tuberculose é concluído, os pacientes devem ser avaliados o quanto antes e, caso se estabeleça o diagnóstico de SPTB, é preciso tratá-los e oferecer-lhes

reabilitação pulmonar, pois há evidências de que ela é eficaz em pacientes com SPTB.^(5,22,33-35) Dados preliminares mostram que há uma melhora significativa na distância percorrida no TC6, em parâmetros de função pulmonar (VEF₁ e CVF) e na mediana da SaO₂ após a implantação de um programa completo de reabilitação pulmonar.⁽⁵⁾ Como se documentou um declínio de todos os parâmetros de função pulmonar ao longo de uma média de 8,3 ± 4,9 anos de acompanhamento na coorte brasileira, dados prospectivos adicionais são necessários para determinar se a reabilitação pulmonar pode melhorar a história clínica de SPTB.

AGRADECIMENTOS

Este estudo faz parte das atividades científicas da *Global Tuberculosis Network*, vinculada à *World*

Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRS: conceituação, metodologia, investigação, curadoria dos dados, administração do projeto e redação do manuscrito. AAF, ARG, LD, RC, MMT e DV: conceituação, metodologia, investigação e redação e revisão do manuscrito. GBM: conceituação, metodologia, investigação, curadoria dos dados, supervisão e redação do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- Migliori GB, Thong PM, Aiffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaqobi F, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2101786. <https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021>
- TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort [published online ahead of print, 2021 Nov 11]. *Eur Respir J*. 2021;2102538. <https://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Dec 1]. Global tuberculosis report 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
- Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: the need to look beyond treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):761-762. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0488>
- Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, Centis R, Saderi L, D'Ambrosio L, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1802184. <https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>
- Muñoz-Torrico M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscolet L, Salazar-Lezama MA, Villarreal-Velarde H, et al. Functional impact of sequelae in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(7):700-705. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0809>
- Vashakidze SA, Kempker JA, Jakobia NA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KA, Goginashvili LM, et al. Pulmonary function and respiratory health after successful treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2019;82:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.039>
- Chin AT, Rylance J, Makumbirofa S, Meffert S, Vu T, Clayton J, et al. Chronic lung disease in adult recurrent tuberculosis survivors in Zimbabwe: a cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(2):203-211. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0313>
- Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):820-828. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0067>
- Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, Zurba LJ, Mbelele PM, Allwood BW, et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):846-853. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0278>
- Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2017>
- Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):797-813. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0425>
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Nov 22;52(5)]. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
- 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>
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-717. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):729-737. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600008>
- 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>
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968.
- Báez-Saldaña R, López-Arteaga Y, Bizarrón-Muro A, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, et al. A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(11):e78926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078926>
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
- Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis?. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
- Silva DR, Gazzana MB, Barreto SS, Knorst MM. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in smokers. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):779-786. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000005>
- Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, Page-Shipp L, Blott JA, Fresen JL, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1998;12(2):351-356. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020351>
- Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, Waramori G, Tijtra E, Kenangalem E, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1500-1506.
- Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis

- and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2015;32:138-146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
27. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180324. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>
 28. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1104-1112. <https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>
 29. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Tagne-Kamdem PE, Afane-Ze E. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005361. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005361>
 30. Jung JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, Choi BW, Park IW. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141230>
 31. de la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(7):808-810. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0983>
 32. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J.* 2007;30(6):1180-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
 33. de Grass D, Manie S, Amosun SL. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):866-872. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i4.14>
 34. Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest.* 2003;123(6):1988-1995. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1988>
 35. Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Chakaya JM, Tiberi S, et al. The need for pulmonary rehabilitation following tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(7):720-722. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0030>



Medidas de confinamento específicas de cada país em resposta à pandemia de COVID-19 e seu impacto no controle da tuberculose: um estudo global

Giovanni Battista Migliori¹, Pei Min Thong², Jan-Willem Alffenaar^{3,4,5}, Justin Denholm^{6,7}, Marina Tadolini^{8,9}, Fatma Alyaqobi¹⁰, Seif Al-Abri¹¹, François-Xavier Blanc¹², Danilo Buonsenso¹³, Jeremiah Chakaya^{14,15}, Jin-Gun Cho^{4,16}, Luigi Ruffo Codecasa¹⁷, Edvardas Danila¹⁸, Raquel Duarte¹⁹, Rada Dukpa²⁰, José-María García-García²¹, Gina Gualano²², Xhevat Kurhasani^{23,24}, Katerina Manika²⁵, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²⁶, Kristin Pahl²⁷, Adrian Rendon²⁸, Giovanni Sotgiu²⁹, Mahamadou Bassirou Souleymane³⁰, Tania A. Thomas³¹, Simon Tiberi^{32,33}, Heinke Kunst^{32,33}, Zarir F. Udawadia³⁴, Delia Goletti²², Rosella Centis¹, Lia D'Ambrosio³⁵, Denise Rossato Silva³⁶

1. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
2. National University of Singapore, Yong Loo Lin School of Medicine, Singapore, Singapore.
3. The University of Sydney, Pharmacy School, Sydney (NSW) Australia.
4. The University of Sydney at Westmead Hospital, Sydney (NSW) Australia.
5. Sydney Institute for Infectious Diseases, The University of Sydney, Sydney (NSW) Australia.
6. Melbourne Health Victorian Tuberculosis Program, Melbourne (VIC) Australia.
7. Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, University of Melbourne, Melbourne (VIC) Australia.
8. Infectious Diseases Unit, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna, Italia.
9. Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy.
10. TB and Acute Respiratory Diseases Section, Department of Communicable Diseases, Directorate General of Disease Surveillance and Control, National TB Programme, MoH Oman, Muscat, Sultanate of Oman.
11. Directorate General for Disease Surveillance and Control, MoH Oman, Muscat, Sultanate of Oman.
12. Nantes Université, CHU Nantes, Service de Pneumologie, L'Institut du Thorax, Nantes, France.
13. Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – IRCCS – Roma, Italia.
14. Department of Medicine, Dermatology and Therapeutics, Kenyatta University, Nairobi, Kenya.
15. Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom.
16. Paramatta Chest Clinic, Parramatta (NSW) Australia.
17. TB Reference Centre of Villa Marelli Institute, Niguarda Hospital, Milano, Italia.
18. Vilnius University Hospital Santaros Kilinkos, Vilnius, Lithuania.

Recebido: 19 janeiro 2022.

Aprovado: 13 março 2022.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever as medidas de confinamento específicas de cada país e os indicadores de tuberculose coletados durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19. Dados referentes a confinamento/restrições sociais (uso obrigatório de máscaras faciais e higiene obrigatória das mãos; restrições a viagens internacionais e locais; restrições a visitas familiares e fechamento das escolas) foram coletados de 24 países em cinco continentes. A maioria dos países implantou múltiplos confinamentos, com reabertura parcial ou total. Houve uma redução geral dos casos de tuberculose ativa, tuberculose resistente e tuberculose latente. Embora os confinamentos nacionais tenham sido eficazes na contenção dos casos de COVID-19, vários indicadores de tuberculose foram afetados durante a pandemia.

Descritores: COVID-19; Tuberculose; Distanciamento físico; Política de Saúde; Saúde Global; Controle de doenças transmissíveis.

19. National Reference Centre for MDR-TB, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal e Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses, e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
20. National TB Control Program, Ministry of Health, Timbu, Bhutan.
21. Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis – PIITB – Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica – SEPAR – Barcelona, España.
22. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” – INMI – IRCCS, Roma, Italia.
23. UBT – Higher Education Institution, Prishtina, Kosovo.
24. NGO KeA, Prishtina, Kosovo.
25. Pulmonary Department, Aristotle University of Thessaloniki, “G. Papanikolaou” Hospital, Thessaloniki, Greece.
26. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
27. Clinton Health Access Initiative, Phnom Penh, Cambodia.
28. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias –CIPTIR – Hospital Universitario de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.
29. Clinical Epidemiology and Medical Statistics Unit, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy.
30. Damien Foundation, Niamey, Niger.
31. Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville (VA) USA.
32. Blizzard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.
33. Royal London Hospital, Barts Health National Health Service Trust, London, United Kingdom.
34. P.D. Hinduja National Hospital and Medical Research Centre, Mumbai, India.
35. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.
36. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS– Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 9647-0343. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

À medida que a pandemia de COVID-19 progredia, e em virtude da falta de vacinas ou tratamentos prontamente disponíveis, foram implantadas medidas de saúde pública destinadas a conter a disseminação da doença: diagnóstico rápido, isolamento rápido de casos, distanciamento físico, uso de máscaras faciais, fechamento de escolas, trabalho inteligente, restrições de viagens e fechamento de fronteiras internacionais. Países em todo o mundo implantaram confinamentos nacionais para conter a disseminação do vírus e reduzir o número de casos.⁽¹⁾ Por outro lado, estudos demonstraram que a pandemia de COVID-19 afetou substancialmente os serviços de tuberculose em muitos países.^(2,3) Para avaliar as melhores práticas e as lições aprendidas, coletamos dados a respeito das medidas de confinamento adotadas por diversos países para administrar a pandemia. Nosso objetivo foi descrever essas medidas de confinamento específicas de cada país e os indicadores de controle da tuberculose coletados no mesmo período.

Convites para participar do estudo foram enviados a 24 países (aos coordenadores do estudo). Os dados foram coletados retrospectivamente desde o início das medidas de confinamento até 31 de dezembro de 2020. Foram coletados dados referentes a confinamento e outras restrições sociais (uso obrigatório de máscaras faciais e higiene obrigatória das mãos; restrições a viagens internacionais e locais; restrições a visitas familiares e fechamento das escolas), incluindo as datas e se as medidas foram implantadas total ou parcialmente. Também foram coletados os indicadores de controle da tuberculose (número total de casos de tuberculose, casos de tuberculose resistente, casos recém-diagnosticados de tuberculose e casos de tuberculose latente).

Foram coletados dados a respeito das medidas preventivas nacionais em 24 países de cinco continentes: 10 na Europa (França, Grécia, Itália, Kosovo, Lituânia, Países Baixos, Portugal, Rússia, Espanha e Reino Unido), 6 na Ásia (Butão, Camboja, Índia, Omã, Filipinas e Cingapura), 5 na América (Argentina, Brasil, México, Paraguai e EUA), 2 na África (Quênia e Níger) e 1 na Oceania (Austrália). As Tabelas 1 e 2 mostram esses dados, distribuídos por continente e país.

Medidas de confinamento foram implantadas em todos os países pesquisados. O primeiro confinamento foi na Austrália, em 1º de fevereiro de 2020, e o último foi em Cingapura, em 7 de abril de 2020. A maioria dos países implantou múltiplos confinamentos, com reabertura parcial ou total. O uso obrigatório de máscaras faciais foi parcial apenas no México e no Quênia. A higiene obrigatória das mãos foi implantada completamente em todos os países incluídos no estudo, exceto no Quênia, no qual foi implantada apenas parcialmente. As viagens internacionais foram parcialmente restringidas no Brasil, Camboja, Lituânia, Rússia, Cingapura, Reino Unido e EUA. As viagens locais foram parcialmente restringidas no Brasil, Camboja, Lituânia e Níger. Nos Países Baixos, nem viagens internacionais nem locais foram restringidas. No México, nenhuma medida foi

tomada no que tange a viagens locais. As Filipinas não relataram restrições a viagens internacionais ou locais. Restrições a visitas familiares ocorreram na Austrália, Camboja, Países Baixos, Portugal, Rússia, Reino Unido e EUA. No Brasil, Quênia, México e Níger, nenhuma medida foi tomada no que tange a visitas familiares. O fechamento completo das escolas ocorreu em todos os países incluídos no estudo, exceto na Rússia, onde as escolas foram fechadas apenas parcialmente.

Os casos de tuberculose diminuíram de 32.898 em 2019 para 16.396 em 2020, com queda repentina em março de 2020 nos centros pesquisados, concomitantemente ao início dos confinamentos na maioria dos países. Essa diminuição foi observada em todos os países incluídos neste estudo, à exceção dos centros de tuberculose na Austrália, em Cingapura e no estado da Virgínia (EUA). O número de casos de tuberculose resistente também diminuiu (de 4.717 em 2019 para 1.527 em 2020), mesmo em países que têm um número menor de casos de tuberculose resistente, como a Argentina, o Brasil, a Índia, o México e a Rússia. Os casos de tuberculose recém-diagnosticada em ambulatórios diminuíram de 7.364 em 2019 para 5.703 em 2020, à exceção de centros na Austrália e no estado da Virgínia (EUA). Além disso, menos indivíduos receberam diagnóstico de tuberculose latente.

Vários fatores podem contribuir para explicar a relação entre pandemia de COVID-19/medidas de confinamento e indicadores de tuberculose. Para administrar a pandemia, recursos humanos e financeiros foram realocados dos serviços de tuberculose para as unidades de COVID-19, comprometendo a assistência à saúde de pacientes com tuberculose. Além disso, por medo de sair de casa (medo de infecção por SARS-CoV-2 ou medo do estigma), as pessoas evitaram ir a serviços de tuberculose e centros de saúde/hospitais em geral. O acesso aos serviços de tuberculose também foi dificultado em virtude das restrições de circulação e da redução do horário de funcionamento dos serviços de saúde. De fato, consultas e internações hospitalares em virtude de diversos quadros clínicos diminuíram drasticamente. As admissões ao departamento de emergência (DE) diminuíram mais de 50% em 2020 em comparação com 2019.⁽⁴⁾ Os DE servem como linha de frente para pacientes com sintomas respiratórios em muitos países; muitos casos de tuberculose são diagnosticado em DE.⁽⁵⁾ Em um estudo retrospectivo na Nigéria,⁽⁶⁾ a tuberculose pulmonar foi diagnosticada em quase 30% dos adultos com queixas respiratórias em DE. Nesse sentido, a redução dos atendimentos em DE pode ter contribuído para a redução dos casos de tuberculose diagnosticados durante a pandemia.

Os testes de tuberculose e a terapia preventiva também foram impactados pela pandemia de COVID-19. Os testes de tuberculose diminuíram em alguns dos países incluídos no estudo, como as Filipinas, o Quênia e o Brasil. Foram descritas quedas relativas da terapia preventiva, de 30% a 70%, em diversos centros de tuberculose no Brasil, no Quênia, nas Filipinas e na Rússia, por exemplo.⁽²⁾

Tabela 1. Medidas de confinamento e datas instituídas por cada país da África e da Europa.^a

País	T/P	Uso obrigatório de máscara facial	Restrição a viagens internacionais	Restrição a viagens locais	Restrição a visitas familiares	Fechamento das escolas	Higiene obrigatória das mãos
França	T	20/07/2020-31/12/2020	17/03/2020-02/06/2020	17/03/2020-10/05/2020	17/03/2020-10/05/2020	12/03/2020-10/05/2020	28/02/2020-31/12/2020
	P	17/03/2020-19/07/2020	30/10/2020-15/12/2020	29/10/2020-15/12/2020	30/10/2020-15/12/2020	30/10/2020-31/12/2020	
Grécia	T	08/08/2020-24/06/2021	09/03/2020-18/05/2020	16/12/2020-31/12/2020		05/03/2020-18/05/2020 (ensino médio)	
		Desde 24/06/21 (obrigatório apenas em espaços fechados)		23/03/2020-04/05/2020		05/03/2020-01/06/2020 (ensino fundamental)	
				07/11/2020-11/01/2021		07/11/2020-11/01/2021 (ensino fundamental) 07/11/2020-01/02/2021 (ensino médio)	
Itália ^{b,c}	P		Desde 26/11/2021				
	T	09/03/2020-04/05/2020	09/03/2020-21/06/2020	09/03/2020-31/05/2020	09/03/2020-18/05/2020	09/03/2020-18/05/2020	31/01/2020-ainda em andamento
Quênia		13/10/2020-ainda em andamento					
	P		19/05/2020-31/12/2020	01/11/2020-ainda em andamento (variações regionais)	24/10/2020-ainda em andamento ^b	11/09/2020-ainda em andamento (rotação por faixa etária)	
Kosovo	T	05/04/2020-ainda em andamento (P na maior parte)	25/03/2020-01/08/2020	25/03/2020-06/07/2020	Nenhuma medida exceto em relação a viagens domésticas	15/03/2020-12/10/2020	Até o presente (P)
	T	11/03/2020-ainda em andamento (P na maior parte)	27/03/2020-02/06/2020	23/03/2020-01/06/2020	23/03/2020-01/06/2020	27/03/2020-27/06/2020 (todas as escolas)	13/07/2020-ainda em andamento (P)
Lituânia			Desde aquela data-ainda em andamento (P)			14/09/2020-ainda em andamento (ensino remoto apenas para salas de aula muito afetadas)	
	T	14/03/2020-10/06/2020			14/12/2020-ainda em andamento	14/03/2020-10/06/2020	31/01/2020-ainda em andamento
	P	04/11/2020-ainda em andamento	14/03/2020-10/06/2020	14/03/2020-10/06/2020		11/04/2020-ainda em andamento	
			11/04/2020-ainda em andamento	04/11/2020-ainda em andamento			

Continua...▶

Tabela 1. Medidas de confinamento e datas instituídas por cada país da África e da Europa.^a (Continuação...)

País	T/P	Uso obrigatório de máscara facial	Restrição a viagens internacionais	Restrição a viagens locais	Restrição a visitas familiares	Fechamento das escolas	Higiene obrigatória das mãos
Países Baixos	T	01/12/2020-ainda em andamento	Nenhuma	Nenhuma		23/03/2020-31/05/2020	23/03/2020-ainda em andamento
	P	30/09/2020-11/30/2020 (recomendação apenas)	Nenhuma	Nenhuma	23/03/2020-31/05/2020	17/12/2020-ainda em andamento	
Níger	T	22/01/2021-ainda em andamento	19/03/2020-15/09/20		17/12/2020-ainda em andamento		18/03/2020-ainda em andamento
	P	18/03/2020-21/01/2021	15/09/2020-ainda em andamento	27/03/2020-11/04/2020	Nenhuma	01/10/2020-15/10/2020	
Portugal ^{b,c}	T	27/10/2020-ainda em andamento	15/03/2020-22/05/2020	02/04/2020-18/05/2020		12/03/2020-14/09/2020 ^b	18/03/2020-ainda em andamento
	P	18/03/2020-26/10/2020	09/03/2020-ainda em andamento	18/03/2020-22/05/2020	15/03/2020-04/05/2020	09/03/2020-18/05/2020	
Rússia ^b	T	12/05/2020-12/07/2020 (variações regionais)		30/03/2020-08/06/2020			05/03/2020-ainda em andamento
	P	27/03/2020-ainda em andamento (variações regionais)	05/03/2020-ainda em andamento (variações regionais)	09/06/2020-ainda em andamento (indivíduos com idade > 65 anos e/ou com doenças crônicas)	27/03/2020-19/05/2020	21/03/2020-18/01/2021	
Espanha ^{b,c}	T	05/21/2020-ainda em andamento	14/03/2020-21/06/2020	19/03/2020-21/06/2020	14/03/2020-22/05/2020	14/03/2020-21/06/2020	14/03/2020-ainda em andamento
	P		25/10/2020-ainda em andamento	25/10/2020-ainda em andamento			
Reino Unido	T	15/06/2020-ainda em andamento (transporte)		23/03/2020-05/10/2020		20/03/2020-01/06/2020	04/03/2020-ainda em andamento
	P	24/07/2020-ainda em andamento (lojas)	08/06/2020-ainda em andamento	19/12/2020-ainda em andamento		18/12/2020-22/02/2021	
					23/03/2020-05/06/2020		
					19/12/2020-17/05/2021		

T: total; e P: parcial. ^aAinda em andamento em 31 de dezembro de 2020. ^bVariações locais, provinciais ou regionais adotadas. ^cPeríodos com rotações de restrições totais ou parciais.

Tabela 2. Medidas de confinamento e datas instituídas por cada país das Américas, da Ásia e da Oceania.^a

País	T/P	Uso obrigatório de máscara facial	Restrição a viagens internacionais	Restrição a viagens locais	Restrição a visitas familiares	Fechamento das escolas	Higiene obrigatória das mãos
Argentina	T	20/03/2020-ainda em andamento	20/03/2020-06/11/2020	20/03/2020-06/11/2020	20/03/2020-06/11/2020	20/03/2020-17/02/2021	20/03/2020-ainda em andamento
	P		06/11/2020-ainda em andamento	06/11/2020-01/12/2020			
Austrália ^{b,c}	T	30/06/2020-ainda em andamento	27/03/2020-ainda em andamento (duas semanas de quarentena para todos os que chegam)	31/03/2020-07/11/2020		30/06/2020-22/11/2020	21/01/2020-ainda em andamento ^d
	P		23/01/2021-ainda em andamento (autoisolamento para todos os que chegam de outros países)	16/03/2020-ainda em andamento	30/05/2020-ainda em andamento (viagens e número de visitantes limitados)	23/03/2020-25/05/2020 (crianças incentivadas a ficar em casa)	
Butão	T	Março a Junho de 2020 (o governo recomendou o uso de máscara facial)	23/03/2020-30/08/2021 (restrição à entrada de turistas; quarentena obrigatória de 21 dias)	11/09/2020-ainda em andamento (quarentena obrigatória de 7 dias para indivíduos partindo de áreas de alto risco (distritos sulistas) em direção a outros distritos)	07/02/2020-ainda em andamento (nenhuma restrição direta a visitas familiares; recomendações: evitar aglomerações; limitação do número de visitantes de fora; comércio autorizado a funcionar até as 22h00; transporte público, inclusive taxis e ônibus, autorizados a transportar apenas 50% da capacidade total)	18/03/2020-31/12/2020 (pré-escola à 6ª série local) (18/03/2020-01/07/2020 (7ª a 11ª série local))	Março de 2020-ainda em andamento (locais para lavar as mãos disponíveis em escolas, hospitais e locais públicos)
	P	04/07/2020-ainda em andamento (o governo tornou obrigatório o uso de máscara facial)	30/08/2021-ainda em andamento (quarentena obrigatória de duas semanas para indivíduos com vacinação completa comprovada e de 21 dias para indivíduos não vacinados)				
Brasil ^b	T	18/04/2020-ainda em andamento			Nenhuma	21/03/2020-01/10/2020 (escolas públicas e privadas)	13/03/2020-ainda em andamento
	P	04/05/2020-ainda em andamento	18/03/2020-ainda em andamento	17/03/2020-ainda em andamento		01/10/2020-ainda em andamento (escolas públicas e privadas)	

Continua...▶

Tabela 2. Medidas de confinamento e datas instituídas por cada país das Américas, da Ásia e da Oceania.^a (Continuação...)

País	T/P	Uso obrigatório de máscara facial	Restrição a viagens internacionais	Restrição a viagens locais	Restrição a visitas familiares	Fechamento das escolas	Higiene obrigatória das mãos
Camboja	T	01/04/2020- ainda em andamento				15/03/2020- 31/08/2020	15/03/2020- ainda em andamento
	P		16/04/2020- 15/11/2021 (quarentena de duas semanas para todas as chegadas internacionais)	15/03/2020- 01/04/2020 10/04/2021- 31/10/2021 (por província)	15/04/2021- 10/05/2021 (limite de 15 dias ou menos)	20/02/2021- 01/10/2021 01/11/2020- 20/02/2021 01/10/2021- 31/12/2021	
Índia	T	25/03/2020- ainda em andamento	25/03/2020- ainda em andamento	31/03/2020- 01/07/2020	25/03/2020- 01/07/2020	25/03/2020- ainda em andamento	21/03/2020- ainda em andamento
	P			01/07/2020- ainda em andamento			
México ^b	T		15/03/2020- 09/30/2020	Nenhuma	Nenhuma	14/03/2020- ainda em andamento	02/28/2020- ainda em andamento
	P	30/09/2020- ainda em andamento					
Omã	T	18/05/20- ainda em andamento	29/03/2020- 09/30/2020	01/04/2020- 29/04/2020 25/07/2020- 08/08/2020	15/03/2020- 06/30/2020	15/03/2020- 01/11/2020	01/01/2020- ainda em andamento
	P				27/01/2021- ainda em andamento		
Paraguai	T	27/11/2020- ainda em andamento	17/03/2020- 10/15/2020	17/03/2020- 18/05/2020	20/07/2020- ainda em andamento	10/03/2020- 09/02/2021	10/03/2020- ainda em andamento
	P		17/03/2020- ainda em andamento			10/02/2020- ainda em andamento	
Filipinas		01/03/2020- ainda em andamento	Não relatada	Não relatada	16/03/2020- 30/10/2020	16/03/2020- ainda em andamento	16/03/2020- ainda em andamento
Cingapura ^b	T	14/04/2020- ainda em andamento		Nenhuma	07/04/2020- 01/06/2020	08/04/2020- 18/05/2020	31/01/2020- ainda em andamento
	P	03/04/2020- 14/04/2020 (incentivado)	29/01/2020- ainda em andamento (variações regionais)		02/06/2020- 17/06/2020 (2 visitantes apenas) 18/06/2020- 27/12/2020 (até 5 visitantes)	19/05/2020- 01/06/2020 (apenas os graduandos)	

Continua...▶

Tabela 2. Medidas de confinamento e datas instituídas por cada país das Américas, da Ásia e da Oceania.^a (Continuação...)

País	T/P	Uso obrigatório de máscara facial	Restrição a viagens internacionais	Restrição a viagens locais	Restrição a visitas familiares	Fechamento das escolas	Higiene obrigatória das mãos
EUA ^b (estado da Virgínia)	T	26/05/2020- ainda em andamento (em espaços fechados)		30/03/2020- 10/06/2020		13/03/2020- 30/06/2020	07/02/2020- ainda em andamento
	P		28/02/2020- ainda em andamento (apenas CDC e Departamento de Estado dos EUA)	12/04/2020- 21/12/2020	30/03/2020- ainda em andamento (número limitado de visitantes)	15/09/2020- ainda em andamento	

T: total; P: parcial; e CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*. ^aAinda em andamento em 31 de dezembro de 2020. ^bVariações locais, provinciais ou regionais adotadas. ^cPeríodos com rotações de restrições totais ou parciais. ^dPara indivíduos retornando de viagem a Wuhan, China.

Observou-se uma queda do número de casos de tuberculose resistente notificados na Argentina, no Brasil, na Índia, no México e na Rússia. Globalmente, cerca de 45% menos pessoas realizaram o teste de tuberculose multirresistente (TBMR).⁽⁷⁾ No Brasil, houve uma redução de 14% no consumo do teste Xpert MTB/RIF Ultra.⁽⁸⁾ No entanto, a diminuição da taxa de consultas e do reconhecimento e detecção de doenças em virtude da pandemia podem resultar em atraso no diagnóstico e tratamento,⁽⁹⁾ contribuindo para o aumento do número de casos de TBMR no futuro.

Para conter a disseminação do novo coronavírus, o público foi orientado a ficar em casa. No entanto, essa política pode não ser viável em alguns contextos. Nos países em desenvolvimento, os trabalhos informais são a maioria: 54% na América Latina, 67% no Sudeste Asiático e 86% na África.⁽¹⁰⁾ Esses trabalhadores podem não ter a opção de ficar em casa, e nem todos os governos podem fornecer assistência financeira de emergência que os permita ficar em casa. Em alguns países da África (Egito, Quênia, Nigéria e África do Sul) e da América Latina (Peru, Brasil, Argentina, México e Colômbia), o tempo de deslocamento até o trabalho é significativamente afetado pelo nível de pobreza. Quanto mais elevado o nível de pobreza, menor a redução do tempo de deslocamento.⁽¹¹⁾ Nessas áreas de renda menor, o número de casos de COVID-19 pode ser maior e, consequentemente, pode haver menos recursos e conscientização voltados para outras doenças, tais como a tuberculose.

A adoção de medidas de permanência em casa e o uso de máscaras faciais em virtude da COVID-19 podem ter reduzido a transmissão de outras doenças transmissíveis, tais como a tuberculose. Por outro lado, políticas rígidas de contenção podem facilitar a disseminação domiciliar da tuberculose, já que o contato domiciliar é um dos fatores mais importantes na cadeia de transmissão da tuberculose.⁽¹²⁾ No entanto, o impacto do aumento da transmissão domiciliar será percebido apenas nos próximos anos, pois a tuberculose tem um longo período de incubação.

Em centros de tuberculose na Austrália, em Cingapura e no estado da Virgínia (EUA), não se observou nenhuma redução do número de casos notificados de tuberculose. Esse achado pode ser atribuído ao aumento da vigilância tanto da tuberculose como da COVID-19 nesses locais. De fato, a adoção de mudanças organizacionais foi importante para a manutenção de consultas para problemas não relacionados à COVID-19.⁽⁹⁾ Por exemplo, o Butão montou clínicas de gripe em todo o país para fazer a triagem de indivíduos com tosse e febre para reduzir o risco de transmissão da COVID-19. Aproveitando a infraestrutura e o investimento, o Butão também passou a realizar a triagem da tuberculose nas clínicas de gripe. Essa iniciativa apoiou os esforços de controle da tuberculose voltados para a busca ativa de casos e garantiu a continuidade dos serviços de tuberculose sem interrupção durante a pandemia de COVID-19. Além disso, é possível que o uso da telessaúde/telemedicina tenha evitado a redução dos diagnósticos de tuberculose.⁽⁹⁾ Durante o confinamento, muitos locais implantaram a telessaúde; entretanto, ela infelizmente não está amplamente disponível em todos os centros de tuberculose.

Ainda não se sabe quais serão as futuras consequências da pandemia de COVID-19 e das medidas de confinamento. Cilloni et al.⁽¹³⁾ estimaram que uma interrupção de três meses dos serviços de tuberculose causaria mais 1,19 milhões de casos de tuberculose e 361.000 mortes por tuberculose na Índia, além de 24.700 novos casos de tuberculose e 12.500 mortes por tuberculose no Quênia. O modelo da OMS sugere que os impactos negativos na mortalidade e incidência da tuberculose em 2020 tornar-se-ão muito piores nos próximos anos. Além disso, espera-se que a pandemia de COVID-19 tenha um impacto negativo nos determinantes da tuberculose, na renda média e nas taxas de desnutrição. Considerando que se pode atribuir 30-50% da incidência de tuberculose à desnutrição, o aumento da prevalência de desnutrição pode afetar a incidência e mortalidade da tuberculose.⁽⁷⁾ Além disso, a *Stop TB Partnership* (Parceria para

Acabar com a Tuberculose)⁽¹⁴⁾ juntamente com outras instituições, realizou uma análise de modelagem para avaliar o impacto potencial da resposta à COVID-19 na tuberculose em países com alta carga da doença; os resultados sugerem que haverá mais 6,3 milhões de casos de tuberculose entre 2020 e 2025, além de mais 1,4 milhões de mortes por tuberculose no mesmo período.

Em suma, embora os confinamentos nacionais tenham sido eficazes na redução dos casos de COVID-19, vários indicadores de tuberculose foram drasticamente afetados durante a pandemia. Será preciso melhorar a vigilância, já que se pode esperar um aumento do número de casos de tuberculose, de casos de tuberculose resistente e de mortes por tuberculose nos próximos anos.

AGRADECIMENTOS

Este artigo faz parte das atividades científicas da *Global Tuberculosis Network*, vinculada à *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DRS e GBM: redação do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

APROVAÇÃO ÉTICA

O centro coordenador e os centros participantes receberam aprovação ética em conformidade com seus regulamentos institucionais.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Abu-Raya B, Migliori GB, O’Ryan M, Edwards K, Torres A, Alffenaar JW, et al. Coronavirus Disease-19: An Interim Evidence Synthesis of the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid). *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:572485. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572485>
2. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaquobi F, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2101786. <https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021>
3. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>
4. Mauro V, Lorenzo M, Paolo C, Sergio H. Treat all COVID 19-positive patients, but do not forget those negative with chronic diseases [published correction appears in *Intern Emerg Med*. 2021 Jan;16(1):249]. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):787-790. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02395-z>
5. Silva DR, Müller AM, Tomasini Kda S, Dalcin Pde T, Golub JE, Conde MB. Active case finding of tuberculosis (TB) in an emergency room in a region with high prevalence of TB in Brazil. *PLoS One*. 2014;9(9):e107576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107576>
6. Desalu OO, Ojo OO, Busari OA, Fadeyi A. Pattern of respiratory diseases seen among adults in an emergency room in a resource-poor nation health facility. *Pan Afr Med J*. 2011;9:24. <https://doi.org/10.4314/pamj.v9i1.71199>
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [cited 2022 Jan 1]. Global Tuberculosis Report 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
8. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2022 Jan 1]. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2021. Available from: www.saude.gov.br
9. Michalowsky B, Hoffmann W, Bohlken J, Kostev K. Effect of the COVID-19 lockdown on disease recognition and utilisation of healthcare services in the older population in Germany: a cross-sectional study. *Age Ageing*. 2021;50(2):317-325. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa260>
10. Pincombe M, Reese V, Dolan CB. The effectiveness of national-level containment and closure policies across income levels during the COVID-19 pandemic: an analysis of 113 countries. *Health Policy Plan*. 2021;36(7):1152-1162. <https://doi.org/10.1093/heapol/czab054>
11. Bargain O, Aminjonov U. Between a Rock and a Hard Place: Poverty and COVID-19 in Developing Countries. *Institute of Labor Economics (IZA)* [serial on the Internet] 2020 May [cited 2022 Jan 1]; IZA DP No. 13297 [23 p.]. Available from: <https://www.iza.org/publications/dp/13297/between-a-rock-and-a-hard-place-poverty-and-covid-19-in-developing-countries> <https://doi.org/10.2139/ssrn.3614245>
12. Acuña-Villaorduña C, Jones-López EC, Fregona G, Marques-Rodrigues P, Gaedder M, Geadas C, et al. Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701578. <https://doi.org/10.1183/13993003.01578-2017>
13. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, Pretorius C, Ahmedov S, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic: a modelling analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100603. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100603>
14. Stop TB Partnership [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2020 May 1; cited 2022 Jan 1]. The potential impact of the COVID-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis. Available from: https://stopTB.org/assets/documents/news/Modeling%20Report_1%20May%2020_FINAL.pdf



Doação após morte circulatória e transplante de pulmão

Pedro Augusto Reck dos Santos^{1,2}, Paulo José Zimermann Teixeira^{2,3},
Daniel Messias de Moraes Neto⁴, Marcelo Cypel⁵

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Mayo Clinic (AZ) USA.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Department of Cardiothoracic Surgery, Stanford (CA) USA.
5. Division of Thoracic Surgery, University of Toronto, University Health Network, Toronto (ON) Canada.

Recebido: 3 setembro 2021.

Aprovado: 17 dezembro 2021.

RESUMO

O transplante de pulmão é a modalidade mais eficaz de tratamento de pacientes com doenças pulmonares terminais. Infelizmente, muitas pessoas não podem se beneficiar dessa terapia, porque não há doadores suficientes. Neste artigo de revisão e atualização, discutimos a doação após morte circulatória (DMC), uma estratégia indubitavelmente essencial para aumentar o total de doadores. No entanto, há considerações éticas e legislativas no processo de DMC que diferem daquelas da doação após morte encefálica (DME). Os aspectos fundamentais da DMC são o conceito de fim da vida, a cessação de tratamentos fúteis e a retirada de terapias de suporte vital, entre outros. Além disso, esta revisão apresenta uma justificativa para o uso de pulmões provenientes de doadores em morte circulatória e fornece algumas definições importantes, destacando as principais diferenças entre DMC e DME, incluindo aspectos fisiológicos pertinentes a cada categoria. A capacidade única dos pulmões de manter a viabilidade celular sem circulação, contanto que os alvéolos recebam oxigênio — um aspecto essencial da DMC — também é discutida. Também apresentamos aqui uma revisão atualizada da experiência clínica com DMC para transplante de pulmão em centros internacionais, os avanços recentes da DMC e alguns dilemas éticos que merecem atenção.

Descritores: Obtenção de tecidos e órgãos; Morte encefálica; Transplante de pulmão; Insuficiência respiratória.

JUSTIFICATIVA

O transplante de pulmão é uma terapia que salva vidas, usada no manejo de pacientes com doenças pulmonares terminais como DPOC, fibrose cística e fibrose pulmonar. Infelizmente, essa modalidade de tratamento não pode ser oferecida a mais pacientes em virtude da falta de doadores adequados, o que ressalta a desproporção entre os pacientes que atualmente estão à espera de um transplante de órgão e o número de pessoas na lista de espera.⁽¹⁾

Por exemplo, embora seja realizado um número significativo de transplantes de fígado e rim todos os anos no Brasil, o transplante cardiotorácico ainda é muito inferior ao observado em outros países, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.⁽²⁾ Nesse contexto, dado o número de centros de transplante pulmonar ativos no Brasil, é fundamental que se aumente o número de procedimentos realizados a cada ano.

O processo de doação é sempre longo e complexo; é preciso lidar com as emoções da família do doador, a logística e as expectativas do receptor, e é preciso prestar atenção constante a cada detalhe para que toda essa equação avance com sucesso. No tocante aos pulmões especificamente, é fundamental que se maneje o doador da melhor maneira possível porque muitos fatores podem causar a perda de um órgão com potencial para doação. Quando o manejo não é ideal, muitos doadores em potencial tornam-se inadequados para o transplante de pulmão.

Diferentemente do que ocorre com o transplante de outros órgãos, o transplante de pulmão exige que sejam preenchidos critérios adicionais para que seja considerado,^(3,4) todos eles fundamentais para o sucesso do processo. Os pulmões também são suscetíveis a muitos insultos, tais como o estado do volume intravascular do doador e o manejo subótimo de secreções nas vias aéreas. O Quadro 1 destaca os critérios de aceitação do pulmão para transplante clínico e os desafios específicos que precisam ser considerados. Assim, para evitar complicações pós-transplante, a taxa de aceitação de um doador para transplante clínico é baixa, o que faz com que a relativa escassez de doadores aliada à baixa utilização seja um verdadeiro desafio.

À medida que aumenta o número de pacientes na lista de espera, várias estratégias vêm sendo elaboradas para aumentar o número de transplantes de pulmão, tais como o uso de pulmões limítrofes (provenientes de doadores que preenchem “critérios expandidos”),⁽⁵⁾ transplante pulmonar lobar intervivos⁽⁶⁾ e perfusão pulmonar ex vivo (PPEV) para a reabilitação do órgão.⁽⁷⁾

Outra possível fonte para amenizar a escassez de doadores é a doação após morte circulatória (DMC). Esse processo de doação vem ganhando aceitação progressivamente, não apenas para transplante de pulmão, mas também para transplante de rim, fígado, pâncreas e até mesmo coração.⁽⁸⁾ Essa modalidade de doação tem contribuído para o aumento do número de transplantes em todo o mundo e representa uma

Endereço para correspondência:

Pedro Augusto Reck dos Santos. Department of Cardiothoracic Surgery, Mayo Clinic Arizona, 5777 E Mayo Blvd, Phoenix, 85054, AZ, USA.

Tel.: 1 412 3989072. E-mail: reckdossantos.pedro@mayo.edu

Apoio financeiro: Nenhum.

Quadro 1. Critérios de aceitação e desafios no manejo de doadores.

Critérios-padrão de aceitação de pulmões para transplante clínico	Desafios — Manejo de doadores — Pulmões
Idade < 55 anos	Atenção ao estado do volume
Radiografia de tórax normal	Manejo da ventilação mecânica
Troca gasosa adequada: $\text{PaO}_2 > 300 \text{ mmHg}$ e $\text{FIO}_2 = 100\%$	Higiene das vias aéreas
Carga tabágica < 20 anos-maço	Potenciais fontes infecciosas
Broncoscopia sem evidências de aspiração/secções purulentas	Avaliação cuidadosa do histórico médico
Sem histórico de doença pulmonar primária ou infecção pulmonar ativa	Discussões contínuas com a família
Ausência de organismos em amostras de escarro submetidas à coloração de Gram	
Ausência de trauma torácico	

mudança de paradigma, tendo em vista que o padrão é a doação após morte encefálica (DME). No entanto, o número de doadores em morte encefálica parece ser insuficiente para atender à demanda de pacientes que necessitam de um transplante que lhes salve a vida.^(9,10) Os avanços do conhecimento a respeito da DMC levaram a um aumento do número de transplantes de pulmão, resultando em um aumento progressivo do número de doadores em morte circulatória a cada ano.^(11,12) Nos EUA, a DMC vem contribuindo de modo incremental para beneficiar mais pacientes e, especificamente no que diz respeito aos pulmões, o número de doadores em morte circulatória usados para transplante pulmonar clínico tem aumentado regularmente (Figura 1), com impacto no total de transplantes pulmonares.

DEFINIÇÕES

A modalidade convencional de doação é a DME, e diversos exames são realizados para diagnosticar e confirmar a morte encefálica, tais como a ausência de circulação e de reflexos do tronco encefálico.⁽¹³⁾ Por outro lado, a DMC envolve um paciente que apresenta ausência permanente de circulação (pressão arterial e pulso) e respiração.⁽¹⁴⁾ Embora esses conceitos sejam amplos, para esclarecer essa questão, a DMC foi classificada em categorias (os critérios de Maastricht),⁽¹⁵⁾ com atualizações sequenciais (Quadro 2).⁽¹⁴⁾ A compreensão dessa classificação é essencial, especialmente no que tange a uma subdivisão fundamental entre as categorias I e II (DMC não controlada) e os tipos III e IV (DMC controlada). É importante notar que a classificação modificada de Maastricht inclui pacientes submetidos a eutanásia como potenciais doadores (categoria V). As categorias I e II referem-se à DMC “não controlada”, o que significa que a morte ocorreu repentinamente, como no caso de pacientes cuja morte ocorreu no PS de um hospital ou mesmo em estágio pré-hospitalar. Por outro lado, as categorias III e IV referem-se à DMC “controlada”, o que significa que a morte é esperada, mas ainda não aconteceu. Geralmente ocorre na UTI e inclui pacientes com lesões das quais não se pode recuperar e que dependem de terapias de suporte vital, mas que não preenchem os critérios de morte encefálica. Pacientes jovens com lesões cerebrais devastadoras e danos irreversíveis

que ainda não evoluíram para o estado de morte encefálica constituem um exemplo típico de categoria III de DMC e são comumente encontrados na prática clínica. Esses pacientes infelizmente estão tão doentes que a morte iminente após a retirada das terapias de suporte vital é esperada, e faz parte do processo a cessação de terapias fúteis que estejam prolongando a vida de um paciente em estado crítico.⁽¹⁶⁾

Mais importante ainda, das categorias supracitadas, a categoria III de Maastricht é atualmente o tipo de DMC mais estudado e preferido em muitos centros em todo o mundo. É por isso que esta revisão se concentra principalmente nessa categoria.

Na categoria III de Maastricht, a logística é fundamental para o sucesso quando se identificam um doador e um receptor compatível. A retirada de terapias de suporte vital acontece em um ambiente controlado (tipicamente na UTI), onde são fundamentais o conforto e o cuidado compassivo do paciente. Além disso, é extremamente importante dar apoio à família do doador. Administra-se heparina, interrompe-se o suporte ventilatório, realiza-se a extubação na maioria dos centros, e suspendem-se as medicações usadas para manter o suporte hemodinâmico.

Após a retirada das terapias de suporte vital, há um intervalo planejado, geralmente de 60 a 90 min (que pode inclusive chegar a 180 min), durante o qual os sinais vitais do doador são verificados continuamente. Esse período é denominado “fase agônica” e se encerra com o fim da circulação e da respiração. Quando o potencial doador tem uma parada cardíaca dentro do intervalo planejado, há um período de espera, de 2 a 5 min, durante o qual a ausência de circulação e respiração deve ser determinada por dois médicos, que não devem ter nenhuma relação com as equipes de transplante. De modo geral, assim que se determina a morte do doador, ele é transferido para o centro cirúrgico, onde se reinicia a intubação e a ventilação e a captação dos pulmões é realizada. A Figura 2 resume o complexo processo de DMC controlada.

Nesse processo, há várias etapas⁽¹⁷⁾ que devem ser seguidas à risca:

- O doador deve receber medidas de conforto durante o processo.
- A família do paciente deve ser apoiada.

- Como mencionado acima, é fundamental que se determine a morte do doador em potencial após a retirada das terapias de suporte vital, assim como é fundamental o período de espera, durante o qual o potencial doador pode ser declarado morto após a cessação da circulação e da ventilação durante um período de 2 a 5 min.
- Não há conflitos de interesses.

A técnica cirúrgica para a captação de pulmões provenientes de doadores desse tipo é essencialmente a mesma da DME. Resumidamente, realiza-se uma esternotomia. Com o tórax aberto, o pericárdio é incisado e o coração é exposto. O tronco da artéria pulmonar é identificado e canulado. Abre-se também o apêndice atrial esquerdo. A solução de preservação é perfundida de forma anterógrada a partir da artéria pulmonar, e o débito é drenado do átrio esquerdo. Os pulmões são ventilados continuamente durante todo o processo. A técnica já foi minuciosamente descrita.⁽¹⁸⁾

Após a retirada dos pulmões do tórax em estado semi-insuflado, avalia-se a qualidade e toma-se uma decisão a respeito da condição dos pulmões antes de proceder ao transplante.⁽¹⁹⁾ A Figura 3 destaca as diferenças fundamentais entre os processos de DMC e DME para a doação de pulmões.

Para estabelecer critérios de elegibilidade para DMC, não se pode esquecer que esse conceito tem relação estreita com o conceito de assistência "terminal". Embora possa oferecer a oportunidade de transplantes

que salvam vidas, aspectos fundamentais como a preservação da dignidade do doador e o respeito a ele, a atenção aos desejos do paciente e de sua família e o respeito a seus valores devem ser mantidos. Além disso, é fundamental que se concentre em aliviar qualquer desconforto ou dor, dar apoio e evitar o prolongamento desnecessário do processo de morte.⁽²⁰⁾

A DMC ainda não é utilizada em muitos lugares em virtude da logística, falta de expertise do centro de transplante e considerações éticas, tais como a aceitação do conceito de retirada de terapias de suporte vital.^(21,22) Além disso, não há legislação a respeito da DMC em alguns países (como o Brasil, por exemplo), o que torna esse processo ainda mais desafiador.

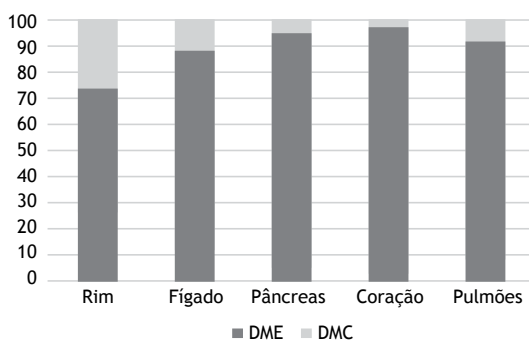
Em suma, há muitos desafios para superar no processo de implantação da DMC, descritos na Figura 4. Muitos potenciais doadores em morte circulatória são perdidos todos os anos, e esses doadores certamente poderiam ter um impacto positivo nos pacientes que esperam por um transplante que lhes salve a vida.⁽²³⁾

DIFERENÇAS ENTRE DMC E DME

Algumas das diferenças entre DME e DMC foram discutidas acima, mas duas delas são fundamentais e merecem atenção especial:

A primeira situação é a fase agônica. Existem muitas definições dessa fase; em geral, o conceito mais aceito é o do intervalo entre a retirada de terapias de suporte

Proporção de transplantes de órgãos provenientes de DME e DMC



Transplantes de pulmões provenientes de DMC, n

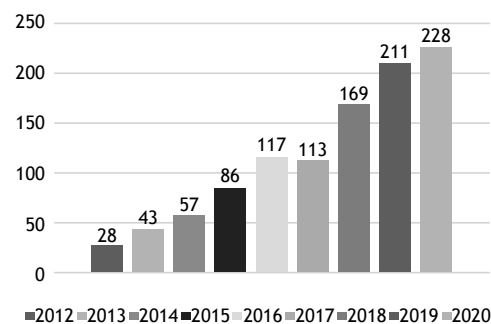


Figura 1. Proporção de transplantes de órgãos provenientes de doação após morte encefálica (DME) e doação após morte circulatória (DMC) em 2020 e número de transplantes de pulmões provenientes de DMC entre 2012 e 2020.*
*Segundo dados extraídos do site da *United Network for Organ Sharing* (EUA).

Quadro 2. Classificação da doação após morte circulatória.

Categorias		Maastricht	Maastricht modificada
I	Morte ao chegar ao hospital	Encontrado morto	IA - Fora do hospital IB - No hospital
II	Morte com ressuscitação malsucedida	Parada cardíaca testemunhada	IIA - Fora do hospital IIB - No hospital
III	À espera da morte cardíaca	Retirada da terapia de suporte vital	
IV	Parada cardíaca durante a morte encefálica	Parada cardíaca em paciente em morte encefálica antes da captação do órgão	
V		Eutanásia	

Categorias I e II - Doação após morte circulatória não controlada
Categorias III, IV e V - Doação após morte circulatória controlada

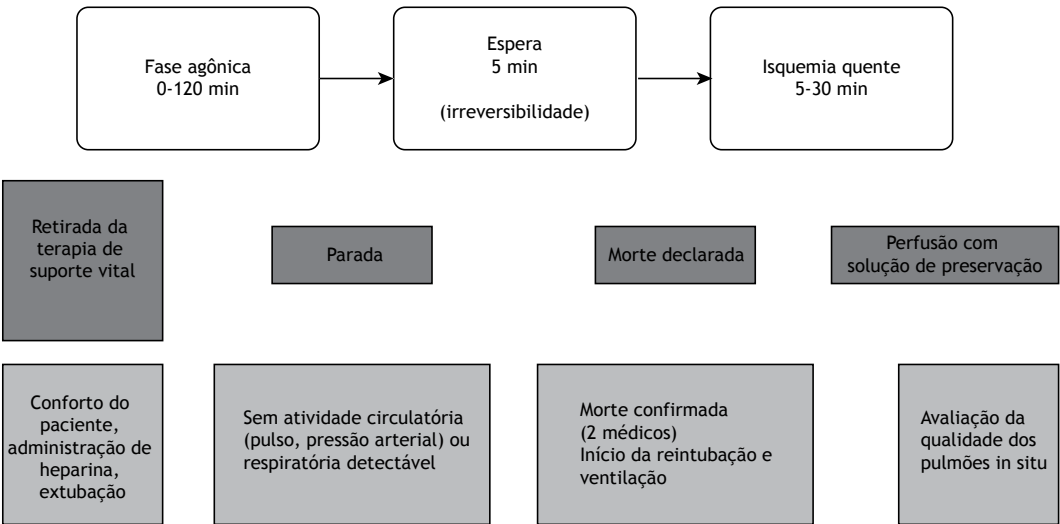


Figura 2. Processo de doação após morte circulatória.

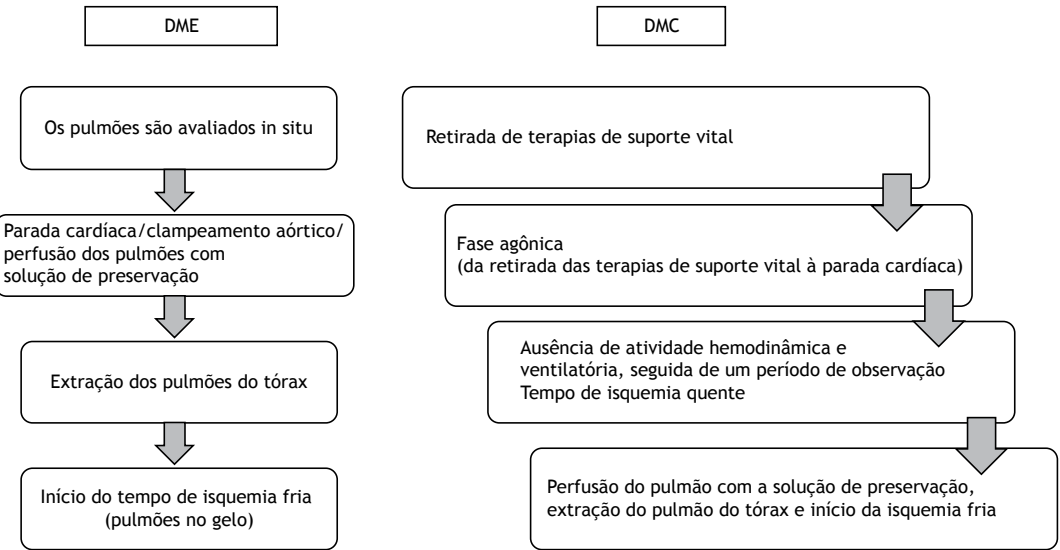


Figura 3. Processo de doação: doação após morte encefálica (DME) e doação após morte circulatória (DMC).

vital e a parada cardíaca. Aqui, espera-se que se passe algum tempo até a ocorrência da parada cardíaca; esse tempo pode ser desde apenas alguns minutos até 120 min.⁽²⁴⁾ O impacto da duração da fase agônica e sua relação com o prognóstico é, sem dúvida, uma questão a ser discutida, já que há relatos de que intervalos de mais de 120 min também são viáveis para o transplante clínico.⁽²⁵⁾ Esse período é crítico, e diferentes padrões de lesões podem ocorrer em virtude dos efeitos da retirada das terapias de suporte vital no doador, tais como hipotensão, hipóxia e aspiração.

A segunda questão é a duração do tempo de isquemia quente (TIQ). O TIQ é geralmente o intervalo entre a pressão arterial sistólica do doador < 50 mmHg e a perfusão pulmonar com uma solução de preservação fria por intermédio de lavagem da artéria pulmonar.⁽²⁶⁾ Em comparação com a DMC, o TIQ na DME é minimizado o máximo possível. Embora esse intervalo seja considerado

seguro quando dura < 60 min, o fato de que a duração do TIQ pode prejudicar o prognóstico de um paciente ainda é motivo de discussão e se torna crítico para a DMC se levarmos em consideração as diferentes vias percorridas por esse tipo de doador.⁽²⁷⁾ Na direção oposta, é importante discutir o fato de que o estado de morte encefálica está associado a um processo que envolve uma fisiopatologia complexa na qual mecanismos inflamatórios, simpáticos e hemodinâmicos podem, em última instância, resultar em lesão pulmonar.⁽²⁸⁾ Essas lesões podem resultar em edema pulmonar neurogênico que pode ter um impacto negativo no desfecho do transplante de pulmão, especialmente no início do processo de morte encefálica.⁽²⁹⁾ Assim, a DMC é potencialmente poupada desse fenômeno porque doadores em morte circulatória não são expostos a todo o processo fisiopatológico envolvido no mecanismo de morte encefálica e suas consequências.

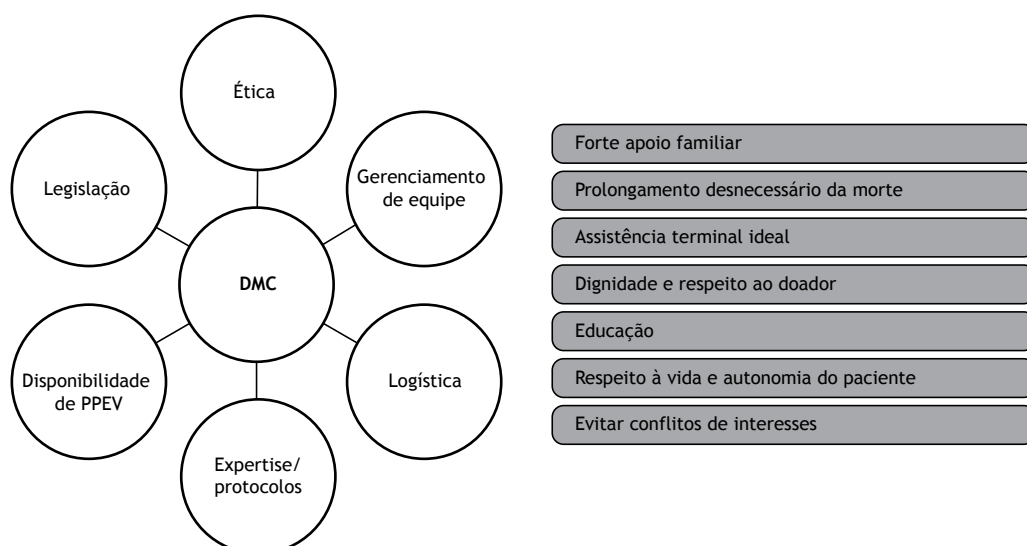


Figura 4. Possíveis obstáculos à implantação da doação após morte circulatória (DMC) e princípios fundamentais. PPEV: perfusão pulmonar ex vivo.

Há mais evidências a respeito das diferentes vias percorridas pela DMC e pela DME, demonstradas em perfis de expressão gênica. A DME aparentemente é mais comumente associada a perfis inflamatórios,⁽³⁰⁾ ao passo que a DMC apresenta assinaturas genéticas específicas do doador mais comumente associadas a apoptose e necrose.⁽³¹⁾

QUANTO TEMPO AS CÉLULAS PULMONARES CONSEGUEM SOBREVIVER SEM CIRCULAÇÃO?

Levando-se em consideração os princípios da DMC, uma questão fundamental a respeito desse processo de doação certamente é quanto tempo as células pulmonares conseguem sobreviver para que o órgão possa ser usado para transplante, já que a DMC implica um período durante o qual os pulmões permanecem sem circulação. Para abordar esse conceito crítico, é necessário compreender a fisiologia pulmonar e a capacidade específica dos pulmões de manter a viabilidade celular durante o TIQ. Embora esse tempo crítico possa prejudicar significativamente a função de órgãos como o fígado, o coração, o rim e os pulmões, estes últimos são capazes de manter a viabilidade celular quando há oxigênio nos alvéolos. Assim, mesmo na ausência de circulação, a ventilação dos pulmões torna-se essencial para a manutenção da viabilidade celular. Esse conceito é denominado preservação pulmonar aeróbica.⁽³²⁾

Após a parada circulatória, dados experimentais mostram que se pode tolerar um estado de atelectasia durante no máximo 60 min sem danos adicionais.⁽³³⁾ Nesse sentido, torna-se fundamental evitar o colapso e atelectasia dos pulmões, e sua prevenção parece atenuar a lesão isquêmica “quente”.^(34,35) Além disso, a insuflação dos pulmões com oxigênio parece ser um componente fundamental da preservação, pois a manutenção de uma reserva de oxigênio nos alvéolos pode minimizar os efeitos do TIQ.⁽³⁶⁾

Com isso em mente, uma pergunta fundamental é quando as células pulmonares começam a morrer após a cessação da circulação. Em modelos experimentais com pequenos animais, a simples ventilação post-mortem dos pulmões com oxigênio pareceu atenuar a lesão isquêmica das células. Em ratos cujos pulmões não foram ventilados, a porcentagem de células inviáveis foi de 36%, 52% e 77%, respectivamente, 2, 4 e 12 h depois da morte. Resultados semelhantes foram observados em pulmões ventilados com nitrogênio. No entanto, cadáveres de ratos cujos pulmões foram ventilados com oxigênio apresentaram porcentagens muito menores de células pulmonares inviáveis nos mesmos momentos: 13%, 10% e 26%, respectivamente ($p < 0,01$), o que demonstra que a ventilação mecânica post-mortem com oxigênio pode retardar a morte celular.⁽³⁷⁾ O mesmo grupo de pesquisadores também mostrou que, 4-8 h depois da morte, a deterioração ultraestrutural foi significativamente atenuada nos ratos que receberam ventilação com oxigênio em comparação com aqueles cujos pulmões não foram ventilados.⁽³⁸⁾

Esses dados explicam como os pulmões de doadores em morte circulatória têm o potencial de manter a viabilidade celular após a cessação da circulação se houver ventilação/oxigênio, um tópico fundamental referente a esse tipo de doação para transplante clínico.

RESULTADOS DA EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM TRANSPLANTE DE PULMÃO DE DMC

Foi publicada uma análise retrospectiva do registro de DCM da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT),⁽³⁹⁾ na qual foram destacadas as experiências de muitos centros e suas práticas no manejo da DMC, num total de 306 transplantes de pulmão entre janeiro de 2003 e junho de 2013. O grupo controle foi composto por doadores em morte encefálica disponíveis no mesmo período.

A maioria dos doadores em morte circulatória era da categoria III de Maastricht, e vários centros relataram os resultados obtidos com transplantes de pulmão de doadores em morte circulatória. Quando foram comparadas a DMC e a DME, não foram observadas diferenças significativas quanto à mortalidade em 30 dias (96% vs. 97%), mortalidade em 1 ano (89% vs. 88%) e sobrevida em 5 anos (61% vs. 61%).

Foi recentemente publicado um estudo de acompanhamento com o mesmo registro da ISHLT⁽⁴⁰⁾ desta vez incluindo mais centros e pacientes submetidos a transplante de pulmão entre 2003 e 2017 (1,090 transplantes envolvendo doadores em morte circulatória), e constatou-se que a DMC e a DME apresentaram resultados equivalentes em longo prazo.

Esses dados mostram que a DMC pode ser um recurso seguro para diminuir a lista de espera de pacientes que precisam desesperadamente de um transplante de pulmão que lhes salve a vida. No entanto, esses relatos não incluíram dados perioperatórios críticos, tais como a incidência de disfunção primária do enxerto (DPE) e o tempo de permanência na UTI. A fim de abordar essas questões, a Tabela 1 apresenta uma revisão de experiências unicêntricas retrospectivas.

Esses dados compilados, segundo os quais a DMC categoria III de Maastricht foi de longe a mais usada, também não mostraram nenhuma diferença entre a DMC e a DME quanto à sobrevida em médio prazo (1 ano) e em longo prazo após o transplante de pulmão.^(25,41-45)

A DPE é, sem dúvida, um dos fatores críticos que podem influenciar o prognóstico de pacientes submetidos a transplante de pulmão e é graduada de acordo com a classificação da ISHLT.⁽⁴⁶⁾ Graus mais elevados de DPE, especialmente 72 h após o transplante de pulmão, são críticos. No entanto, não houve diferença entre a DMC e a DME quanto à incidência dessa complicação nesse momento específico. Além disso, o tempo de

permanência na UTI foi equivalente, e também não houve diferença entre a DMC e a DME quanto ao tempo de permanência hospitalar, exceto em um estudo,⁽⁴⁵⁾ no qual o tempo de permanência hospitalar foi maior no grupo DMC.

Alguns desses estudos também avaliaram a disfunção crônica do enxerto pulmonar (DCEP) e a síndrome da bronquiólite obliterante (SBO). De Oliveira et al.⁽⁴¹⁾ relataram taxas de 5 anos sem SBO de 72,3% para a DMC e de 58,0% para a DME ($p = 0,59$). Um ano após o transplante de pulmão, Van de Wauer et al.⁽⁴²⁾ relataram uma vantagem significativa no grupo DMC em comparação com o grupo DME. Rutters et al.⁽⁴⁴⁾ relataram uma tendência favorável em direção à DMC, com taxas de 5 anos sem DCEP de 79,2% para a DMC e de 67,8% para a DME ($p = 0,86$). Por outro lado, Sabashnikov et al.⁽⁴³⁾ relataram maior incidência de SBO pós-operatória no grupo DMC (23,5%) do que no grupo DME (11,7%; $p = 0,049$). Análises adicionais são necessárias para esclarecer a relação entre DMC e DCEP.

Krutsinger et al.⁽⁴⁷⁾ relataram seus resultados por meio de uma revisão sistemática e meta-análise e não observaram diferenças entre os grupos DMC e DME quanto à mortalidade em 1 ano, DPE e episódios de rejeição aguda. Mais recentemente e por meio da mesma abordagem, Palleschi et al.⁽⁴⁸⁾ não observaram diferenças entre a DMC e a DME quanto à sobrevida em 1 ano, taxa de DPE grau 2-3 e 1 ano sem DCEP, embora as complicações das vias aéreas tenham sido mais comuns no grupo DMC.

DILEMAS ÉTICOS

Em alguns países, a discussão a respeito do uso de DMC controlada é extremamente complexa porque envolve a retirada de terapias de suporte vital, a assistência terminal e a cessação de terapias fúteis.

Tabela 1. Dados perioperatórios — doação após morte circulatória vs. doação após morte encefálica para transplante pulmonar.

Autor	Ano	Casos de DMC/DME	Sobrevida em 1 ano da DMC/DME, %	Sobrevida em 5 anos da DMC/DME, %	DPE da DMC/DME, % ^c	Tempo de permanência na UTI	Tempo de permanência no hospital
De Oliveira et al. ⁽⁴¹⁾	2010	18/282	88/87	81,9/63,3	DPE grau 2 ou 3 em 72 h: 33,3/26,1	4/6	17/20
Van De Wauver et al. ⁽⁴²⁾	2011	35/77	91/91	73/66	DPE grau 3 em 72 h: 6/11	4/5	32/33
Sabashnikov et al. ⁽⁴³⁾	2015	60/120	86,1/84,2	50,8/66,4	DPE grau 3 em 72 h	5/6	30/32
Rutters et al. ⁽⁴⁴⁾	2017	59/331	87,3/90,9	70,9/78	DPE mais alta < 72 h: 44,1/47,7	16,3/14,4	41,1/38,1
Costa et al. ⁽⁴⁵⁾	2018	46/237	91/92	78/75 ^a	DPE grau 3 em 72 h: 13/17	N/A	22/18*
Qaqish et al. ⁽²⁵⁾	2021	180/1088	N/A	8,0/6,9 ^b	DPE graus 2 e 3 em 72 h: 15/17,2 e 13,9/9, respectivamente	4,0	23/25

DMC: doação após morte circulatória; DME: doação após morte encefálica; e DPE: disfunção primária do enxerto. ^aÚltimo acompanhamento relatado: três anos após o transplante pulmonar. ^bValores expressos em forma de mediana da sobrevida em anos ($p = 0,79$). ^cEm conformidade com Snell et al.⁽⁴⁶⁾ *Estatisticamente significante.

De fato, em muitos casos, não há sequer legislação que discuta a DMC. Isso torna a disseminação desse processo de doação ainda mais desafiadora.

Embora a DMC categoria III de Maastricht seja a mais usada para transplante clínico, é preciso compreender que esse tipo de DMC, juntamente com a DMC categoria IV de Maastricht, envolve uma situação em que o potencial doador está tão gravemente doente que a morte é esperada, e isso não é fácil de aceitar, compreender e respeitar em muitos lugares onde há leis, preocupações éticas e crenças religiosas diferentes. Infelizmente, o resultado é que esse potencial conjunto de doadores torna-se limitado.

Esses limites “reguladores” também podem afetar outros tipos de DMC (DMC não controlada categorias I e II de Maastricht). No entanto, para que outros tipos de DMC sejam usados, outras questões precisam ser abordadas, tais como a compreensão da morte e da irreversibilidade das situações. Levar em consideração esse conceito no que tange à DMC não controlada, quando as coisas podem acontecer de forma abrupta, como, por exemplo, um doador que morra ao chegar ao hospital ou um doador que infelizmente morra após tentativas malsucedidas de ressuscitação, pode ser um desafio diferente para as famílias e toda a equipe envolvida na doação e transplante. Instruir toda a equipe envolvida no processo de doação parece ser fundamental para o desenvolvimento de um programa de DMC.⁽⁴⁹⁾ Do ponto de vista médico, o desafio é, sem dúvida, uma compreensão profunda do conceito de morte. O padrão tradicional de morte ainda é a cessação permanente da circulação e respiração.⁽⁵⁰⁾

Em virtude da natureza dos eventos que podem acontecer nesses processos de doação, é fundamental instruir a população e dar apoio às famílias quando estão enfrentando o momento mais desafiador de suas vidas, isto é, a perda de um ente querido. Assim, é essencial compreender a incerteza a respeito do momento da morte e reconhecer os esforços para otimizar a doação respeitando os limites éticos.

Outro ponto crítico é que a introdução da DMC não comprometa o número de potenciais doadores em morte encefálica. De fato, a DMC parece ter um impacto positivo no número de transplantes e aumentar o número de doadores em morte encefálica, possivelmente em decorrência de melhores políticas de encaminhamento de doadores, entre outros fatores, que podem desempenhar um papel nessa atividade.⁽⁵¹⁾

Muitas pessoas desejam doar seus órgãos se, infelizmente, vierem a óbito; entretanto, em última análise, a família desempenhará um papel significativo nessa decisão crítica, e o processo de DMC é diferente do processo convencional de DME.

A DMC é, acima de tudo, um esforço para salvar vidas e, às vezes, esse tipo de doação pode não ser bem-sucedido por vários motivos; por exemplo, quando a qualidade do órgão não é ideal ou quando o doador não apresenta parada cardíaca em tempo hábil após a retirada das terapias de suporte vital. No entanto,

mesmo as famílias de doadores em morte circulatória cuja doação não logrou êxito apreciam a tentativa de doação. As famílias relatam que os aspectos negativos da doação malsucedida são o desperdício de um órgão altamente necessário, a perda da oportunidade de honrar seu ente querido e a perda de uma maneira de aliviar a dor e a tristeza causadas pela perda de um ente querido.⁽⁵²⁾

Um processo de educação abrangente para os envolvidos nesses tipos de doações é necessário para evitar possíveis conflitos em qualquer etapa do processo de doação de órgãos. A educação é vital e deve ser adaptada adequadamente a cada componente da tomada de decisão e manejo da DMC. As percepções do processo podem diferir de acordo com a perspectiva da família e os profissionais envolvidos no processo de transplante.⁽⁵³⁾

AVANÇOS DA DMC: A DMC NÃO CONTROLADA

A aceitação progressiva da DMC tem sido importante para aumentar o número de transplantes e, conseqüentemente, salvar mais vidas. Para que essa discussão avance em direção à próxima fase, a DMC não controlada é, sem dúvida, uma área que precisa ser abordada, se levarmos em consideração o conjunto significativo de doadores nessas categorias.

Embora a DMC não controlada não tenha tido os desfechos esperados no passado,⁽⁵⁴⁾ dados recentes mostram resultados promissores⁽⁵⁵⁾ e demonstram alguns conceitos interessantes que podem ter contribuído para os desfechos relatados e podem, sem dúvida, beneficiar a DMC não controlada e ajudar a disseminá-la.

No tocante à preservação pulmonar, uma manobra simples como a insuflação pulmonar in situ com CPAP = 20 cmH₂O poderia assegurar um TIQ maior (que, na experiência dos autores,⁽⁵⁵⁾ foi de 2,8 h), criando um tempo crucial para que todo o processo de doação aconteça. Esse período de tempo é significativo para que os pulmões sejam privados de nutrição sanguínea e dependam da preservação aeróbica para a manutenção da viabilidade celular. Além disso, a PPEV foi de importância fundamental. Durante a doação não controlada, muitas lesões podem ocorrer nos pulmões, e a PPEV serviria para estratificar melhor pulmões que possam manter a função adequada. Com a expansão esperada do TIQ para a DMC não controlada, a PPEV torna-se uma ferramenta essencial para o aproveitamento dos órgãos.⁽⁵⁶⁾

Apesar dos resultados conflitantes obtidos com a DMC não controlada, a elaboração de protocolos-padrão para o manejo de doadores é fundamental para determinar melhor os desfechos, disseminando assim esse conjunto de doadores.⁽⁵⁷⁾

Preocupações éticas como a determinação da irreversibilidade da parada cardíaca, a prolongação da ressuscitação para além da futilidade e a determinação da morte, bem como a forma de abordar os familiares a respeito da DMC não controlada, são todas elas

áreas que precisam ser levadas em consideração para promover esse modo de doação.⁽⁵⁸⁾ No entanto, é inegável que essa modalidade pode ser um recurso valioso para pacientes em lista de espera para receber um transplante que lhes salve a vida.⁽⁵⁹⁾

Em suma, a DMC de fato pode ter um impacto significativo no número de transplantes. Os resultados clínicos até o momento mostram excelentes desfechos, pelo menos equivalentes aos da DME. Os obstáculos éticos, culturais e legislativos precisam ser abordados com mais profundidade em países como o Brasil, para

que essa valiosa fonte de doadores de órgãos possa ser plenamente utilizada.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PARS: desenho do artigo; redação e revisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. DMMN, PJZT e MC: revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- Pierre AF, Keshavjee S. Lung transplantation: donor and recipient critical care aspects. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):339-344. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000170507.55443.90>
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos [homepage on the Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos; c2021 [cited 2021 Aug 1]. Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos Anual 2020. Available from: <https://site.abto.org.br/>
- Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(11):1183-1200. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(03\)00096-2](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(03)00096-2)
- Snell GI, Paraskeva M, Westall GP. Donor selection and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(3):361-370. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1348464>
- Somers J, Rutters D, Verleden SE, Cox B, Stanzi A, Vandermeulen E, et al. A decade of extended-criteria lung donors in a single center: was it justified?. *Transpl Int*. 2015;28(2):170-179. <https://doi.org/10.1111/tri.12470>
- Date H. Update on living-donor lobar lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(5):453-457. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32834a9997>
- Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques—non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin*. 2009;19(2):261-274. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.02.006>
- Smith M, Dominguez-Gil B, Greer DM, Manara AR, Souter MJ. Organ donation after circulatory death: current status and future potential. *Intensive Care Med*. 2019;45(3):310-321. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05533-0>
- Citerio G, Cypel M, Dobb GJ, Dominguez-Gil B, Frontera JA, Greer DM, et al. Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive Care Med*. 2016;42(3):305-315. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4191-5>
- Hodgson R, Young AL, Attia MA, Lodge JPA. Impact of a National Controlled Donation After Circulatory Death (DCD) Program on Organ Donation in the United Kingdom: A 10-Year Study. *Am J Transplant*. 2017;17(12):3172-3182. <https://doi.org/10.1111/ajt.14374>
- Hernandez-Alejandro R, Wall W, Jevnikar A, Luke P, Sharpe M, Russell D, et al. Organ donation after cardiac death: donor and recipient outcomes after the first three years of the Ontario experience [published correction appears in *Can J Anaesth*. 2012 Jul;59(7):729]. *Can J Anaesth*. 2011;58(7):599-605. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9511-9>
- Manyalich M, Nelson H, Delmonico FL. The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):136-141. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000486>
- Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1291-1325. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000958>
- Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016;29(7):749-759. <https://doi.org/10.1111/tri.12776>
- Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2893-2894.
- Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ*. 2006;175(8):S1. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060895>
- Gries CJ, White DB, Truong RD, Dubois J, Cosio CC, Dhanani S, et al. An official American Thoracic Society/International Society for Heart and Lung Transplantation/Society of Critical Care Medicine/Association of Organ and Procurement Organizations/United Network of Organ Sharing Statement: ethical and policy considerations in organ donation after circulatory determination of death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):103-109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0714ST>
- Saxena P, Zimmet AD, Snell G, Levvey B, Marasco SF, McGiffin DC. Procurement of lungs for transplantation following donation after circulatory death: the Alfred technique. *J Surg Res*. 2014;192(2):642-646. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.063>
- Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A, et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement [published correction appears in *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jul;39(7):734]. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(6):501-517. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.020>
- Healey A, Hartwick M, Downar J, Keenan S, Lalani J, Mohr J, et al. Improving quality of withdrawal of life-sustaining measures in organ donation: a framework and implementation toolkit. *Can J Anaesth*. 2020;67(11):1549-1556. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01774-6>
- Mooney JJ, Hedlin H, Mohabir PK, Vazquez R, Nguyen J, Ha R, et al. Lung Quality and Utilization in Controlled Donation After Circulatory Determination of Death Within the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1207-1215. <https://doi.org/10.1111/ajt.13599>
- Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Mason D, et al. Lung transplantation using controlled donation after circulatory death donors: Trials and tribulations. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):146-147. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.004>
- Kutsogiannis DJ, Asthana S, Townsend DR, Singh G, Karvellas CJ. The incidence of potential missed organ donors in intensive care units and emergency rooms: a retrospective cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1452-1459. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2952-6>
- Erasmus ME, van Raemdonck D, Akhtar MZ, Neyrinck A, de Antonio DG, Varela A, et al. DCD lung donation: donor criteria, procedural criteria, pulmonary graft function validation, and preservation. *Transpl Int*. 2016;29(7):790-797. <https://doi.org/10.1111/tri.12738>
- Qaqish R, Watanabe Y, Hoetenecker K, Yeung J, Chen M, Pierre A, et al. Impact of donor time to cardiac arrest in lung donation after circulatory death. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(4):1546-1555. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.181>
- Levvey BJ, Westall GP, Kotsimbos T, Williams TJ, Snell GI. Definitions of warm ischemic time when using controlled donation after cardiac death lung donors. *Transplantation*. 2008;86(12):1702-1706. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181901f24>
- Levvey B, Keshavjee S, Cypel M, Robinson A, Erasmus M, Glanville A, et al. Influence of lung donor agonal and warm ischemic times on early mortality: Analyses from the ISHLT DCD Lung Transplant Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(1):26-34. <https://doi.org/10.1111/tri.12776>

- org/10.1016/j.healun.2018.08.006
28. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*. 2003;75(12):1928-1933. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000066351.87480.9E>
 29. Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, Kirby JA, Dark JH. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(1):83-90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01593.x>
 30. Kang CH, Anraku M, Cypel M, Sato M, Yeung J, Gharib SA, et al. Transcriptional signatures in donor lungs from donation after cardiac death vs after brain death: a functional pathway analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):289-298. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.09.004>
 31. Baciuc C, Sage A, Zamel R, Shin J, Bai XH, Hough O, et al. Transcriptomic investigation reveals donor-specific gene signatures in human lung transplants. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2000327. <https://doi.org/10.1183/13993003.00327-2020>
 32. Date H, Matsumura A, Manchester JK, Cooper JM, Lowry OH, Cooper JD. Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation. The maintenance of aerobic metabolism during lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(3):492-501. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)34232-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)34232-1)
 33. Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg*. 1998;228(6):788-796. <https://doi.org/10.1097/00000658-199812000-00010>
 34. Van Raemdonck DE, Jannis NC, Rega FR, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Extended preservation of ischemic pulmonary graft by postmortem alveolar expansion. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(3):801-808. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00627-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00627-9)
 35. Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Alveolar expansion itself but not continuous oxygen supply enhances postmortem preservation of pulmonary grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13(4):431-441. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(98\)00046-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(98)00046-3)
 36. Kuang JQ, Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Verbeek EK, Flameng WJ, et al. Pulmonary cell death in warm ischemic rabbit lung is related to the alveolar oxygen reserve. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(4):406-414.
 37. D'Armini AM, Roberts CS, Griffith PK, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? I. Histochemical evidence of pulmonary viability after "death". *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(5):741-747.
 38. Alessandrini F, D'Armini AM, Roberts CS, Reddick RL, Egan TM. When does the lung die? II. Ultrastructural evidence of pulmonary viability after "death". *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(5):748-757.
 39. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1278-1282. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.015>
 40. Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B, Cherkh WS, Snell G, Erasmus M, et al. Donation after circulatory death in lung transplantation-five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(12):1235-1245. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.007>
 41. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1306-1315. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.004>
 42. Van De Wauwer C, Verschuuren EA, van der Bij W, Nossent GD, Erasmus ME. The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6):e175-e180. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.035>
 43. Sabashnikov A, Patil NP, Popov A-F, Sorensen S, Zych B, Weymann A, et al. Long-term results after lung transplantation using organs from circulatory death donors: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):46-53. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv051>
 44. Rutters D, Martens A, Ordies S, Verleden SE, Neyrinck AP, Vos R, et al. Short- and Long-term Outcomes After Lung Transplantation From Circulatory-Dead Donors: A Single-Center Experience. *Transplantation*. 2017;101(11):2691-2694. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001678>
 45. Costa J, Shah L, Robbins H, Raza K, Sreekandth S, Arcasoy S, et al. Use of Lung Allografts From Donation After Cardiac Death Donors: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(1):271-278. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2017.07.023>
 46. Snell GI, Yusen RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1097-1103. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.021>
 47. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, De Oliveira NC, Zych B, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):675-684. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.009>
 48. Palleschi A, Rosso L, Musso V, Rimessi A, Bonitta G, Nosotti M. Lung transplantation from donation after controlled cardiocirculatory death. Systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020;34(1):100513. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2019.100513>
 49. Sills P, Bair HA, Gates L, Janczyk RJ. Donation after cardiac death: lessons learned. *J Trauma Nurs*. 2007;14(1):47-50. <https://doi.org/10.1097/01.JTN.0000264140.27428.ca>
 50. Bernat JL. Conceptual Issues in DCDD Donor Death Determination. *Hastings Cent Rep*. 2018;48 Suppl 4:S26-S28. <https://doi.org/10.1002/hast.948>
 51. Rao V, Dhanani S, MacLean J, Payne C, Paltser E, Humar A, et al. Effect of organ donation after circulatory determination of death on number of organ transplants from donors with neurologic determination of death. *CMAJ*. 2017;189(38):E1206-E1211. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161043>
 52. Taylor LJ, Buffington A, Scalea JR, Fost N, Croes KD, Mezrich JD, et al. Harms of unsuccessful donation after circulatory death: An exploratory study. *Am J Transplant*. 2018;18(2):402-409. <https://doi.org/10.1111/ajt.14464>
 53. Zimmermann CJ, Baggett ND, Taylor LJ, Buffington A, Scalea J, Fost N, et al. Family and transplant professionals' views of organ recovery before circulatory death for imminently dying patients: A qualitative study using semistructured interviews and focus groups. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2232-2240. <https://doi.org/10.1111/ajt.15310>
 54. Valdivia D, Gómez de Antonio D, Hoyos L, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Romero A, Varela de Ugarte A. Expanding the horizons: Uncontrolled donors after circulatory death for lung transplantation-First comparison with brain death donors. *Clin Transplant*. 2019;33(6):e13561. <https://doi.org/10.1111/ctr.13561>
 55. Healey A, Watanabe Y, Mills C, Stoncius M, Lavery S, Johnson K, et al. Initial lung transplantation experience with uncontrolled donation after cardiac death in North America. *Am J Transplant*. 2020;20(6):1574-1581. <https://doi.org/10.1111/ajt.15795>
 56. Charles EJ, Hunter Mehaffey J, Huerter ME, Sharma AK, Stoler MH, Roeser ME, et al. Ex Vivo Assessment of Porcine Donation After Circulatory Death Lungs That Undergo Increasing Warm Ischemia Times. *Transplant Direct*. 2018;4(12):e405. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000845>
 57. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD. Protocols for uncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. *Crit Care*. 2015;19(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0985-7>
 58. Molina M, Domínguez-Gil B, Pérez-Villares JM, Andrés A. Uncontrolled donation after circulatory death: ethics of implementation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(3):358-363. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000648>
 59. Coll E, Miñambres E, Sánchez-Fructuoso A, Fondevila C, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Domínguez-Gil B. Uncontrolled Donation After Circulatory Death: A Unique Opportunity. *Transplantation*. 2020;104(8):1542-1552. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003139>



Esquemas terapêuticos com bedaquilina e tuberculose multirresistente: revisão sistemática e meta-análise

Hossein Hatami¹, Giovanni Sotgiu², Narjess Bostanghadiri³,
Sahel Shafiee Dolat Abadi⁴, Bitá Mesgarpour⁵, Hossein Goudarzi⁴,
Giovanni Battista Migliori⁶, Mohammad Javad Nasiri⁴

1. Department of Public Health, School of Public Health and Safety; Environmental and Occupational Hazards Control Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Unità di Epidemiologia Clinica e Statistica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia.
3. Department of Microbiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Public and International Affairs, National Institute for Medical Research Development – NIMAD – Tehran, Iran.
5. Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

Recebido: 22 setembro 2021.

Aprovado: 30 outubro 2021.

RESUMO

Objetivo: A tuberculose multirresistente (MDR-TB, do inglês *multidrug-resistant tuberculosis*) é uma doença infecciosa potencialmente fatal. O tratamento exige múltiplos agentes antimicrobianos usados durante longos períodos. O presente estudo buscou avaliar a taxa de sucesso de esquemas terapêuticos com bedaquilina em pacientes com MDR-TB. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos publicados até 15 de março de 2021. As taxas combinadas de sucesso do tratamento e os IC95% foram avaliados por meio do modelo de efeito fixo ou do modelo de efeitos aleatórios. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos para viés de publicação.

Resultados: Por meio de buscas eletrônicas em bancos de dados, foram recuperados 2.679 artigos. Destes, 29 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 25 eram estudos observacionais (com um total de 3.536 pacientes) e 4 eram estudos experimentais (com um total de 440 pacientes). A taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 74,7% (IC95%: 69,8-79,0) nos estudos observacionais e de 86,1% (IC95%: 76,8-92,1; $p = 0,00$; $I^2 = 75\%$) nos estudos experimentais. Não foram encontradas evidências de viés de publicação ($p > 0,05$). **Conclusões:** Em pacientes com MDR-TB tratados com bedaquilina, as taxas de conversão da cultura e sucesso do tratamento são altas mesmo em casos de resistência extensa.

Descritores: Tuberculose; Resistência a Medicamentos; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Eficácia.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa potencialmente fatal. Em 2020, a OMS estimou um total de 10 milhões de casos de tuberculose, 1.400.000 óbitos (com 208.000 óbitos entre pessoas vivendo com HIV) e 465.000 casos de tuberculose resistente.⁽¹⁾

Nas últimas duas décadas, a epidemiologia global da resistência das micobactérias aos medicamentos se deteriorou, especialmente com o surgimento e disseminação da tuberculose multirresistente (MDR-TB, do inglês *multidrug-resistant tuberculosis*) e da tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB, do inglês *extensively drug-resistant tuberculosis*).⁽¹⁾ A MDR-TB é causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a pelo menos isoniazida e rifampicina. A MDR-TB com resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e pelo menos um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha, isto é, canamicina, amacina e capreomicina, foi inicialmente denominada XDR-TB.⁽²⁾ No entanto, a OMS recentemente modificou a definição de XDR-TB, concentrando-se na resistência aos medicamentos do grupo A, que incluem a bedaquilina.^(3,4) A OMS também introduziu a definição

de pré-XDR-TB, isto é, cepas de MDR-TB com resistência adicional a fluoroquinolonas.⁽⁴⁾

Os desfechos do tratamento da MDR-TB são ruins; aproximadamente 50% dos pacientes obtêm êxito no tratamento. Um fator significativo que contribui para a falha do tratamento em muitos contextos é a falta de medicamentos eficazes para controlar a MDR-TB e a XDR-TB.⁽¹⁾ Além disso, o tratamento da MDR-TB é longo e caro. Numerosos esforços têm sido feitos para diminuir a duração do tratamento e criar medicamentos mais eficazes. Consequentemente, vários medicamentos novos para o tratamento da tuberculose têm sido avaliados, dentre os quais a linezolida e alguns medicamentos cujos mecanismos de ação são novos, tais como a bedaquilina e a delamanida.⁽⁵⁾

A OMS recomendou bedaquilina e delamanida para o tratamento de MDR-TB.⁽⁶⁾ A bedaquilina, uma diarilquinolina que inibe a ATP sintase micobacteriana, é o primeiro tuberculostático em 40 anos a ser aprovado para pacientes com MDR-TB.⁽⁷⁻⁹⁾

As diretrizes de 2018 da OMS recomendam a bedaquilina como o primeiro medicamento em um esquema terapêutico

Endereço para correspondência:

Mohammad Javad Nasiri. Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Arabi Avenue, Daneshjoo Blvd, Velenjak, 19839-63113, Tehran, Iran. Tel.: 98 21 22 43 25 56. E-mail: mj.nasiri@hotmail.com ou Giovanni Battista Migliori. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS, Via Roncaccio 16, 21049, Tradate, Italia. Tel.: 39 0331 829404. E-mail: gbmigliori@fsm.it

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Departamento de Pesquisa da Escola de Medicina da *Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, Teerã, Irã (Processo n. 31141).

totalmente oral projetado para maximizar os desfechos do tratamento e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade dos agentes injetáveis.⁽⁶⁾

Nos últimos anos, diversos estudos avaliaram a eficácia da bedaquilina.^(3,10,11) No entanto, ainda não foi realizada uma análise abrangente. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de sucesso de esquemas terapêuticos com bedaquilina em pacientes com MDR-TB.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), EMBASE e *Cochrane Library*, foram realizadas buscas de estudos publicados até 15 de março de 2021 a respeito da eficácia de esquemas terapêuticos individualizados com bedaquilina em pacientes com MDR-TB/XDR-TB confirmada por cultura e teste de sensibilidade a medicamentos. Os termos de busca foram os seguintes: ((*tuberculosis*(Title/Abstract)) AND (*bedaquiline*(Title/Abstract)) AND (*efficacy*(Title/Abstract) OR *effectiveness*(Title/Abstract))). Somente estudos escritos em inglês foram selecionados. O presente estudo foi realizado e relatado em conformidade com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽¹²⁾

Seleção de estudos

Os registros encontrados por meio das buscas nos bancos de dados foram mesclados, e as duplicatas foram removidas por meio do programa EndNote X7 (Thomson Reuters, Toronto, ON, Canadá). Dois revisores independentes avaliaram os registros por título/resumo e texto integral a fim de excluir aqueles que não se relacionavam com o tema do estudo. Os estudos incluídos preencheram os seguintes critérios: (i) pacientes com diagnóstico de MDR-TB baseado nos critérios da OMS⁽¹⁾; (ii) pacientes tratados com esquemas que incluíssem a bedaquilina; (iii) sucesso do tratamento (isto é, conversão da cultura). Foram excluídos resumos de conferências, editoriais, revisões, estudos experimentais com modelos animais e artigos que descrevessem pacientes com tuberculose recrutados sem diagnóstico bacteriológico confirmado.

A definição de pré-XDR-TB foi tuberculose causada por cepas de *M. tuberculosis* que se encaixassem na definição de MDR-TB/tuberculose resistente à rifampicina e que também fossem resistentes a qualquer fluoroquinolona; a definição de XDR-TB foi tuberculose causada por cepas de *M. tuberculosis* que se encaixassem na definição de MDR-TB/tuberculose resistente à rifampicina e que também fossem resistentes a qualquer fluoroquinolona e pelo menos um medicamento adicional do grupo A.⁽⁴⁾

Os desfechos do tratamento foram registrados em conformidade com definições adaptadas das diretrizes da OMS: sucesso do tratamento, cuja definição foi a combinação do número de pacientes curados e

de pacientes que completaram o tratamento; óbito, cuja definição foi morte por qualquer causa durante o tratamento; falha do tratamento, cuja definição foi tratamento malsucedido, evidenciado por culturas positivas ao término do tratamento.⁽¹³⁾

Extração de dados

Dois revisores elaboraram um formulário de extração de dados e extraíram dados de todos os estudos elegíveis; as diferenças foram resolvidas por consenso. Foram extraídos os seguintes dados: nome do primeiro autor; ano de publicação; duração do estudo; tipo de estudo; país ou países onde o estudo foi realizado; número de pacientes com MDR-TB; idade dos pacientes; protocolos de tratamento (esquemas terapêuticos e duração do tratamento); histórico de HIV; dados demográficos; efeitos adversos; resistência a medicamentos; desfechos.

Avaliação da qualidade

Dois revisores "cegos" avaliaram a qualidade dos estudos por meio de duas ferramentas de avaliação diferentes (listas de verificação): uma para estudos observacionais e outra para estudos experimentais.⁽¹⁴⁾ Foram avaliados itens como população do estudo, medidas de exposições, fatores de confusão, extensão dos desfechos, dados de acompanhamento e análise estatística.

Análise dos dados

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Comprehensive Meta-Analysis*, versão 2.0 (Biostat Inc., Englewood, NJ, EUA). A taxa combinada de sucesso com o IC95% foi avaliada por meio do modelo de efeitos aleatórios ou do modelo de efeito fixo. O modelo de efeitos aleatórios foi usado em virtude da heterogeneidade estimada dos verdadeiros tamanhos dos efeitos. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pelo coeficiente I². As análises de subgrupos estratificadas por tipo de estudo e esquema terapêutico (esquema com bedaquilina, delamanida ou ambas) foram realizadas para minimizar a heterogeneidade. O viés de publicação foi avaliado estatisticamente por meio dos testes de Egger e de Begg e de gráficos de funil; valores de $p < 0,05$ foram considerados indicativos de viés de publicação estatisticamente significativo, e a assimetria do gráfico de funil sugeriu a presença de viés.⁽¹⁵⁾

RESULTADOS

O processo de seleção de artigos é apresentado na Figura 1. Foram encontrados 2.679 artigos por meio das buscas nos bancos de dados; após a remoção das duplicatas, foram avaliados o título e o resumo de 1.946 artigos. Destes, 44 preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para uma avaliação do texto integral. Após a avaliação do texto integral, foram selecionados 29 artigos. Os estudos^(10,11,16-42) foram divididos em dois grupos:

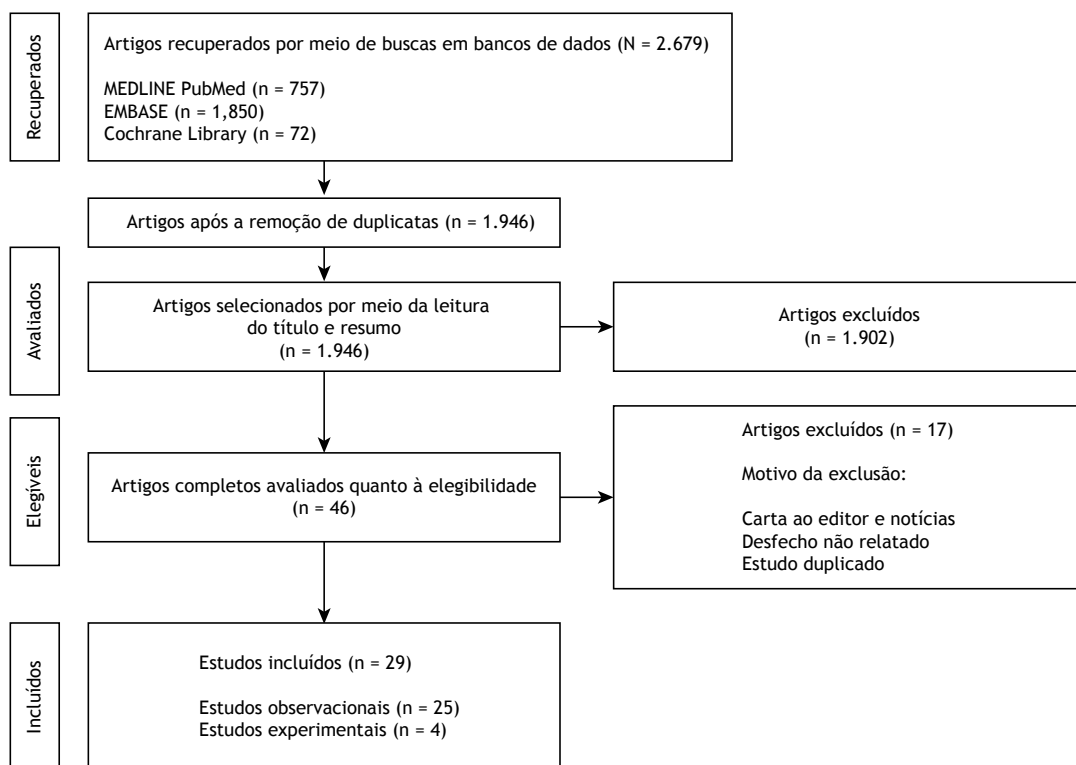


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos para inclusão na revisão sistemática e meta-análise.

25 estudos observacionais, com um total de 3.536 pacientes, e 4 estudos experimentais, com um total de 440 pacientes (Tabela 1). O estudo mais antigo foi publicado em 2014, e os mais recentes, em 2021. A média de idade dos pacientes foi de 39,0 anos.

Qualidade dos estudos incluídos

A lista de verificação de estudos observacionais⁽¹⁴⁾ mostrou que os estudos observacionais incluídos apresentavam baixo risco de viés (Tabela 2). Por outro lado, a lista de verificação de estudos experimentais⁽¹⁴⁾ mostrou que os estudos experimentais incluídos apresentavam um alto risco de viés no que tange à randomização, sigilo de alocação, designação dos participantes e cegamento dos avaliadores (Tabela 3).

Desfechos nos estudos observacionais

A taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 74,7% (IC95%: 69,8-79,0; $I^2 = 86\%$; Figura 2). Não foram encontradas evidências de viés de publicação ($p > 0,05$).

As taxas combinadas de óbito e falha do tratamento foram de 9,0% (IC95%: 6,8-12,0; $I^2 = 75\%$) e 5,7% (IC95%: 3,6-8,9; $I^2 = 85\%$), respectivamente.

Desfechos nos estudos experimentais

A taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 86,1% (IC95%: 76,8-92,1; $p = 0,00$; $I^2 = 75\%$; Figura 3). Não foram encontradas evidências de viés de publicação ($p > 0,05$).

As taxas de mortalidade foram relatadas em 2 estudos, e a taxa combinada de óbito foi de 3,6%

(IC95%: 0,6-9,2). Apenas 1 estudo relatou a taxa de falha do tratamento, que foi de 1,8%.

Efeitos adversos

Os principais eventos adversos potencialmente atribuíveis aos esquemas terapêuticos com bedaquilina foram sintomas gastrointestinais (15,3%), neuropatia periférica (13,8%) e distúrbios hematológicos (13,6%; Tabela 4). Embora houvesse informações limitadas a respeito de quantos pacientes interromperam o tratamento com bedaquilina em virtude de aumento do intervalo QT corrigido pela fórmula de Fridericia, 283 de 2.611 pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QT corrigido (taxa combinada: 10,4%).

Análise de subgrupos

A Tabela 5 mostra a análise de subgrupos dos estudos com base no esquema terapêutico e tipo de estudo. A taxa de sucesso do tratamento em pacientes que receberam esquemas terapêuticos com bedaquilina foi de 74,5%. Em pacientes que receberam tratamento com bedaquilina e delamanida, a taxa de sucesso do tratamento foi de 73,9%. As taxas de sucesso do tratamento nos estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise foram de 74,7% e 86,1%, respectivamente.

DISCUSSÃO

O tratamento da tuberculose resistente a medicamentos tem limitações graves, tais como resistência extensa que limita o número de medicamentos eficazes, alto risco de eventos adversos e alta taxa de falha do

Tabela 1. Estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Média/ mediana da idade	HIV +, n (%)	Tratamento prévio de tuberculose	Doença tuberculosa	N. de pacientes tratados com BDQ	Outros medicamentos incluídos no esquema	Duração do tratamento (meses)	Sucesso do tratamento	Desfechos
Koirala et al. ⁽¹¹⁾	2021	Multicêntrico	PC	39	27 (5,7)	329	MDR/XDR	383	Esquema recomendado pela OMS	6	284	11 25
Kwon et al. ⁽¹⁶⁾	2021	Coreia do Sul	RC	49	0	19	Pré-XDR/XDR	28	DLM+LZD+CFZ+MEM/CLV+CYC	6	23	2 1
Shi et al. ⁽¹⁷⁾	2021	China	RC	49,8	N/R	186	MDR Pré-XDR XDR	72 78 64	FLQs+LZD+CFZ+CYC	6	197	4 0
Gao et al. ⁽¹⁸⁾	2021	China	RC	40	1 (0,6)	168	MDR Pré-XDR XDR	39 56 82	FLQs+LZD+CFZ+CYC	6	151	23 3
Barvatiya et al. ⁽¹⁹⁾	2020	Índia	PC	31	N/R	110	Pré-XDR XDR	87 40	FLQs+LZD+CFZ	5,5	102	10 14
Kashongwe et al. ⁽²⁰⁾	2020	Congo	RC	32,4	3 (9,4)	23	Pré-XDR XDR	29 3	FLQs+LZD+CFZ+CYC	20	17	0 15
Das et al. ⁽²¹⁾	2020	Índia	RC	Crianças/ adolescentes	0	N/R	Pré-XDR/XDR	13	DLM+ LZD+CFZ	22	12 ou 13	N/R N/R
Lee et al. ⁽²²⁾	2020	Coreia do Sul	RC	49,8	1 (1,4)	49	MDR Pré-XDR XDR	13 41 20	DLM+FLQs+ LZD+CFZ+CYC	5,5	42	1 4
Kim et al. ⁽²³⁾	2020	Coreia do Sul	RC	33	9 (3,5)	254	MDR Pré-XDR XDR	159 51 44	AMGs+FLQs+ LZD+CYC	6	139/225	35/225 15/225
Mase et al. ⁽²⁴⁾	2020	EUA	RC	43,5	1 (7)	5	MDR Pré-XDR XDR	7 4 3	Esquema recomendado pela OMS	5,5	12	N/R 1
Olayanju et al. ⁽²⁵⁾	2020	África do Sul	PC	33	42 (51)	40	MDR Pré-XDR XDR	5 10 67	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+TRD	6	52	N/R N/R
				34	22 (55)	29	MDR Pré-XDR XDR	6 15 19	DLM+AMGs+FLQs+LZD+CFZ+TRD	6	27	N/R N/R

Continua...▶

Tabela 1. Estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Média/ mediana da idade	HIV +, n (%)	Tratamento prévio de tuberculose	Doença tuberculosa	N. de pacientes tratados com BDQ	Outros medicamentos incluídos no esquema	Duração do tratamento (meses)	Desfechos Sucesso do tratamento	Desfechos Falha do tratamento	Óbito
Salhotra et al. ⁽²⁶⁾	2020	Índia	PC	Variação: 18-50	8 (1,3)	600	MDR / XDR	524 / 96	AMGs+FLQs+CFZ	6	513	N/R	73
Chesov et al. ⁽²⁷⁾	2020	Moldávia	RC	37	17 (14,9)	58	MDR	114	AMGs+FLQs+CYC+PZA	6	63	31	10
Kang et al. ⁽²⁸⁾	2020	Coreia do Sul	RC	51,7	0	55	MDR	43	AMGs+FLQs+LZD+CYC	6	86	1	13
							Pré-XDR / XDR	47 / 17					
							MDR	8					
Sarin et al. ⁽²⁹⁾	2019	Índia	PC	Variação: 21-33	0	N/R	MDR / Pré-XDR / XDR	42	DLM+ FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	25	N/R	10
							MDR / XDR	64					
Kempker et al. ⁽³⁰⁾	2019	EUA	PC	37,3	2 (3)	8	MDR / XDR	64	FLQs+LZD+CFZ+CYC+IMP	5,5	42	1	0
Taune et al. ⁽³¹⁾	2019	Nova Guiné	RC	39	1 (1,3)	33	MDR	55	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+CYC+PZA	6	72	N/R	5
							Pré-XDR / XDR	10 / 12					
Ferlazzo et al. ⁽³²⁾	2018	Armênia, Índia, África do Sul	RC	32,5	11 (39)	4	MDR	2	DLM+ FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	22	N/R	1
							Pré-XDR / XDR	12 / 14					
Hewison et al. ⁽³³⁾	2018	Armênia, Geórgia	RC	40,5	4 (4,8)	N/R	MDR	6	FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	48	6	10
							Pré-XDR / XDR	36 / 40					
Ndjeka et al. ⁽³⁴⁾	2018	África do Sul	PC	34	134 (67)	N/R	Pré-XDR / XDR	122 / 78	FLQs+LZD+CFZ	6	146	9	25
Zhao et al. ⁽³⁵⁾	2018	África do Sul	RC	Variação: 35-49	110 (68)	N/R	MDR	162	FLQs+PZA+ETH+INH+ETM+TRD	6	111/146	7/119	11/145
Kim et al. ⁽³⁶⁾	2018	Coreia do Sul	RC	52	N/R	N/R	MDR / Pré-XDR / XDR	39	FLQs+LZD+CFZ	5,6	24	N/R	N/R

Continua...▶

Tabela 1. Estudos observacionais e experimentais incluídos na meta-análise. (Continuação...)

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Média/mediana da idade	HIV + , n (%)	Tratamento prévio de tuberculose	Doença tuberculosa	N. de pacientes tratados com BDQ	Outros medicamentos incluídos no esquema	Duração do tratamento (meses)	Sucesso do tratamento	Falha do tratamento	Desfechos	Óbito
Achar et al. ⁽³⁷⁾	2017	África do Sul, Tâjiquistão, Uzbequistão, Bielorrússia	PC	Crianças/adolescentes	0	N/R	Pré-XDR/XDR	23	FLQs+LZD+CFZ+IMP	6	23	0	0	0
Guglielmetti et al. ⁽³⁸⁾	2017	França	RC	38	2 (4,4)	34	MDR/Pré-XDR/XDR	45	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+CYC+PZA+ETH+ETM	6	36	1	3	3
Borisov et al. ⁽¹⁰⁾	2017	Multicêntrico	RC	35	94 (22,1)	334	MDR/XDR	233/195	AMGs+FLQs+LZD+CFZ+IMP	5,5	176/247	18/247	33/247	33/247
Conradie et al. ⁽³⁹⁾	2020	África do Sul	EC	35	56 (51)	N/R	MDR/XDR	38/71	LZD+PMD	6	98	2	7	7
Tweed et al. ⁽⁴⁰⁾	2019	África do Sul, Tanzânia, Uganda	EC	34	25 (42)	N/R	RR	60	FLQs+PZA+PMD	6	58	N/R	0	0
Pym et al. ⁽⁴¹⁾	2016	Multicêntrico	EC	32	8 (4)	177	MDR/Pré-XDR/XDR	124/44/37	AMGs+FLQs+ CYC+PZA+ETH	6	163	N/R	N/R	N/R
Diacon et al. ⁽⁴²⁾	2014	Multicêntrico	EC	32	5 (8)	N/R	MDR	66	AMGs+FLQs+ CYC+PZA+ETH	6	52	N/R	N/R	N/R

PC: prospectivo de coorte; RC: retrospectivo de coorte; EC: ensaio clínico; BDQ: bedaquilina; DLM: delamanida; FLQs: fluoroquinolonas; LZD: linezolida; CFZ: clofazimina; CYC: cicloserina; AMGs: aminoglicosídeos; MEM/CLV: meropenem-clavulanato; TRD: terizidona; IMP: imipenem; ETH: etionamida; INHa: isoniazida em altas doses; ETM: etambutol; PZA: pirazinamida; PMD: pretomanida; MDR: *multidrug-resistant* (multirresistente); XDR: *extensively drug-resistant* (extensivamente resistente); RR: resistente à rifampicina; e N/R: não relatado.

Tabela 2. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos na meta-análise.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Koirala et al. ⁽¹¹⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kwon et al. ⁽¹⁶⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Shi et al. ⁽¹⁷⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Gao et al. ⁽¹⁸⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Barvaliya et al. ⁽¹⁹⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kashongwe et al. ⁽²⁰⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Das et al. ⁽²¹⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Lee et al. ⁽²²⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kim et al. ⁽²³⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Mase et al. ⁽²⁴⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Olayanju et al. ⁽²⁵⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Salhotra et al. ⁽²⁶⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Chesov et al. ⁽²⁷⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kang et al. ⁽²⁸⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sarin et al. ⁽²⁹⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kempker et al. ⁽³⁰⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taune et al. ⁽³¹⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ferlazzo et al. ⁽³²⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hewison et al. ⁽³³⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ndjeka et al. ⁽³⁴⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Zhao et al. ⁽³⁵⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kim et al. ⁽³⁶⁾	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Achar et al. ⁽³⁷⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Guglielmetti et al. ⁽³⁸⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Borisov et al. ⁽¹⁰⁾	N/A	N/A	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

1. Os dois grupos foram semelhantes e recrutados na mesma população?
2. As exposições foram medidas de forma semelhante de modo a designar pessoas para ambos os grupos (isto é, de indivíduos expostos e não expostos)?
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?
4. Foram identificados fatores de confusão?
5. Foram estabelecidas estratégias para lidar com os fatores de confusão?
6. Os grupos/participantes estavam sem o desfecho no início do estudo?
7. Os desfechos foram medidos de maneira válida e confiável?
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?
9. O acompanhamento foi completo e, caso não tenha sido, os motivos da perda de seguimento foram descritos e explorados?
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?
11. Foi usada uma análise estatística apropriada?

Tabela 3. Avaliação da qualidade dos estudos experimentais incluídos na meta-análise.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Conradie et al. ⁽³⁹⁾	Não	N/A	N/A	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Não
Tweed et al. ⁽⁴⁰⁾	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pym et al. ⁽⁴¹⁾	Não	Não	N/A	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Não
Diacon et al. ⁽⁴²⁾	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

1. Foi usada randomização verdadeira para designar participantes para grupos de tratamento?
2. A alocação para os grupos de tratamento foi sigilosa?
3. Os grupos de tratamento eram semelhantes no início do estudo?
4. Os participantes estavam "cegos" a respeito de qual tratamento receberiam?
5. Os responsáveis por administrar o tratamento estavam "cegos" a respeito de qual tratamento administrariam?
6. Os avaliadores dos desfechos estavam "cegos" a respeito de qual tratamento os pacientes receberiam e os responsáveis pelo tratamento administrariam?
7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse?
8. O acompanhamento foi completo e, caso não tenha sido, as diferenças entre os grupos quanto ao acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?
9. Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram aleatoriamente alocados?
10. Os desfechos foram medidos da mesma maneira nos grupos de tratamento?
11. Os desfechos foram medidos de maneira confiável?
12. Foi usada uma análise estatística apropriada?
13. O desenho do ensaio foi apropriado e quaisquer desvios do desenho-padrão do ensaio clínico randomizado foram levados em conta na condução e análise do ensaio?

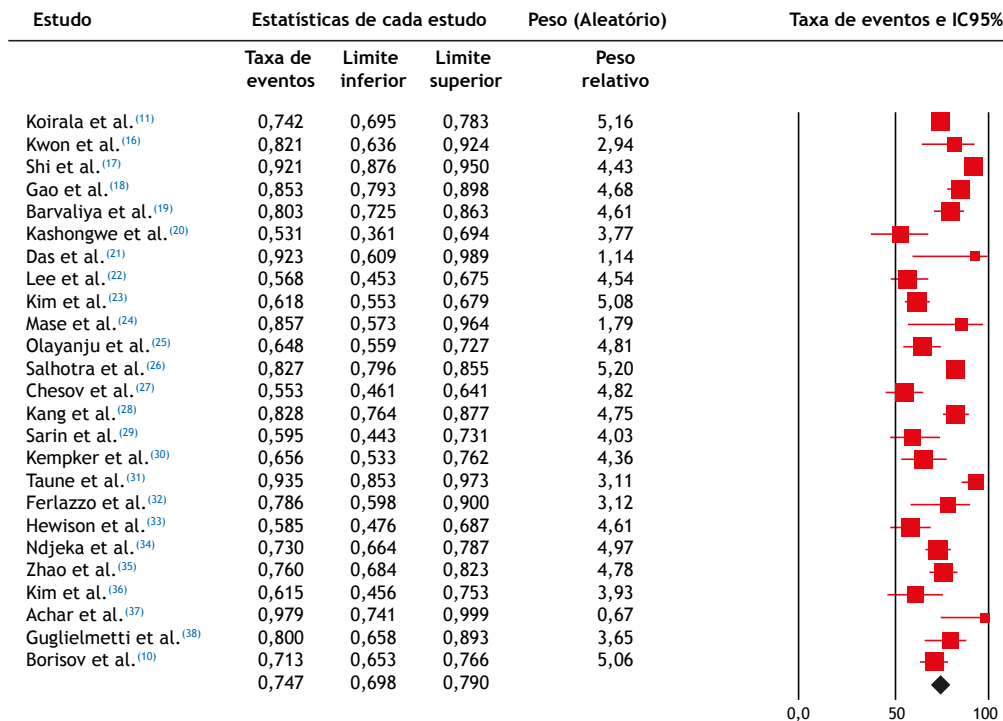


Figura 2. Taxa de sucesso do tratamento nos estudos observacionais incluídos na meta-análise.

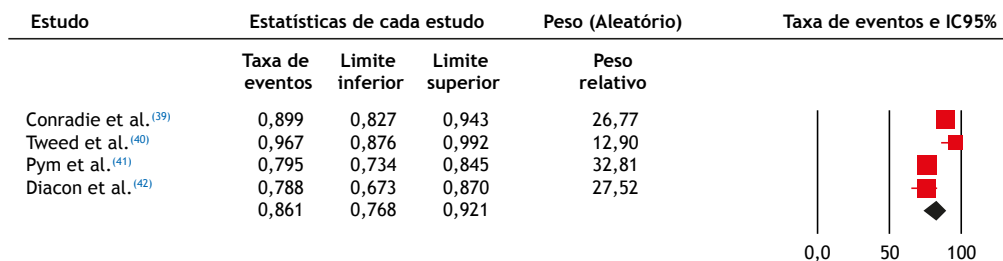


Figura 3. Taxa de sucesso do tratamento nos estudos experimentais incluídos na meta-análise.

tratamento. Em 2020, a OMS introduziu uma nova abordagem para o manejo da tuberculose resistente e uma nova classificação de medicamentos.⁽⁴⁾ De acordo com as recomendações da OMS, a bedaquilina é o primeiro medicamento em um regime totalmente oral para otimizar os desfechos do tratamento e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos medicamentos injetáveis.⁽⁶⁾ Embora alguns estudos tenham sido realizados com a bedaquilina e a delamanida para discutir seus benefícios e desvantagens, não foram recentemente publicadas revisões sistemáticas e meta-análises do tema.

No presente estudo, foram avaliados 2.679 artigos e então selecionados 29 estudos que relataram dados a respeito de 3.929 pacientes e descreveram os desfechos do tratamento com esquemas terapêuticos com bedaquilina. A taxa combinada de sucesso do tratamento com esquemas terapêuticos com bedaquilina foi de 74,7% nos estudos observacionais. Nos estudos experimentais, a taxa combinada de sucesso do tratamento foi de 86,1%.

Estudos anteriores demonstraram que o acréscimo da bedaquilina aos esquemas terapêuticos reduz de maneira eficaz a tuberculose resistente.^(10,43) No entanto, alguns estudos levantaram a questão de sua possível toxicidade, principalmente quando a delamanida e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT são prescritos no mesmo esquema terapêutico (fluoroquinolonas e clofazimina, por exemplo).^(10,43)

Duas revisões sistemáticas anteriores a respeito da bedaquilina, uma publicada em 2016 e a outra, em 2018, incluíram um número pequeno de pacientes. Em uma revisão sistemática de 2 ensaios clínicos randomizados (publicados em 3 artigos) com 176 pacientes, não foram observadas diferenças entre a bedaquilina e placebo quanto à conversão da cultura.⁽⁴⁴⁾ Embora a estimativa pontual tenha mostrado uma melhora de 33% na taxa de resposta com o uso de bedaquilina vs. placebo, esse achado não foi estatisticamente significativo, em virtude do pequeno tamanho das amostras.⁽⁴⁴⁾

Pontali et al. relataram uma taxa de conversão da cultura de escarro de 81,4% após 6 meses de

Tabela 4. Efeitos adversos nos estudos incluídos na meta-análise.

Autor	Prolongamento do QTc	Doença hepática/Enzimas hepáticas elevadas	Insuficiência renal/Aumento da creatinina	Neuropatia óptica/Visão turva	Ototoxicidade/Perda auditiva	Distúrbios hematológicos (anemia, trombocitopenia, eosinofilia)	Sintomas gastrointestinais (diarreia, vômito, náusea, dor abdominal)	Neuropatia periférica	Distúrbio eletrolítico	Arralgia	Transtorno psiquiátrico	Sintomas dermatológicos
Kwon et al. ⁽¹⁶⁾	17	NR	N/R	N/R	N/R	N/R	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Shi et al. ⁽¹⁷⁾	85	59	21	13	10	24	15	16	5	3	9	2
Gao et al. ⁽¹⁸⁾	39	35	9	2	6	15	11	8	11	2	6	N/R
Barvaliya et al. ⁽¹⁹⁾	11	6	N/R	5	4	N/R	33	4	N/R	9	4	18
Kashongwe et al. ⁽²⁰⁾	3	1	N/R	2	5	14	15	15	N/R	N/R	N/R	15
Das et al. ⁽²¹⁾	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Lee et al. ⁽²²⁾	23	N/R	1	N/R	N/R	N/R	4	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Kim et al. ⁽²³⁾	7	28	N/R	N/R	N/R	N/R	32	N/R	N/R	34	N/R	8
Mase et al. ⁽²⁴⁾	6	N/R	N/R	N/R	2	2	4	7	4	N/R	3	3
Olayanju et al. ⁽²⁵⁾	12	36	N/R	8	59	43	30	30	N/R	20	9	N/R
Salhotra et al. ⁽²⁶⁾	14	13	4	N/R	8	22	35	26	7	N/R	15	1
Kempker et al. ⁽³⁰⁾	1	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Taune et al. ⁽³¹⁾	1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Ferlazzo et al. ⁽³²⁾	4	N/R	1	N/R	N/R	N/R	1	1	N/R	N/R	2	N/R
Hewison et al. ⁽³³⁾	12	27	5	1	9	3	34	21	N/R	N/R	N/R	6
Ndjeka et al. ⁽³⁴⁾	10	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Achar et al. ⁽³⁷⁾	0	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Guglielmetti et al. ⁽³⁸⁾	13	17	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Borisov et al. ⁽¹⁰⁾	24/248	N/R	47/413	10/413	N/R	86/412	130/413	96/412	N/R	84/412	29/413	63/412
Conradie et al. ⁽³⁹⁾	0	17	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Tweed et al. ⁽⁴⁰⁾	0	4	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
Efeito aleatório combinado	10,4 (6,2-17,0)	11,7 (6,5-20,0)	4,6 (2,3-8,9)	3,8 (2,4-6,1)	7,8 (2,3-23,0)	13,6 (7,1-24,7)	15,3 (7,5-24,1)	13,8 (9,4-24,0)	4,7 (1,3-15,2)	8,1 (4,3-14,6)	5,1 (3,3-7,9)	7,5 (3,3-16,0)
Heterogeneidade, I ² (%)	92%	93%	85%	50%	96%	94%	94%	94%	89%	89%	68%	91%
Teste de Begg, p	0,46	0,21	0,13	0,54	0,90	0,71	0,90	0,72	0,65	0,00	0,82	0,22

QTc: QT corrigido; e N/R: não relatado.

Tabela 5. Taxas combinadas de sucesso do tratamento em subgrupos de estudos.

Subgrupo	N. de estudos	N. de pacientes	Taxa de sucesso do tratamento (%) (IC95%)	Heterogeneidade I ² (%)	Teste de Begg valor de p
Esquema terapêutico:					
Esquema com BDQ	22	3.287	74,5 (67,6-80,3)	91	0,61
Esquema com BDQ+DLM	7	292	73,9 (62,1-83,0)	72	0,03
Tipo de estudo:					
Estudo observacional	25	3.536	74,7 (69,8-79,0)	86	0,18
Estudo experimental	4	440	86,1 (76,8-92)	75	0,08

BDQ: bedaquilina; e DLM: delamanida.

tratamento e uma taxa de sucesso do tratamento de 71,4% em uma revisão sistemática de 7 estudos que investigaram 87 adultos com tuberculose resistente tratados com delamanida e bedaquilina.⁽⁴⁵⁾

Em um ensaio de fase 2 realizado por Diacon et al., 160 pacientes foram aleatoriamente designados para receber 400 mg de bedaquilina uma vez por dia durante 2 semanas e, em seguida, 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas, ou placebo, ambos em conjunto com o esquema básico preferido.⁽⁴²⁾ Os autores demonstraram que o acréscimo da bedaquilina ao esquema básico preferido durante 24 semanas resultou em conversão mais rápida da cultura e em uma taxa significativamente maior de conversão da cultura em 120 semanas. A taxa de cura em 120 semanas foi de 58% no grupo bedaquilina e de 32% no grupo placebo.⁽⁴²⁾

Em um estudo de coorte realizado por Mbuagbaw et al. com 537 pacientes tratados com bedaquilina, o uso de bedaquilina no esquema terapêutico por mais de 6 meses apresentou relação com desfechos positivos, com taxa de conversão da cultura de 78% em 6 meses e taxa de sucesso do tratamento de 65,8%.⁽⁴⁶⁾ Em um estudo retrospectivo de coorte com 102 pacientes, foram investigados o desfecho e a segurança em longo prazo do tratamento prolongado (durante mais de 190 dias) de MDR-TB com bedaquilina.⁽³⁸⁾ Não houve diferença significativa entre o tratamento curto e o prolongado com bedaquilina quanto aos desfechos e efeitos adversos, e a maioria dos pacientes que receberam esquemas terapêuticos com bedaquilina obteve sucesso nos desfechos.⁽³⁸⁾

A bedaquilina no início do tratamento e como parte de um esquema terapêutico totalmente oral pode preservar bons desfechos gerais do tratamento e, ao mesmo tempo, melhorar o tempo de conversão da cultura e minimizar os efeitos adversos, como a perda auditiva, por exemplo, associados aos agentes injetáveis.⁽²⁴⁾

Uma porcentagem dos pacientes apresentou eventos adversos relacionados com a bedaquilina nos estudos incluídos em nossa meta-análise: 15,3% relataram sintomas gastrointestinais, 13,8% apresentaram

evidências de neuropatia periférica e 13,6% relataram efeitos tóxicos hematológicos. Embora pacientes que estejam recebendo bedaquilina devam ser monitorados cuidadosamente, os efeitos adversos foram controláveis nos estudos investigados, e eventos adversos com necessidade de suspensão da bedaquilina foram incomuns.

Embora forneça evidências atualizadas sobre a eficácia da bedaquilina, nosso estudo tem algumas limitações. Ele não avalia a adesão aos esquemas terapêuticos com bedaquilina, um importante determinante dos desfechos. Outras limitações incluem a variabilidade dos estudos e as diferenças entre eles quanto às características dos pacientes.

Em suma, as taxas de conversão da cultura e sucesso do tratamento foram altas em pacientes com tuberculose resistente que receberam esquemas terapêuticos com bedaquilina. A bedaquilina pode ser implantada com sucesso em programas de tuberculose se os obstáculos financeiros e de aquisição do medicamento puderem ser superados de modo a garantir sua disponibilidade. Um sistema eficiente de monitoramento e vigilância é necessário para coletar dados a respeito de pacientes que estejam recebendo novos medicamentos e esquemas terapêuticos, de modo a garantir as melhores práticas de cuidado e tratamento de pacientes com tuberculose resistente.

AGRADECIMENTOS

Este estudo fez parte do projeto MPH do Departamento de Saúde Pública da Escola de Saúde Pública e Segurança da *Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, Teerã, Irã.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Oct 15; cited 2021 Sep 1].

Global tuberculosis report 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>

2. World Health Organization (WHO). Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4th ed. Geneva: WHO; 2009.
3. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54(6):1901522. <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>
4. Viney K, Linh NN, Gegia M, Zignol M, Glaziou P, Ismail N, et al. New definitions of pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis: update from the World Health Organization. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100361. <https://doi.org/10.1183/13993003.00361-2021>
5. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, Goudarzi H, Pormohammad A, Imani Fooladi AA, et al. New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol*. 2017;8:681. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00681>
6. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2009.
7. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2005;307(5707):223-227. <https://doi.org/10.1126/science.1106753>
8. Huitric E, Verhasselt P, Andries K, Hoffner SE. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(11):4202-4204. <https://doi.org/10.1128/AAC.00181-07>
9. Koul A, Vranckx L, Dendouga N, Balemans W, Van den Wyngaert I, Vergauwen K, et al. Diarylquinolines are bactericidal for dormant mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis. *J Biol Chem*. 2008;283(37):25273-25280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803899200>
10. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
11. Koirala S, Borisov S, Danila E, Mariandyshev A, Shrestha B, Lukhele N, et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology*. 2021;27(5):403-412. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
13. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073611>
14. Joanna Briggs Institute [homepage on the Internet]. Adelaide, Australia: University of Adelaide; c2021 [cited 2021 Sep 1]. Critical Appraisal Tools. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
15. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-1101. <https://doi.org/10.2307/2533446>
16. Kwon YS, Jeon D, Kang H, Yim JJ, Shim TS. Concurrent use of bedaquiline and delamanid for the treatment of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide cohort study in South Korea. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003026. <https://doi.org/10.1183/13993003.03026-2020>
17. Shi L, Gao J, Gao M, Deng P, Chen S, He M, et al. Interim Effectiveness and Safety Comparison of Bedaquiline-Containing Regimens for Treatment of Diabetic Versus Non-Diabetic MDR/XDR-TB Patients in China: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):457-470. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00396-9>
18. Gao M, Gao J, Xie L, Wu G, Chen W, Chen Y, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):597-602. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.004>
19. Barvaliya SV, Desai MK, Panchal R, Solanki RN. Early treatment outcome of bedaquiline plus optimised background regimen in drug resistant tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*. 2020;67(2):222-230. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.03.002>
20. Kashongwe IM, Mawete F, Mbulula L, Nsuela DJ, Losenga L, Anshambi N, et al. Outcomes and adverse events of pre- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236264>
21. Das M, Mamnoon F, Mansoor H, Meneguim AC, Singh P, Shah I, et al. New TB drugs for the treatment of children and adolescents with rifampicin-resistant TB in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(12):1265-1271. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0165>
22. Lee HH, Jo KW, Yim JJ, Jeon D, Kang H, Shim TS. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients treated sequentially with bedaquiline and delamanid. *Int J Infect Dis*. 2020;98:478-485. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.001>
23. Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir Investig*. 2020;58(1):45-51. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.004>
24. Mase S, Chorbā T, Parks S, Belanger A, Dworkin F, Seaworth B, et al. Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):1010-1016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz914>
25. Olayanju O, Esmail A, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901181. <https://doi.org/10.1183/13993003.01181-2019>
26. Salhotra VS, Sachdeva KS, Kshirsagar N, Parmar M, Ramachandran R, Padmapriyadarsini C, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline under conditional access program for treatment of drug-resistant tuberculosis in India: An interim analysis. *Indian J Tuberc*. 2020;67(1):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.10.002>
27. Chesov D, Heyckendorf J, Alexandru S, Donica A, Chesov E, Reimann M, et al. Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002544. <https://doi.org/10.1183/13993003.02544-2020>
28. Kang H, Jo KW, Jeon D, Yim JJ, Shim TS. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. *Respir Med*. 2020;167:105956. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105956>
29. Sarin R, Vohra V, Singla N, Singla R, Puri MM, Munjal SK, et al. Early efficacy and safety of Bedaquiline and Delamanid given together in a "Salvage Regimen" for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2019;66(1):184-188. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.02.006>
30. Kempker RR, Mikiashvili L, Zhao Y, Benkeser D, Barbakadze K, Bablishvili N, et al. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2336-2344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1107>
31. Taune M, Ustero P, Hiashiri S, Huang K, Aia P, Morris L, et al. Successful implementation of bedaquiline for multidrug-resistant TB treatment in remote Papua New Guinea. *Public Health Action*. 2019;9(Suppl 1):S73-S79. <https://doi.org/10.5588/pha.18.0071>
32. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):536-544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2)
33. Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, Kotrikadze T, Hayrapetyan A, Avaliani Z, et al. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(7):766-772. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0840>
34. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, et al. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801528. <https://doi.org/10.1183/13993003.01528-2018>
35. Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, et al. Improved Treatment Outcomes With Bedaquiline When Substituted for Second-line Injectable Agents in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1522-1529. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy727>
36. Kim CT, Kim TO, Shin HJ, Ko YC, Hun Choe Y, Kim HR, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter cohort study in Korea. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702467. <https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>

37. Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, Skrahina A, Cajazeiro J, Nargiza P, et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1711-1713. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>
38. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1601799. <https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>
39. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
40. Tweed CD, Dawson R, Burger DA, Conradie A, Crook AM, Mendel CM, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(12):1048-1058. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30366-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30366-2)
41. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;47(2):564-574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>
42. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014;371(8):723-732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
43. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis.* 2020;92S:S15-S25.
44. Charan J, Reljic T, Kumar A. Bedaquiline versus placebo for management of multiple drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(2):186-191. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.178839>
45. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800934. <https://doi.org/10.1183/13993003.00934-2018>
46. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):936-943. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181823>



Metástase pulmonar de osteossarcoma: múltiplas apresentações em um único paciente

Jéssica Albuquerque M. Silva¹, Edson Marchiori²,
Fabiane Carvalho de Macedo¹, Paulo Ricardo Garcia da Silva¹,
Viviane Brandão Amorim^{1,3}

AO EDITOR,

Osteossarcomas são os tumores ósseos primários mais comuns.⁽¹⁾ Aproximadamente 20% dos pacientes com osteossarcoma apresentam doença metastática no momento do diagnóstico, sendo o pulmão o principal órgão acometido.⁽²⁾ O diagnóstico precoce de metástase pulmonar pode ser fundamental para planejar uma terapia eficaz.⁽³⁾ Por esse motivo, a triagem por TC de tórax deve ser considerada. Geralmente, as metástases pulmonares aparecem como múltiplos nódulos arredondados de vários tamanhos, predominando nas porções inferiores dos pulmões e poupando os ápices.⁽⁴⁾ No entanto, podem ter uma apresentação atípica. Aqui, descrevemos um caso incomum em que múltiplas metástases pulmonares atípicas foram detectadas durante o tratamento em um jovem do sexo masculino com osteossarcoma femoral.

Um paciente de 16 anos de idade foi admitido em um serviço de referência em oncologia devido à presença de um tumor no fêmur distal direito. A radiografia da coxa direita revelou uma lesão óssea com reação periosteal proximal agressiva (formando um triângulo de Codman) e uma grande massa de tecidos moles contendo focos de ossificação (Figura 1A). Foi realizada uma biópsia, e o diagnóstico patológico foi de osteossarcoma.

A TC de tórax de estadiamento revelou múltiplos nódulos arredondados localizados periféricamente em ambos os pulmões, alguns com opacidades em vidro fosco e um com escavação subpleural, sugestivo de metástase. Antes da quimioterapia neoadjuvante, o paciente apresentava dor torácica e dispnéia. Pneumotórax bilateral foi evidenciado na radiografia de tórax e atribuído à escavação do nódulo. Foi realizada uma toracostomia com drenagem pleural e pleurodese direita. A quimioterapia neoadjuvante foi administrada após a estabilização do quadro clínico do paciente. No entanto, o mesmo evoluiu com pneumotórax progressivo, visto em radiografias diárias, apesar do tratamento conservador.

A escavação da maioria dos nódulos pré-existentes e a persistência de pneumotórax bilateral foram observadas na TC de tórax (Figura 1B). Foi escolhido o tratamento cirúrgico, sendo realizada metastasectomia esquerda e pleurectomia. A análise patológica confirmou a natureza metastática dos nódulos (Figura 1C).

Após 3 meses de quimioterapia neoadjuvante, a doença primária progrediu. O planejamento cirúrgico foi adiado e outro regime quimioterápico foi iniciado. Durante a quimioterapia de segunda linha, a TC de tórax mostrou uma alteração do padrão da lesão pulmonar; foram

observadas opacidades nodulares com halos em vidro fosco, sugestivas de metástase hemorrágica (Figura 1D).

O membro inferior direito do paciente foi amputado, e um ciclo de quimioterapia adjuvante foi reiniciado. A TC de tórax realizada 2 meses depois mostrou aumento no número e tamanho dos nódulos metastáticos hemorrágicos, sem modificação do padrão da lesão. Desta forma, iniciou-se quimioterapia paliativa.

No último acompanhamento, realizado 13 meses após o primeiro exame, a TC de tórax confirmou uma progressão substancial da doença, com múltiplas massas apresentando densidade de tecidos moles e focos de calcificação, medindo até 7,0 cm, e derrame pleural moderado (Figura 1E). O paciente faleceu 7 dias após este exame de TC de tórax.

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna de alto grau que ocorre predominantemente nas metáfises dos ossos longos de crianças e adultos jovens, com pico de incidência na segunda década de vida.⁽¹⁾ A microscopia mostra proliferação de células fusiformes e epitelióides com acentuado pleomorfismo nuclear, com características como a presença de figuras mitóticas e formação de matriz osteóide. Além disso, células gigantes não neoplásicas são observadas em cerca de 25% dos casos.

As metástases iniciais do osteossarcoma são caracteristicamente hematogênicas. Metástases microscópicas estão presentes em quase todos os pacientes no momento do diagnóstico, e metástases pulmonares são clinicamente detectáveis em aproximadamente 15–20% dos pacientes.⁽²⁾

O tratamento cirúrgico pode levar ao aumento da sobrevida dos pacientes diagnosticados com osteossarcoma. Além disso, as taxas de sobrevivência aumentam significativamente após a quimioterapia. Entretanto, apesar do desenvolvimento de novos protocolos e tratamentos mais eficazes, alguns casos ainda apresentam recorrência da doença, mais comumente nos pulmões.⁽²⁾

As metástases pulmonares são caracterizadas por múltiplos nódulos bem definidos no parênquima pulmonar. No entanto, características radiológicas incomuns dessas lesões são frequentemente encontradas em pacientes com osteossarcoma. Exemplos de achados atípicos incluem escavação, calcificação, localização atípica no pulmão, formas micronodulares, metástases hemorrágicas e trombos tumorais.^(4,5)

A frequência de escavação é muito menor para nódulos metastáticos do que para tumores primários. As metástases pulmonares escavadas estão associadas mais comumente ao carcinoma de células escamosas. As metástases

1. Departamento de Radiologia, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

2. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

3. Departamento de Radiologia, Grupo Fleury S.A., Rio de Janeiro (RJ), Brasil

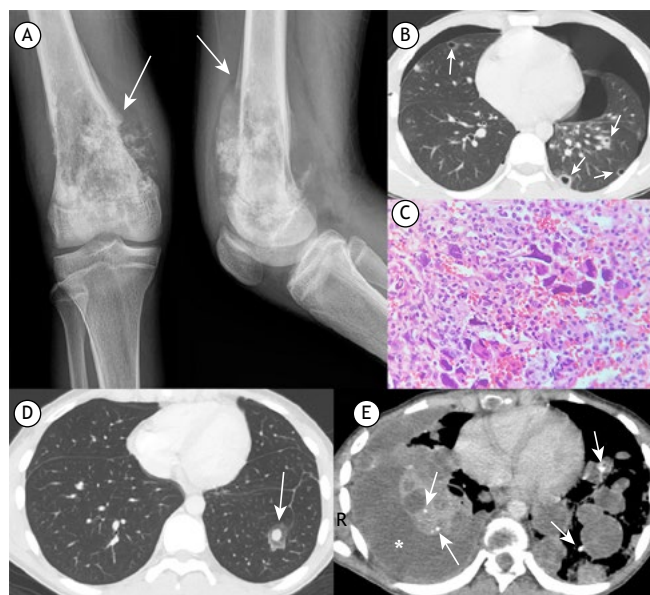


Figura 1. Radiografia frontal e lateral (A) do fêmur distal direito (realizadas em fevereiro de 2019) evidenciando uma massa justacortical com triângulo de Codman, reação periosteal (setas brancas) e focos de calcificação. A metástase femoral está envolvida e o tumor se estende até a diáfise. Imagem de TC de tórax (B) obtida durante quimioterapia neoadjuvante (em abril de 2019). Vista axial mostrando múltiplos nódulos escavados, alguns dos quais são periféricos (setas brancas). Pneumotórax bilateral também pode ser observado. Características histológicas (C) de um nódulo pulmonar: neoplasia composta por células fusiformes e células epitelióides atípicas com matriz osteóide circundada por células gigantes, semelhantes aos osteoclastos. Coloração de hematoxilina e eosina, ampliação original $\times 40$. Imagem axial de TC de tórax (D) obtida durante quimioterapia de segunda linha (em outubro de 2019) mostrando opacidade nodular no lobo inferior esquerdo com halo em vidro fosco (seta branca), sugerindo metástase hemorrágica. Imagem axial de TC de tórax (E) obtida com a janela mediastinal durante quimioterapia de terceira linha (em março de 2020) evidenciando múltiplas massas bilaterais com densidade de tecidos moles. Note também os focos de calcificação (setas brancas) e derrame pleural (asterisco).

pulmonares de sarcoma também podem escavar, presumivelmente devido à necrose tumoral induzida pela quimioterapia ou mesmo ao comportamento da lesão neoplásica. A escavação também pode ocorrer por meio de um mecanismo de válvula de retenção provocado pela infiltração tumoral das estruturas brônquicas.^(3,4)

O pneumotórax é uma complicação frequente nestes casos e geralmente resulta da formação de fístula broncopleural devido a necrose tumoral. Por isso, é importante a busca de metástases pulmonares ocultas em pacientes com diagnóstico de osteossarcoma que apresentam pneumotórax espontâneo.⁽⁵⁾

As metástases pulmonares hemorrágicas são lesões nas quais os vasos se rompem devido à fragilidade do tecido neovascular. Geralmente apresentam-se como opacidades nodulares com halos em vidro fosco (o sinal do halo) ou margens difusas mal definidas. O sinal do halo não é específico, mas a suspeita de metástase hemorrágica deve ser considerada quando presente em

pacientes com neoplasias associadas. Angiossarcoma e coriocarcinoma são as causas mais representativas de metástase pulmonar hemorrágica.^(3,4)

Calcificações em nódulos primários sugerem uma natureza benigna, geralmente correspondendo a granulomas ou hamartomas. No entanto, calcificação ou ossificação podem ocorrer em nódulos metastáticos. Sarcomas e carcinomas, particularmente osteossarcomas, sinoviossarcomas, condrossarcomas e adenocarcinomas mucinosos e papilares, podem produzir metástases calcificadas. O envolvimento linfonodal também pode ser observado com metástases calcificadas.^(3,4)

A maioria dos casos de metástase pulmonar apresenta características de imagem típicas. Entretanto, o conhecimento dos radiologistas sobre as apresentações atípicas é essencial para a diferenciação da doença metastática do câncer de pulmão primário sincrônico e das condições pulmonares benignas.

REFERÊNCIAS

1. Ciccarese F, Bazzocchi A, Ciminari R, Righi A, Rocca M, Rimondi E, et al. The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: Retrospective study on 283 lesions submitted to surgery. *Eur J Radiol*. 2015; 84(12):2679-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.022>.
2. Gok Durnali A, Paksoy Turkoz F, Ardic Yukruk F, Tokluoglu S, Yazici OK, Demirci A, et al. Outcomes of Adolescent and Adult Patients with Lung Metastatic Osteosarcoma and Comparison of Synchronous and Metachronous Lung Metastatic Groups. *PLoS One*. 2016; 11(5):e0152621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152621>.
3. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001; 21(2):403-17. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr17403>.
4. Bodanese L, Gutierrez ALTD, Capone D, Marchiori E. Atypical Pulmonary Metastases: Tomographic Presentations. *Radiol Bras*. 2002; 35(2):99-103.
5. Rastogi R, Garg R, Thulker S, Bakhshi S, Gupta A. Unusual thoracic CT manifestations of osteosarcoma: review of 16 cases. *Pediatr Radiol*. 2008; 38(5):551-8. <https://doi.org/10.1007/s00247-007-0735-3>.



Limiar de imunidade de rebanho para SARS-CoV-2 e efetividade da vacinação no Brasil

Priscila C. Siqueira^{1,2}, João P. Cola^{1,2}, Tatiane Comerio^{2,3},
Carolina M. M. Sales^{1,2}, Ethel L. Maciel^{1,2}

AO EDITOR,

Estimar o limiar de imunidade de rebanho para COVID-19 no meio da pandemia é um desafio. Tal limite, definido como a porcentagem de pessoas a serem vacinadas para a melhoria dos indicadores de doença e controle da pandemia, está sendo modificado à medida que o vírus sofre mutações, levando ao escape imunológico das vacinas e da imunidade conferida pela própria infecção prévia.⁽¹⁾

Na história de doenças humanas causadas por agentes infecciosos, apenas a varíola foi erradicada. Esse vírus pode ser transmitido por contato próximo e por meio de gotículas e secreções respiratórias contendo o agente infeccioso. O contágio indireto em distâncias mais longas, através de aerossóis, é muito menos comum. A taxa de reprodução do vírus era igual a 5, o que significa que cada pessoa com varíola poderia infectar outras cinco pessoas. A doença causava lesões na pele do paciente, o que tornou mais fácil localizar e isolar pessoas infectadas; além disso, uma vez doente ou vacinado, a possibilidade de reinfeção era remota.⁽²⁾ A erradicação da varíola levou cerca de 184 anos, desde o surgimento de uma vacina eficaz até o desaparecimento completo da doença.

A literatura mostra que existem diferenças entre as duas doenças. A primeira é que muitas pessoas assintomáticas infectadas com COVID-19 podem continuar a espalhar o vírus e, por isso, é mais difícil lutar contra a COVID-19 do que a varíola. A segunda é que existem reservatórios não humanos e a terceira é que quem já teve a doença pode se infectar novamente. A imunidade contra esse novo vírus (SARS-CoV-2) ainda não foi completamente elucidada.⁽³⁾

O objetivo das medidas de controle não era principalmente combater o SARS-CoV-2 mas ganhar tempo para desenvolver vacinas e, mais recentemente, vacinar toda a população. No entanto, as medidas de controle deveriam ser ajustadas de acordo com a situação epidêmica e a evolução do vírus, que está em constante mutação.⁽⁴⁾

Nesse sentido, compreender o cálculo do limiar de imunidade de rebanho é fundamental para o estabelecimento de novas metas de vacinação. Este limite é baseado na taxa básica de reprodução (R_0) do vírus, assumindo que a porcentagem da população vacinada está uniformemente distribuída em todas as faixas etárias e que a eficácia da vacina é próxima a 100%.⁽⁵⁾ O cálculo da taxa de reprodução do vírus que surgiu na cidade de Wuhan, China, resultou em um R_0 próximo a 3. Portanto, foi considerado o cálculo de $[1 - (1/\text{Taxa de}$

Reprodução do Vírus] * [1/Eficácia Vacinal]. Para SARS-CoV-2, usando um valor R_0 de 3 e eficácia da vacina igual a 100%, o cálculo seria: $[1 - (1/3)] * (1/1)$, portanto, $[1 - (0,3)] * 1$, ou seja, $[0,70] * 1$, o que resultaria em uma proporção de 70% da população necessária para alcançar a imunidade de rebanho.

Porém, nenhuma vacina é 100% efetiva, e mutações no vírus também podem torná-lo mais transmissível e modificar sua taxa de reprodução. Na COVID-19, tal incremento na transmissibilidade ocorreu com as variantes Alfa, Gama e, mais recentemente, Delta do SARS-CoV-2, esta última identificada em meados de 2021, apresentando um aumento significativo em sua propagação para uma taxa de reprodução igual a sete ($R_0 = 7$).⁽⁶⁾

O Brasil utilizou diferentes vacinas com diferentes níveis de eficácia. Considerando as duas principais vacinas usadas até o momento, AstraZeneca/Fiocruz e CoronaVac/Butantan, os cálculos precisariam ser modificados. Uma pesquisa avaliando a efetividade dos dois imunizantes em 75.919.840 de pessoas vacinadas no país após um regime completo de duas doses da vacina AstraZeneca/Fiocruz encontrou uma efetividade geral de 72,9% de proteção contra infecção, 88% contra hospitalização, 89,1% contra admissão em UTI e 90,2% contra o óbito. Indivíduos com o esquema de vacinação CoronaVac/Butantan completo tiveram um risco 52,7% menor de infecção, 72,8% menor de hospitalização, 73,8% menor de ir para a UTI e 73,7% menor de óbito (Tabela 1).⁽⁷⁾

Os cálculos considerando os diferentes níveis de efetividade das vacinas e o impacto do aumento da taxa de reprodução de 3 para 7 estão apresentados na Tabela 1. Pode-se notar que é provavelmente impossível atingir um limiar de imunidade de rebanho com as novas variantes do SARS-CoV-2, visto que são mais transmissíveis, sendo necessário vacinar mais de 95% da população. As intervenções não farmacêuticas, como o distanciamento físico e o uso de máscaras e soluções antissépticas, continuarão a desempenhar um papel fundamental em manter os casos de COVID-19 baixos em relação à morbimortalidade. O objetivo principal será reduzir o número de hospitalizações e mortes devido à doença ao invés de interromper o trajeto da transmissão viral, embora esta última ajude a reduzir a disseminação de novas variantes.

Com o aparecimento de novas variantes e a potencial redução da imunidade contra infecções, surgem novos surtos de COVID-19.^(8,9) A perspectiva de longo prazo

1. Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES), Brasil.

2. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES), Brasil.

3. Prefeitura Municipal de Vitória, Secretaria Municipal de Saúde, Vitória (ES), Brasil.

Tabela 1. Valores dos limiares de imunidade de rebanho para as vacinas AstraZeneca/Fiocruz e CoronaVac/Butantan considerando a efetividade das duas no Brasil e o impacto do aumento da taxa de reprodução do vírus (R_0) de 3 a 7.

	AstraZeneca/Fiocruz			CoronaVac/Butantan		
	Efetividade (%) [*]	Taxa de limiar (%)		Efetividade (%) [*]	Taxa de limiar (%)	
		$R_0 = 3$	$R_0 = 7$		$R_0 = 3$	$R_0 = 7$
Infecção	72,9	91,4	117,5	52,7	127,0	163,0
Hospitalização	88,0	75,7	97,4	72,8	92,0	118,0
Morte	90,2	73,9	95,0	73,7	90,0	116,0

^{*}Cerqueira-Silva T. et al., 2021.

para a pandemia é que ela provavelmente se tornará uma doença endêmica, assim como a influenza. É improvável que a vacina impeça completamente a propagação do SARS-CoV-2. No entanto, mesmo sem atingir o limiar de imunidade coletiva, a vacinação reduz hospitalizações e óbitos por COVID-19.⁽⁵⁾

Atualmente, no Brasil, a prevalência da cobertura vacinal e a ausência de ações farmacológicas não rígidas favorecem a permanência estacionária em cenários de conflagração ou coexistência com o vírus. Nesses cenários, a circulação viral é reduzida mas há uma ocorrência frequente de transmissão local do vírus, e surtos podem ocorrer principalmente na população não vacinada e imunossuprimida.⁽⁴⁾

Tanto a infecção por SARS-CoV-2 quanto a vacinação contra COVID-19 induzem uma resposta imune que inicialmente confere altos níveis de proteção contra doença sintomática por COVID-19.⁽¹⁰⁾ Uma das limitações atuais é que não há dados suficientes para estender os achados relacionados à imunidade induzida por infecção para crianças ou pessoas com infecção muito leve ou assintomática. Além disso, a fórmula do limite de

imunidade de rebanho é usada para prever o impacto de curto e longo prazo dos programas de vacinação, para justificá-los economicamente e para entender a natureza da imunidade induzida pela vacina.

Portanto, a instituição de um programa de vigilância genômica é essencial para monitorar mutações e o surgimento de variantes, principalmente aquelas que fogem ao sistema imunológico. A revisão do limiar de imunidade de rebanho com a ampliação das taxas de cobertura vacinal completa por faixa etária, principalmente na população de maior risco, e estudos que avaliem a duração da imunidade, seja conferida pela doença ou pela vacina, são essenciais para o planejamento de futuras campanhas de reforço vacinal.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ELNM, PCS, JPC, TC e CMMS contribuíram com a concepção e planejamento do estudo, bem como com a interpretação dos dados, a redação e revisão das versões preliminar e definitiva e a aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- Schatzmayer H.G. Smallpox, an old foe. Cad. Saúde Pública. 2001; 17(6): 1525-1529. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2001000600024>.
- Sharun K, Tiwari R, Natesan S, Dhama K. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, associated zoonotic concerns, and importance of the One Health approach during the ongoing COVID-19 pandemic. Vet Q. 2021 Jan 1;41(1):50-60. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1867776>.
- Cola JP, Maciel ELN. Infectious disease scenarios in a post-vaccine view of COVID-19 and future pandemics. J. Bras. Pneumol. 2021;47(6): e20210314. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210314>.
- Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd Immunity": A Rough Guide. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(7):911-916. <https://doi.org/10.1093/cid/cir007>.
- Burki TK. Lifting of COVID-19 restrictions in the UK and the Delta variant. Lancet Respir Med. 2021 de agosto; 9 (8): e85. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00328-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00328-3). Epub July 12, 2021.
- Cerqueira-Silva T, Oliveira VDA, Pescarini J, et al. Influence of age on the effectiveness and duration of protection in Vaxzevria and CoronaVac vaccines. medRxiv 2021.08.21.21261501. <https://doi.org/10.1101/2021.08.21.21261501>.
- UK [homepage on the Internet]. Department of Health and Social Care. Independent report: JCVI interim advice on a potential coronavirus (COVID-19) booster vaccine programme for winter 2021 to 2022. June 30, 2021. London: UK. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Joint Statement from HHS Public Health and Medical Experts on COVID-19 Booster Shots. Immediate Release: August 18, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0818-covid-19-booster-shots.html>
- CDC. Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html>.



Sobrevida a longo prazo após transplante pulmonar unilateral para silicose terminal em relação à fibrose pulmonar idiopática

Fabiola Adélia Perin¹, Stephan Altmayer², Douglas Zaione Nascimento¹,
Guilherme Moreira-Hetzel¹, Spencer Marcantonio Camargo¹,
Bruno Hochhegger², Luziéllo Alves Sidney Filho¹, José de Jesus Camargo¹,
Guilherme Watte^{1,2}

AO EDITOR,

A silicose é uma doença ocupacional causada pela exposição ao dióxido de silício cristalino livre que evolui como uma inflamação granulomatosa progressiva, eventualmente levando à fibrose pulmonar. Embora a cessação da exposição à sílica melhore o prognóstico, ela não impede a progressão da doença, que acaba levando ao óbito. O transplante pulmonar (TPx) é a única alternativa terapêutica para pacientes com silicose terminal, com significativo benefício de sobrevida quando comparado ao tratamento conservador. O procedimento geralmente tem um curso intraoperatório complicado devido ao sangramento e instabilidade hemodinâmica; portanto, apenas um número restrito de pacientes com silicose terminal em todo o mundo foi submetido a transplante.^(1,2) Poucos estudos relataram as complicações intraoperatórias e os desfechos a longo prazo do TPx nesses pacientes, e a maioria dos dados deriva de estudos em centros localizados nos Estados Unidos.⁽²⁻⁹⁾ No entanto, pouco se sabe sobre os desfechos de sobrevida do procedimento na América Latina.

O presente estudo retrospectivo foi realizado em um único centro quaternário para avaliar os desfechos intraoperatórios e pós-operatórios de pacientes com silicose terminal submetidos a TPx unilateral entre 1989 e abril de 2017. Os desfechos do grupo com silicose terminal foram comparados aos de um grupo de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), para os quais os desfechos do TPx intra e pós-operatório são bem conhecidos na literatura. Os pares de FPI foram selecionados de um grupo que realizou TPx de 2012 a 2016 para melhor correspondência por sexo, idade e capacidade de função pulmonar pré-transplante. O diagnóstico de silicose e FPI foi confirmado por análise patológica do pulmão explantado. A silicose em estágio terminal foi definida de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão.⁽¹⁰⁾ A captação e o transplante de órgãos de doadores foram descritos em detalhe em outros estudos.⁽¹⁾ Após o transplante, todos os pacientes receberam um regime imunossupressor triplo padrão (ciclosporina, azatioprina e prednisona) e profilaxia antibiótica. Testes não paramétricos foram usados para comparar os dois grupos. O teste de Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas, enquanto o qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas. As probabilidades cumulativas de sobrevida após TPx foram estimadas usando curvas de Kaplan-Meier, e as diferenças na sobrevida foram

testadas com o teste *log-rank*. Um valor *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo para todos os testes.

Um total de 16 pacientes com silicose terminal e 16 pares com FPI foram incluídos no estudo. As complicações intraoperatórias e o tempo de internação de ambos os grupos estão apresentados na Tabela 1. Os pacientes com silicose eram significativamente mais jovens do que os pacientes com FPI, fato que está relacionado à história natural de cada doença. O sangramento intraoperatório, a drenagem de sangue do dreno torácico e a necessidade de concentrado de hemácias foram mais de duas vezes maiores na população com silicose. Nenhum dos pacientes com silicose recebeu qualquer agente antiplaquetário e apenas um paciente com FPI estava em uso de aspirina (100 mg por dia) até o momento do transplante. Dois pacientes com FPI e sete com silicose receberam circulação extracorpórea no intraoperatório, e nenhum necessitou de oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC) em qualquer momento da internação. No entanto, o tempo de internação na UTI e o tempo total de internação não foram significativamente diferentes entre os grupos.

O tempo mediano de acompanhamento foi de 4,1 anos para o grupo com fibrose (IIQ 1,9 – 5 anos) e 4,7 anos (IIQ 2,1 – 5 anos) para o grupo com silicose. Um ano após o TPx, as taxas de sobrevida eram de 81,3% para silicose e 87,5% para fibrose. A taxa de sobrevida estimada em 3 anos foi de 68,3% para silicose e 56,3% para fibrose. As curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida revelaram que a silicose não estava associada a uma taxa de mortalidade em 5 anos significativamente maior quando comparada à fibrose (50% para ambos os grupos, *p* = 0,883).

Neste estudo de centro único, descobrimos que a sobrevida a longo prazo de pacientes com silicose terminal após TPx unilateral não foi significativamente diferente daquela dos pacientes com FPI. Tal observação está de acordo com estudos mais recentes de outros centros, principalmente nos Estados Unidos,^(2-4,6) e se soma ao atual corpo de evidências que contrastam com os achados de Giuseppe et al.,⁽⁹⁾ em que pacientes com silicose após TPx tiveram uma pior sobrevida quando comparados a pacientes com FPI.

As complicações intraoperatórias do TPx na silicose são desafiadoras não apenas pela dificuldade de dissecação dos pulmões, mas também devido à quantidade significativa de sangramento. O curso intraoperatório mais complicado da silicose poderia potencialmente piorar os desfechos

1. Departamento de Medicina Respiratória e Cirurgia Torácica, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

Tabela 1. Características clínicas e parâmetros intraoperatórios e pós-operatórios de pacientes com silicose terminal e FPI submetidos a TPx.

Parâmetro	Silicose n = 16	FPI n = 16	Valor p
Idade, anos	44 ± 10	61 ± 8	<0,001
História tabágica (anos-maço)	7 (44)	13 (81)	0,066
Tempo de exposição à sílica, anos	9 [4-14]	-	-
VEF ₁ , % predito	35 ± 17	50 ± 17	0,022
CVF, % predito	42 ± 14	47 ± 13	0,341
PAPS, mmHg	50 ± 20	48 ± 12	0,491
Sangramento intraoperatório *, mL	1709 [1322-2775]	300 [262-662]	<0,001
Drenagem sanguínea 1h a 24h (dreno torácico)**, mL	2022 [1572-2716]	510 [350-725]	<0,001
Drenagem total de sangue (dreno torácico), mL	4757 [3917-6905]	1505 [991-2112]	0,001
Volume de Hem intraoperatório, mL	1035 [431-1725]	500 [500-750]	0,014
Necessidade de CEC, n (%)	7 (44)	2 (12)	0,113
Tempo de CEC, min	83 ± 22	143 ± 32	0,009
Duração isquêmica, min	281 ± 67	247 ± 65	0,152
Tempo de uso do dreno torácico, dias	9 ± 3	4 ± 2	<0,001
Tempo de internação na UTI, dias	11 ± 6	7 ± 5	0,093
Tempo de internação, dias	25 ± 18	20 ± 7	0,289
Tempo mediano na lista de espera, anos	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,6	0,180

Note: Dados foram apresentados como No. (%), média ± DP ou mediana [IIQ]. FPI, fibrose pulmonar idiopática; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; PAPS, pressão arterial pulmonar sistólica; Hem, hemácias; CEC, circulação extracorpórea; UTI, unidade de terapia intensiva. * A perda sanguínea intraoperatória foi medida pelo volume de sangue aspirado do campo cirúrgico, bem como pela pesagem das compressas umedecidas com sangue do campo cirúrgico. ** Conteúdo total drenado pelo dreno torácico nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

desses pacientes, incluindo o aumento do tempo de internação (TI) e a diminuição da sobrevida após o TPx. Na presente comparação, entretanto, não houve diferença significativa no TI entre pacientes com FPI e aqueles com silicose. Mais importante, este estudo demonstrou que a taxa de sobrevida em 5 anos após o TPx na silicose não diferiu daquela dos pacientes com FPI, apesar do pior curso intraoperatório.

Este estudo teve várias limitações, sendo uma coorte retrospectiva realizada em uma única instituição. Apesar de nossa tentativa de melhor combinar os pacientes com FPI com aqueles com silicose submetidos ao transplante pulmonar (especialmente para sexo), a história natural de cada doença limita tal abordagem. Nossa população controle pode ter sido submetida a um viés de seleção, pois tentamos combinar as características com as do grupo da silicose. Embora a população com silicose tenha se submetido ao transplante em um período

mais precoce (recrutamento entre 1989 e abril de 2017) do que o grupo com fibrose (2012 a 2016), não houve diferenças significantes entre os grupos quanto à sobrevida. Por fim, não incluímos nenhum caso de TPx bilateral, pois há limitados procedimentos bilaterais para FPI ou nenhum para silicose em nosso serviço.

Em conclusão, nossa coorte de pacientes com silicose em estágio terminal submetidos a TPx em um único centro no Brasil demonstrou que, apesar do pior curso intraoperatório, tais complicações não resultaram em menor sobrevida a longo prazo em comparação aos pacientes com FPI.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FAP, SA, DZN e GW: Conceptualização, Metodologia, Investigação, Curadoria de dados, Redação - manuscrito original. GM, SMC, BH, LASF e JJC: Investigação, Curadoria de dados, Redação - revisão e edição.

REFERÊNCIAS

- Sidney-Filho LA, Watte G, dos Santos PAR, Schio SM, Camargo SM, Perin FA, et al. What is expected in lung function after lung transplantation due to end-stage pulmonary silicosis? Clin Transplant 2017; 31: e13105. <https://doi.org/10.1111/ctr.13105>.
- Rosengarten D, Fox BD, Fireman E, Blanc PD, Rusanov V, Fruchter O, et al. Survival following lung transplantation for artificial stone silicosis relative to idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Ind Med 2017; 60: 248-54. <https://doi.org/10.1002/ajim.22687>.
- Hayes D, Hayes KT, Hayes HC, Tobias JD. Long-Term Survival After Lung Transplantation in Patients with Silicosis and Other Occupational Lung Disease. Lung 2015; 193: 927-31. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9781-z>.
- Singer JP, Chen H, Phelan T, Kukreja J, Golden JA, Blanc PD. Survival following lung transplantation for silicosis and other occupational lung diseases. Occup Med (Chic Ill) 2012; 62: 134-7. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr171>.
- Balci MK, Kutlu CA. Lung Transplantation for Silicosis. J Clin Anal Med 2017; 8. DOI:10.4328/jcam.4987.
- Blackley DJ, Halldin CN, Hayanga JWA, Laney AS. Transplantation for work-related lung disease in the USA. Occup Environ Med 2020; 77: 790-794. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106578>.
- Mao W, Chen J, Zheng M, Ye S, Liu F, He Y, et al. Lung Transplantation for End-Stage Silicosis. J Occup Environ Med 2011; 53(8): 845-9. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3182260e50>.
- Enfield KB, Floyd S, Barker B, Weder M, Kozower BD, Jones DR, et al. Survival after lung transplant for coal workers' pneumoconiosis. J Hear Lung Transplant 2012; 31(12): 1315-8. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.002>.
- Di Giuseppe M, Gambelli F, Hoyle GW, Lungarella G, Studer SM, Richards T, et al. Systemic Inhibition of NF-κB Activation Protects from Silicosis. PLoS One 2009; 4(5): e5689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005689>.
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Hear Lung Transplant 2015; 34(1): 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>.



Tuberculose no Brasil: o impacto da pandemia de COVID-19

Célia Márcia Fernandes Maia¹, Daniella R. Barbosa Martelli²,
Denise Maria Mendes L. da Silveira², Eduardo Araújo Oliveira^{3,4},
Hercílio Martelli Júnior^{1,2}

AO EDITOR,

A disseminação da Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) continua a progredir, causando danos em vários países do mundo devido a sua rápida transmissibilidade e taxas de mortalidade significativas,^(1,2) apesar das medidas governamentais para conter sua transmissão, como o controle de movimento, o fechamento de escolas, a proibição de viagens e aglomerações públicas, o uso obrigatório de máscaras e a higienização das mãos.^(1,2,3,4,5,6) A doença do coronavírus (COVID-19) apresenta manifestações clínicas semelhantes às encontradas em outras infecções também transmitidas pelas vias aéreas, como a tuberculose pulmonar (TB).^(1,2,3,4,5,6) Embora a TB seja um problema de saúde global, é uma doença curável, com tratamento e prevenção acessíveis. No entanto, continua sendo uma das principais causas de morte por um único agente infeccioso em todo o mundo, situação esta ameaçada pela COVID-19.^(1,2,3,4,5,6,7)

A eliminação da COVID-19 tem sido priorizada em relação a outras doenças que podem ser tratadas pela saúde pública.^(7,8) Durante a pandemia da COVID-19, observou-se um grande impacto na prestação de serviços de saúde da TB em vários países, por meio de medidas de remanejamento de profissionais e orçamentos, e a interrupção de serviços.^(3,4,5,6,7,8) No entanto, não sabemos a verdadeira extensão desse dano; espera-se um aumento no número de casos de TB não diagnosticados em todo o mundo, o que pode evidenciar maus resultados do tratamento.^(3,4,5,6,7,8) A apresentação simultânea de TB e COVID-19 é motivo de preocupação, pois o paciente pode estar em maior risco de desfechos ruins e morte do que pacientes com somente COVID-19.^(7,8)

No Brasil, a TB é um problema de saúde pública e de notificação compulsória, e a situação atual apresenta um alto ônus de co-infecção com TB e TB-HIV.^(9,10) O objetivo do presente estudo foi comparar os dados do Sistema Único de Saúde (SUS) sobre o número de casos de TB pulmonar notificados nas 5 regiões geográficas brasileiras (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) de 2017 a 2019 com os mesmos períodos de 2020, este último representando o período da pandemia, para verificar o real impacto da pandemia no número de casos de TB no Brasil.

Os dados analisados foram extraídos do banco de dados público brasileiro - Ministério da Saúde (MS) - Sistema

de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB) <https://sisab.saude.gov.br/> - do SUS, que contém o número médio de consultas de TB pulmonar no território brasileiro. Esses dados foram provenientes de consultas em serviços públicos de atenção primária à saúde, realizadas por médicos e enfermeiros, cuja doença dos pacientes foi classificada sugestivamente como TB pulmonar (casos confirmados e não confirmados laboratorialmente). Os dados do MS - SUS dos últimos 12 meses estão sujeitos a alterações e atualizações.

As diferenças no número médio de consultas de TB pulmonar informadas pelo sistema público de saúde brasileiro em todas as regiões geográficas em 2017, 2018 e 2019 em relação ao mesmo período de 2020 estão apresentadas na Figura 1. Nesta análise descritiva dos dados por região, houve um aumento significativo no percentual de consultas de TB pulmonar em todas as regiões brasileiras durante a pandemia de COVID-19. Tal aumento variou de 27.492 (156,0%) consultas, em média, na região Sudeste, para 1.523 (25,0%) consultas, em média, na região Sul. Considerando todas as regiões brasileiras, a média total de consultas passou de 48.688 no período de 2017 a 2019 para 108.269 em 2020, o que representa um aumento de 122,4% na média de consultas de TB durante o período da pandemia.

Dada a relevância da TB, tornou-se necessário incluir os dados extraídos do banco de dados público brasileiro - MS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (<http://portalsinan.saude.gov.br/tuberculosis>) neste estudo, em que o foi obtida a média anual de casos confirmados de TB pulmonar notificados em território nacional. A Figura 1 mostra a diferença na média anual de casos confirmados de TB pulmonar notificados pelo sistema público de saúde brasileiro em todas as regiões geográficas em 2017, 2018 e 2019 em relação ao mesmo período de 2020, que representou o período da pandemia.

Por ser uma doença sazonal, houve uma redução nos casos confirmados notificados de TB pulmonar em todas as regiões brasileiras, exceto o Norte, durante o período da pandemia. As regiões Sudeste (-8,2%), Sul (-8,9%) e Nordeste (-10,9%) apresentaram uma queda percentual acima da média nacional (-7,9%). Durante o período da pandemia, o número médio de casos notificados de TB diminuiu em 6.501 casos em relação ao período de 2017 a 2019. Esses dados revelam o impacto da pandemia no número de casos de TB pulmonar no Brasil. Portanto,

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros (MG), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde, Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros (MG), Brasil.
3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.
4. Universidade da Califórnia, San Diego (CA), EUA.

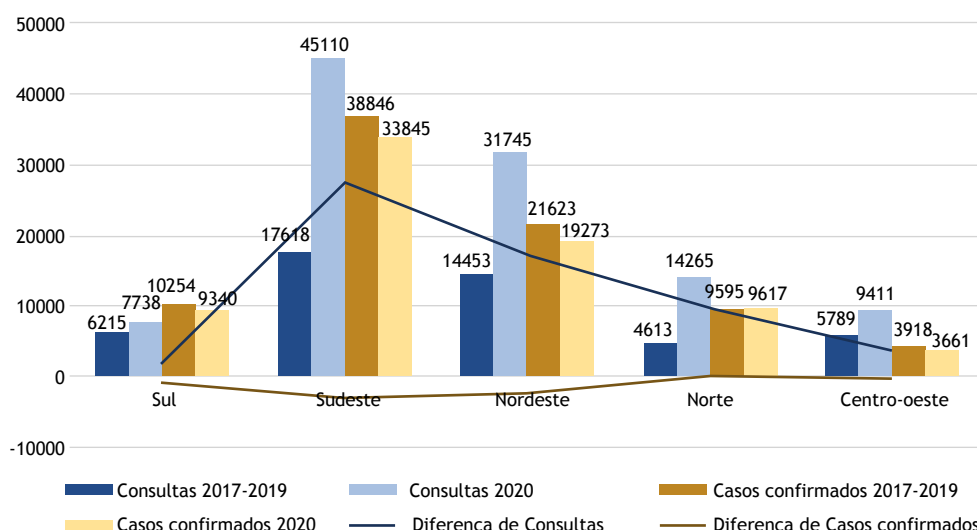


Figura 1. Diferença entre a média anual de consultas de tuberculose pulmonar e casos confirmados de tuberculose pulmonar notificados pelo sistema público de saúde brasileiro em todas as regiões geográficas em 2017, 2018 e 2019 em relação ao mesmo período de 2020.

existe a preocupação de que a pandemia de COVID-19 dificulte as metas de eliminação da TB em todas as regiões brasileiras.^(9,10)

Em 2020, foram confirmados 88.678 casos de TB no Brasil, e 4.500 pessoas morreram em decorrência da doença em 2019.⁽¹⁰⁾ De acordo com as análises realizadas, o Brasil vivenciou diferentes níveis de interrupção do sistema de saúde, o que resultou em uma redução no total de notificações de TB pulmonar no país (Figura 1) devido às medidas adotadas para conter a disseminação do SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾ No período da pandemia, os serviços essenciais para TB foram restringidos devido à diminuição de recursos e insumos, priorizando a mitigação da COVID-19.^(3,5,6) Os dados apresentados pelo MS revelaram um incremento no

número de abandonos de tratamento e um aumento no número de óbitos por TB.⁽¹⁰⁾

No geral, esses achados são semelhantes aos relatados em outros países.^(3,4,7,8) Acredita-se que as medidas adotadas para o cuidado da COVID-19 influenciam as metas estabelecidas pela OMS para reduzir o ônus global de TB.⁽³⁾

O aumento do número de consultas e a redução de casos confirmados de TB notificados no período da pandemia aqui evidenciados são extremamente preocupantes. O Brasil, com seu alto ônus devido à TB, precisa garantir a continuidade dos serviços no controle do *Mycobacterium tuberculosis* durante a pandemia de COVID-19 para atingir suas metas de eliminação da TB.

REFERÊNCIAS

- Silva DR, Mello FCQ, D'Ambrosio L, Centis R, Dalcolmo MP, Migliori GB. Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe? J Bras Pneumol. 2021 Apr 30;47(2):e20210044. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210044>.
- Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T et al. A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). Nat Hum Behav. 2021 Apr;5(4):529-538. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01079-8>. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33686204.
- McQuaid CF, Vassall A, Cohen T, Fiebert K, White RG. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. Int J Tuberc Lung Dis. 2021 Jun 1;25(6):436-446. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0148>.
- Ortiz-Martínez Y, Rodríguez-Morales AJ, Henao-Martínez AF. Decreased notification of TB cases during the COVID-19 pandemic. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Feb 1;26(2):177-178. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0651>.
- Fukunaga R, Glaziou P, Harris JB, Date A, Floyd K, Kasaeva T. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Mar 26;70(12):427-430. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a4>.
- Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. Eur Respir J 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.
- Fei H, Yinyin X, Hui C, Ni W, Xin D, Wei C et al. The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China. Lancet Reg Health West Pac. 2020 Oct;3:100032. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100032>. Epub 2020 Sep 24.
- Arentz M, Ma J, Zheng P, Vos T, Murray CJL, Kyu HH. The impact of the COVID-19 pandemic and associated suppression measures on the burden of tuberculosis in India. BMC Infect Dis. 2022 Jan 27;22(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07078-y>.
- PAHO. Pan American Health Organization. Diagnosis of new tuberculosis cases in the Americas reduced by 15-20% in 2020 due to the pandemic [Accessed on 10/10/2021]. Available from: <https://bit.ly/3pB22YM>.
- Brazil. Ministry of Health. Department of Chronic Diseases and Sexually Transmitted Infections. General Coordination of Surveillance of Chronic Conditions Respiratory Transmission Diseases. Tuberculosis Epidemiological Bulletin. Mar. 2021. Available from: www.aids.gov.br/pt-br/pub/10/05/2021.



Histoplasmose endobrônquica mimetizando carcinoma broncogênico primário durante a pandemia de COVID-19

Paula Duarte D'Ambrosio¹, André Nathan Costa²,
Paulo Rogério Scordamaglio³, Ricardo Mingarini Terra¹

AO EDITOR,

Durante a pandemia do Coronavírus, o número de exames de tomografia computadorizada (TC) de tórax aumentou, fato que beneficiou vários pacientes devido aos achados radiológicos incidentais.⁽¹⁾ A TC de tórax desempenha um papel crucial na determinação da gravidade da infecção, principalmente em pacientes hospitalizados.⁽²⁾ Naturalmente, com o aumento do uso da TC no cenário atual, também são esperados maiores índices de detecção de lesões endobrônquicas.⁽³⁾

As lesões endobrônquicas muitas vezes representam malignidade mesmo em pacientes adultos jovens, sendo os tumores carcinoides os mais comuns.⁽⁴⁾ No entanto, um grupo grande e heterogêneo de possíveis etiologias tem sido relatado, mimetizando carcinoma broncogênico primário.⁽⁵⁾ Entre elas, temos: linfoma, broncolitíase, doença metastática e infecções fúngicas.⁽⁵⁾ Embora rara, uma forma distinta de doença granulomatosa endobrônquica é a causada pelo *Histoplasma capsulatum*.

Uma paciente não fumante de 35 anos apresentou sintomas leves de tosse e dor de garganta, diagnosticada com COVID-19 com base na detecção de PCR em swabs nasofaríngeos/orofaríngeos iniciais, e foi internada para exame médico. Ela não tinha comorbidades e o exame físico não apresentava alterações. A paciente foi submetida a uma TC de tórax, que foi realizada de acordo com o protocolo da instituição para determinar a gravidade da infecção. A TC não revelou doença pulmonar intersticial, embora tenha sido detectado um nódulo pulmonar incidental de 8 mm. Este nódulo endobrônquico sólido não calcificado estava localizado no brônquio segmentar anterior do lobo superior esquerdo, conforme mostrado na Figura 1A. A paciente negou exposição domiciliar ou laboral à tuberculose (TB); no entanto, ela relatou que teve contato com guano de morcego durante a infância por um período limitado de tempo. Esse achado tomográfico na jovem levou a uma hipótese primária de tumor carcinóide, assim como os achados da broncoscopia, conforme indicado na Figura 1B. Após resolução completa da COVID-19, realizamos biópsias endobrônquicas com análise histopatológica e estudos microbiológicos. Os achados patológicos revelaram um granuloma não caseoso, e os resultados obtidos pela coloração com metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS) confirmaram formas típicas de levedura de *Histoplasma capsulatum*, conforme mostrado na Figura 1C. A paciente foi então encaminhada para acompanhamento padrão com TC sem tratamento antifúngico. Após 6 meses de

seguimento, a paciente evoluiu sem intercorrências, e o controle de imagem mostrou uma diminuição significativa da lesão endobrônquica, sem aparecimento de novas lesões pulmonares, como mostra a Figura 1D.

Aqui relatamos o caso de uma paciente jovem assintomática com um achado radiológico incidental durante uma investigação para COVID-19. Embora a imagem sugerisse uma lesão endobrônquica sólida mimetizando um tumor pulmonar benigno ou maligno, as biópsias broncoscópicas revelaram infecção por histoplasmose endobrônquica.

A histoplasmose é uma infecção fúngica causada por um fungo dimórfico predominantemente encontrado em solos enriquecidos com excretas de aves e/ou morcegos e geralmente ocorre por inalação do organismo fúngico. Em áreas endêmicas de histoplasmose pulmonar, como os Estados Unidos, ocorrem até 500.000 novas infecções a cada ano. Esse diagnóstico é listado naturalmente como diagnóstico diferencial de lesões endobrônquicas, porém não no Sudeste do Brasil.⁽⁶⁾

Embora as características clínicas possam variar, a maioria das pessoas infectadas por *Histoplasma capsulatum* permanece assintomática; entretanto, aproximadamente 10–40% podem desenvolver doença pulmonar ou sistêmica.⁽³⁾ Por outro lado, a apresentação endobrônquica direta é a menos comum. Apenas onze casos de histoplasmose endobrônquica foram relatados na literatura.⁽⁶⁾ Apesar das melhorias nos exames de imagem e procedimentos sorológicos, o diagnóstico preciso continua sendo um desafio.

Os achados radiológicos da histoplasmose endobrônquica não são considerados suficientes para o diagnóstico, pois muitas vezes mimetizam outras infecções granulomatosas, como tuberculose e processos neoplásicos.⁽³⁾ O diagnóstico é confirmado pela presença de *H. capsulatum* no tecido, obtido por biópsia endobrônquica na maioria dos casos. A amostra de tecido deve ser corada usando a técnica GMS para revelar organismos pequenos, ovais, de brotamento único, semelhantes a leveduras.⁽⁷⁾

Uma variedade de testes, incluindo o imunoensaio enzimático de urina para antígeno de *Histoplasma*, fixação do complemento e cultura, podem ajudar a estabelecer o diagnóstico. Entretanto, a sensibilidade da detecção depende da apresentação clínica e do estado do hospedeiro.⁽⁸⁾ No presente relato de caso, a paciente foi testada apenas para o antígeno *Histoplasma*, obtendo resultado negativo; outros testes de antígenos séricos não estavam disponíveis em nossa instituição.

1. Departamento de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
2. Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
3. Divisão de Broncoscopia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

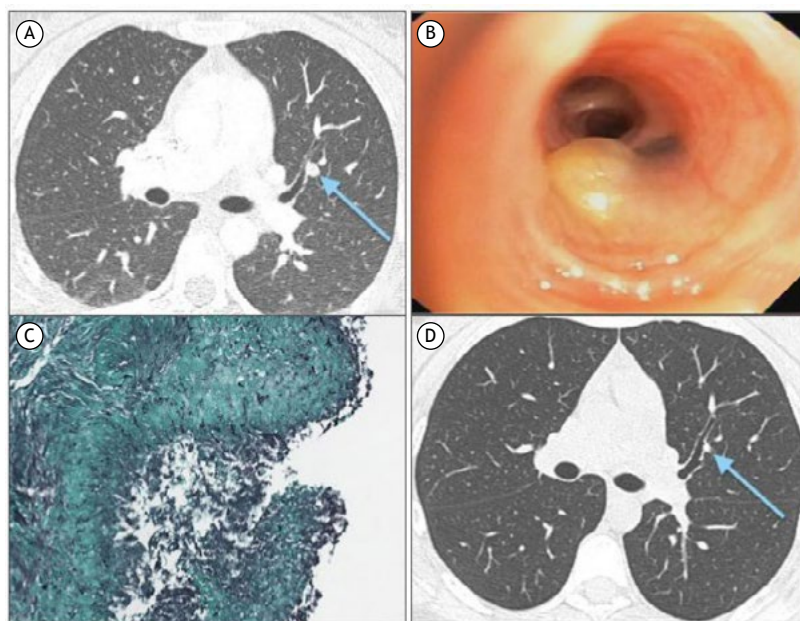


Figura 1. Achados radiológicos e histopatológicos da lesão endobrônquica. (A) TC de tórax mostrando lesão fúngica endobrônquica não calcificada de 8 mm ao lado do brônquio segmentar anterior do lobo superior esquerdo (seta). (B) Lesão nodular endobrônquica visualizada por broncoscopia mimetizando um tumor carcinóide de pulmão. (C) Análise histopatológica com coloração de Grocott mostrando fragmentos de parede brônquica com epitélio respiratório e prolongamento alveolar com processo inflamatório granulomatoso crônico com necrose caseosa central e pequenas estruturas leveduriformes regulares (coloração preta), sugestivo de *Histoplasma* sp. (ampliação original $\times 20$). (D) TC de tórax indicando histoplasmose endobrônquica de 5 mm (seta).

O tratamento da histoplasmose depende da gravidade da doença. Enquanto o tratamento conservador é adotado em pacientes imunocompetentes assintomáticos, terapia antifúngica específica deve ser oferecida em pacientes sintomáticos com lesões infiltrativas difusas.⁽⁹⁾ O tratamento de escolha é itraconazol oral (200 mg/dia) por seis a doze semanas.⁽¹⁰⁾

Em conclusão, acreditamos que a histoplasmose endobrônquica deve ser considerada parte do diagnóstico

diferencial de lesões endobrônquicas em pacientes jovens, mesmo em áreas não endêmicas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PDD: redação do conteúdo principal do texto, edição, referências. ANC e PRS: conceptualização do estudo, edição, seleção de imagens. RMT: redação do primeiro rascunho da apresentação do caso, edição, conceptualização do estudo, seleção de imagens.

REFERÊNCIAS

- Yekedüz E, Karcioglu AM, Utkan G, Ürün Y. A clinical dilemma amid COVID-19 pandemic: missed or encountered diagnosis of cancer? *Future Oncology*. 2020 Sep;16(25):1879-81. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0501>.
- Li M. Chest CT features and their role in COVID-19. *Radiology of Infectious Diseases*. 2020 Jun 1;7(2):51-4. <https://doi.org/10.1016/j.rid.2020.04.001>.
- Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Irion KL, Guimarães MD, Godoy MC et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses*. 2014 Apr;57(4):197-208. <https://doi.org/10.1111/myc.12150>.
- Magro CM, Ross Jr. P. Endobronchial mimics of primary endobronchial carcinoma: a clinical study of 25 cases. *Canadian respiratory journal*. 2005 Apr 1;12(3):123-7. <https://doi.org/10.1155/2005/563748>.
- Ross Jr. P, Magro CM, King MA. Endobronchial histoplasmosis: a masquerade of primary endobronchial neoplasia—a clinical study of four cases. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):277-81. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2003.12.045>.
- Karnak D, Avery RK, Gildea TR, Sahoo D, Mehta AC. Endobronchial fungal disease: an under-recognized entity. *Respiration*. 2007;74(1):88-104. <https://doi.org/10.1159/000094708>.
- Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect*. 2001 Jun;16(2):131-40. <https://doi.org/10.1053/srin.2001.24243>.
- Gailey MP, Klutts JS, Jensen CS. Fine-needle aspiration of histoplasmosis in the era of endoscopic ultrasound and endobronchial ultrasound: cytomorphologic features and correlation with clinical laboratory testing. *Cancer Cytopathol*. 2013 Sep;121(9):508-17. <https://doi.org/10.1002/cncy.21298>.
- Tobón AM, Gómez BL. Pulmonary Histoplasmosis. *Mycopathologia*. 2021 Oct;186(5):697-705. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00588-4>.
- Oliveira FD, Unis G, Severo LC. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32:375-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000400018>.



Uso do cachimbo tradicional (xanduca) e função respiratória no povo indígena Fulni-ô, Brasil: estudo no âmbito do Projeto de Aterosclerose nas Populações Indígenas (PAI)

Vanessa Cardoso Pereira¹, David Lopes Lima Cavalcanti Coelho²,
Juracy Marques dos Santos¹, Dinani Matoso Fialho de Oliveira Armstrong²,
Pedro Vinícius Amorim de Medeiros Patriota², João Augusto Costa Lima³,
Álvaro Augusto Cruz⁴, Rodrigo Feliciano do Carmo²,
Carlos Dornels Freire de Souza⁵, Anderson da Costa Armstrong²

AO EDITOR,

O tabagismo é a principal causa de morte evitável em todo o mundo,⁽¹⁾ respondendo por cerca de 6% da carga global de doenças.⁽²⁾ Desde a publicação do primeiro relatório da OMS sobre a epidemia do tabaco em 2008, muito progresso foi feito no enfrentamento da epidemia global do tabagismo.⁽¹⁾ Mesmo assim, o tabagismo ainda é responsável por cerca de oito milhões de mortes anualmente⁽³⁾ e por um custo anual para a economia global de US\$ 1,4 trilhão.⁽¹⁾

Em grupos específicos, como as populações indígenas, pouco se sabe sobre a prevalência do tabagismo, seja ele tradicional ou industrializado, e suas consequências para a saúde do sistema respiratório. O uso do cachimbo tradicional difere do uso do cachimbo industrializado tanto em termos de composição química quanto em termos da cosmologia envolvida no consumo das substâncias.⁽⁴⁾

O objetivo do presente estudo foi descrever a saúde respiratória em homens e mulheres da tribo indígena Fulni-ô, usando parâmetros de função pulmonar e sua associação com o uso do cachimbo tradicional nessa comunidade.

Trata-se de um estudo transversal cujos participantes eram moradores da aldeia indígena Fulni-ô no município de Águas Belas (PE), em uma região de transição entre o agreste e o sertão do estado.⁽⁵⁾ Na cosmologia do povo indígena Fulni-ô, o uso da xanduca, cachimbo tradicional para fumar ervas naturais provenientes da caatinga brasileira (por exemplo, jurema, alecrim de caboclo, amecla, entre outras), tem um caráter religioso associado à prevenção de doenças.⁽⁶⁾

Os critérios de inclusão foram homens e mulheres acima de 30 anos de idade. Os critérios de exclusão foram indivíduos com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, aqueles com histórico de evento coronariano agudo que resultou em hospitalização, aqueles com insuficiência renal em diálise, aqueles com histórico de procedimentos cirúrgicos cardíacos ou arteriais periféricos e aqueles com histórico de doença cerebrovascular com necessidade de hospitalização.

Este estudo complementar incluiu todos os participantes do Projeto de Aterosclerose nas Populações Indígenas (PAI) recrutados na aldeia Fulni-ô que aceitaram se submeter a avaliação respiratória por meio da espirometria. Foram excluídos do estudo os indivíduos que faziam ou fizeram uso de cigarros industrializados, aqueles que relataram tosse no momento da coleta de dados e aqueles que apresentavam diagnóstico de outra doença respiratória. Nenhum indígena Fulni-ô afirmou nunca ter feito uso de tabaco neste estudo.

Foram analisadas variáveis sociodemográficas, antropométricas e clínicas: sexo, idade, escolaridade, altura (cm), IMC, frequência diária de uso do cachimbo (vezes/dia), tempo de uso do cachimbo (anos), carga tabágica (anos-cachimbo), SpO₂, proporção de usuários de fogão a lenha, dispneia autorreferida e fatores de risco para doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia). Foram realizadas medidas antropométricas, e, após um período de repouso, foram registradas a pressão arterial (três medições em ambos os braços), frequência cardíaca e oximetria.

A carga tabágica foi medida como o número de vezes que o usuário encheu o cachimbo tradicional (xanduca) e foi calculada como o número de vezes que o cachimbo foi usado por dia multiplicado pelo tempo de uso do cachimbo, em anos.

A função pulmonar foi medida com um espirômetro portátil Micro Quark (Cosmed; Pavona di Albano, Itália), em conformidade com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*.⁽⁷⁾ Todos os participantes receberam instruções sobre como realizar o teste e tentaram até seis manobras expiratórias forçadas, sem tossir e sem o uso de broncodilatadores. Os participantes permaneceram sentados e usaram um clipe nasal. As três melhores medidas foram consideradas para a análise. O espirômetro foi calibrado com uma seringa de três litros, antes do uso, todos os dias.

Foram coletados os seguintes parâmetros respiratórios: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, PFE e FEF_{25-75%}. Todas as variáveis também foram avaliadas como porcentagem do previsto para a população brasileira.⁽⁸⁾ Para fins de

1. Universidade do Estado da Bahia, Juazeiro (BA) Brasil.

2. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina (PE) Brasil.

3. Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

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

5. Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL) Brasil.

comparação da função pulmonar, os indivíduos foram divididos em dois grupos (acima e abaixo da mediana de carga tabágica de 169,5 anos-cachimbo). O teste t e o teste do qui-quadrado foram usados para avaliar as diferenças relacionadas ao sexo na análise univariada. As análises foram realizadas com o pacote estatístico Stata, versão 10 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa sob o número de catálogo 48235615.9.0000.5196.

Incluímos um total de 116 participantes da tribo Fulni-ô, sendo que 114 (98,3%) eram fumantes ativos de cachimbo tradicional. A média de idade foi de $56,3 \pm 11,0$ anos, e a média do IMC foi de $27,7 \pm$

$4,5 \text{ kg/m}^2$, sem diferenças entre os sexos. A média de frequência diária do uso do cachimbo foi de $6,2 \pm 5,7$ vezes/dia, o tempo de uso do cachimbo atingiu quatro décadas ($39,8 \pm 15,1$ anos), e a média de carga tabágica foi de $261,3 \pm 271,3$ anos-cachimbo. É importante ressaltar que 41% e 60% dos homens e mulheres Fulni-ô, respectivamente, começaram a fumar antes dos 15 anos de idade. O uso de fogão a lenha foi referido por 11 indivíduos (9,5%; Tabela 1).

Na amostra total, 60 mulheres (8,6%) e 8 homens (17,4%) apresentaram VEF_1 abaixo de 80% do previsto. Por outro lado, 34 mulheres (48,6%) e 20 homens (43,5%) apresentaram valores de VEF_1 acima de 100% do previsto. Além disso, os valores de VEF_1 (em L) e

Tabela 1. Caracterização epidemiológica, parâmetros de função pulmonar e prevalência de distúrbios respiratórios entre indígenas Fulni-ô. Águas Belas (PE).

Caracterização epidemiológica							
Parâmetros	Total		Mulheres (n = 70)		Homens (n = 46)		p *
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
Idade, anos	56,3	11,1	56,3	11,9	56,3	9,9	0,99
IMC, kg/m²	27,7	4,4	27,6	4,5	27,9	4,5	0,74
Altura, cm	157,8	15,9	152,2	17,7	166,5	6,2	< 0,001
Frequência diária de uso do cachimbo, vezes/dia	6,2	5,7	6,3	5,8	6,0	5,7	0,82
Tempo de uso do cachimbo, anos	39,8	15,1	40,8	15,4	38,4	14,7	0,42
Carga tabágica, anos-cachimbo	261,3	271,4	265,3	264,9	255,3	284,8	0,85
SpO ₂ , % ^a	95,5	1,5	97,6	1,8	97,5	0,9	0,70
Escolaridade, anos ^b	5,3	5,0	4,5	4,9	6,1	5,0	0,09
	n (%)		n (%)		n (%)		
Uso de fogão a lenha	11 (9,5)		5 (7,1)		6 (13,0)		0,29
Dispneia	6 (5,2)		4 (5,7)		2 (4,3)		0,74
Outros fatores de risco cardiovascular	50 (43,1)		33 (47,1)		17 (36,9)		0,28
Parâmetros de função pulmonar de acordo com a mediana de carga tabágica de 169,5 anos-cachimbo							
Parâmetros	Acima da mediana (n = 58)		Abaixo da mediana (n = 58)				p *
	Média	dp	Média	dp			
VEF ₁ , L	2,54	0,66	2,82	0,72			-
VEF ₁ , % previsto	97,12	15,87	98,35	15,03			0,04
CVF, L	3,16	0,85	3,50	0,90			-
CVF, % previsto	97,03	14,84	99,72	14,88			0,14
VEF ₁ /CVF, %	81,01	6,76	80,21	6,50			-
FEF _{25-75%} , L/s	2,63	0,96	4,32	10,68			0,75
FEF _{25-75%} , % previsto	104,78	34,86	102,38	33,48			0,05
PFE, L/s	5,38	2,01	5,78	1,94			-
PFE, % previsto	67,83	20,77	68,91	18,25			0,14
Prevalência de distúrbios respiratórios, n (%)							
	Mulheres (n = 70)			Homens (n = 46)			
Distúrbio ventilatório obstrutivo	Leve	Leve com CVF reduzida	Leve com CVF reduzida (> 0,7)	Leve (> 0,7)	Leve	Leve com CVF reduzida	Leve com CVF reduzida (> 0,7)
	5 (7,14)	1 (1,42)	1 (1,42)	0 (0,0)	2 (4,34)	1 (2,17)	1 (2,17)
Possível distúrbio restritivo	7 (10,00)			5 (10,86)			

^aInformações disponíveis de 58 mulheres e 40 homens. ^bInformações disponíveis de 66 mulheres e 45 homens. *O teste t independente e o teste do qui-quadrado foram usados para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente.

CVF (em L) foram maiores no grupo com carga tabágica abaixo da mediana. Possíveis distúrbios restritivos foram encontrados em 5 (10,9%) e 7 (10,0%) dos homens e mulheres, respectivamente (Tabela 1).

Nesta análise complementar do estudo PAI, mostramos pela primeira vez na literatura que o uso do cachimbo tradicional xanduca tem alta prevalência na comunidade indígena Fulni-ô. São poucas as publicações que tratam dos efeitos deletérios associados a esse uso. Em um estudo realizado em comunidades rurais da Ásia que fazem uso de cigarros tradicionais enrolados à mão (bidis), observou-se alta prevalência de sintomas cardiorrespiratórios entre aqueles que eram fumantes pesados, que também apresentaram menor capacidade ventilatória e maior obstrução ao fluxo aéreo do que aqueles que não o eram.⁽⁹⁾

Embora uma maior prevalência de tabagismo entre homens tenha sido descrita em ambientes urbanos,^(1,3) as relações entre tradição e uso do cachimbo tradicional na tribo Fulni-ô parecem influenciar a elevada prevalência que descrevemos em ambos os sexos. A alta prevalência do uso do cachimbo tradicional (xanduca) entre os indígenas Fulni-ô pode, em parte, ser explicada pelo fato de que o uso do cachimbo tradicional nas comunidades indígenas se dá não apenas como parte de suas tradições, mas também como uma prática que os aproxima de suas divindades por meio dos rituais próprios de cada povo.^(6,10)

A exposição prolongada ao uso da xanduca descrita em nosso estudo indica que os indígenas Fulni-ô têm o hábito de fumar desde a infância.⁽¹⁰⁾ Pouco se sabe sobre os efeitos da exposição à fumaça da xanduca em crianças, principalmente no contexto das tradições indígenas.

Fatores genéticos que protegem contra os danos causados pelo uso da xanduca podem estar presentes na comunidade Fulni-ô, que é a comunidade indígena menos urbanizada do Nordeste do Brasil. A pressão da seleção natural da exposição contínua ao uso intenso da xanduca ao longo de muitos anos pode ter moldado a genética favorável dessa população. Outro fator que merece destaque diz respeito ao fato de que os usuários de cachimbo tendem a não inalar a fumaça, o que significa que inalam ativamente menos fumaça do que os fumantes de cigarro.⁽¹¹⁾

Em conclusão, descrevemos a elevada prevalência de uso intenso do cachimbo tradicional (xanduca) em homens e mulheres indígenas da comunidade Fulni-ô, que muitas vezes se inicia na infância. Parâmetros de função pulmonar desfavoráveis foram predominantes nos homens em comparação com as mulheres. Além disso, os valores de VEF₁ (em L) e CVF (em L) foram maiores no grupo com carga tabágica abaixo da mediana.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

VCP, DC, AAC, ACA, JM, DMFOA, RMPV, PVAMP e JACL: concepção e desenho da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual. VCP, ACA e JM: aquisição dos dados. VCP, ACA, DC, PVAMP e CDFS: análise estatística. VCP, ACA, AAC, JM, DMFOA e CDFS: redação e revisão do manuscrito. Todos os autores: aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Oct 26]. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2021: Addressing New and Emerging Products. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343287>
- Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med*. 2013;369(10):954-964. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1203528>
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
- Nadeau M, Blake N, Poupart J, Rhodes K, Forster JL. Circles of Tobacco Wisdom: learning about traditional and commercial tobacco with Native elders. *Am J Prev Med*. 2012;43(5 Suppl 3):S222-S228. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.08.003>
- Schröder P. Cultura, Identidade e Território No Nordeste Indígena: Os Fulni-ô. Recife: Editora Universitária UFPE; 2012.
- Braga PCR. Corpo, saúde e reprodução Entre os índios Fulni-ô Monograph on the Internet]. Recife: UFPE; 2010 [cited 2021 Oct 26]. Available from: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/31334>
- 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>
- 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>
- Duong M, Rangarajan S, Zhang X, Killian K, Mony P, Swaminathan S, et al. Effects of bidi smoking on all-cause mortality and cardiorespiratory outcomes in men from south Asia: an observational community-based substudy of the Prospective Urban Rural Epidemiology Study (PURE). *Lancet Glob Health*. 2017;5(2):e168-e176. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30004-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30004-9)
- Diaz JH. A constituição da identidade étnica dos Fulni-ô do nordeste brasileiro. *Rev Antropológicas*. 2013;24(2):75-112.
- McCormack VA, Agudo A, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, et al. Cigar and pipe smoking and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2010;127(10):2402-2411. <https://doi.org/10.1002/ijc.25252>



Imagem rara de fístula pancreaticopleural

Rita Costa¹, Josué Pinto², Pedro Fernandes¹

Um homem de 49 anos com histórico de pancreatite crônica alcoólica deu entrada no pronto-socorro com dor torácica pleurítica à direita. As imagens de TC de tórax e abdome após administração de contraste intravenoso mostraram um trajeto fistuloso com líquido e gás estendendo-se da cabeça pancreática para o interior do espaço pleural direito (Figura 1).

Iniciaram-se antibioticoterapia empírica e jejum. Três dias depois, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica documentou estenose da porção proximal do ducto pancreático principal e uma fístula conectando o ducto pancreático principal e a cavidade pleural direita (observada por fluoroscopia com contraste mostrando vazamento para a cavidade torácica). Um único dreno pigtail 5F foi colocado na porção cefalopancreática do ducto pancreático. O paciente recebeu alta três semanas depois.

A fístula pancreaticopleural é uma complicação rara da pancreatite crônica, e derrames pleurais à direita secundários a ela são atípicos. A sensibilidade da TC para delinear o trajeto fistuloso não é muito alta, mas, em nosso caso, conseguimos uma imagem rara e muito esclarecedora de um trajeto fistuloso.⁽¹⁾

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RC e JP: redação do manuscrito e aprovação da versão final. PF: revisão do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

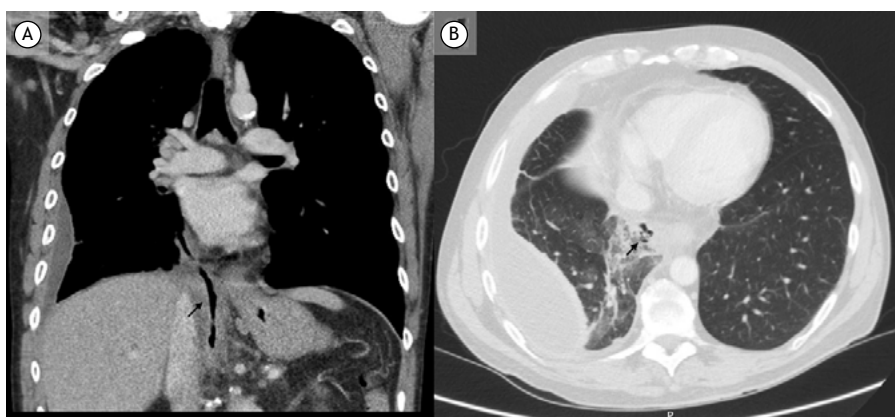


Figura 1. TC coronal (em A) e axial (em B) mostrando um trajeto fistuloso (setas pretas) com líquido e gás estendendo-se da cabeça do pâncreas para o interior do espaço pleural direito e transpondo o hemidiafragma direito.

REFERÊNCIAS

1. Materne R, Vranckx P, Pauls C, Coche EE, Deprez P, Van Beers BE. Pancreaticopleural fistula: diagnosis with magnetic resonance pancreatography. *Chest*. 2000 Mar;117(3):912-4. <https://doi.org/10.1378/chest.117.3.912>



Capacete ELMO para CPAP no tratamento da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19 fora da UTI: aspectos/comentários sobre sua montagem e metodologia

Mariano Mazza¹, Giuseppe Fiorentino², Antonio M. Esquinas³

Lemos com grande interesse o estudo de Tomaz et al.,⁽¹⁾ que analisa a eficácia clínica de um novo modelo de sistema de CPAP com capacete, denominado ELMOcpap, na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica por COVID-19. Consideramos que esse estudo publicado no último número do Jornal Brasileiro de Pneumologia representa um grande avanço na terapia com CPAP, apresentando um novo modelo de dispositivo de CPAP com capacete, e contribui para a ampliação do uso de tais dispositivos fora das UTIs. No entanto, acreditamos que existem alguns aspectos clínicos e técnicos que devem ser discutidos.

Em primeiro lugar, a Tabela 1⁽¹⁾ mostra que todos os pacientes já apresentavam alcalose ($\text{pH} > 7,48$) antes de iniciar a terapia com o dispositivo, e a FR observada não foi muito alta nem significativamente diferente daquela observada após seu uso (28,5 [24,5-34,0] vs. 26,5 [23,5-32,5] ciclos/min; $p = 0,866$). Perguntamo-nos se os autores consideraram a possibilidade da presença de alcalose mista e se esses dados poderiam estar associados a sucessivos ajustes das configurações de CPAP com capacete. Ahamos que isso também pode predispor os pacientes a *self-induced lung injury* (P-SILI, lesão pulmonar autoinduzida),⁽²⁾ e recomendamos que futuros estudos sobre o ELMOcpap avaliem, por meio de ensaios de bancada ou clínicos, dados sobre medidas de V_T , configurações de ELMOcpap, e a prevenção da P-SILI.⁽³⁾

Em segundo lugar, de acordo com a Figura 1 desse estudo,⁽¹⁾ observamos que os autores combinaram dois sistemas de umidificação: um sistema de jarra umidificadora ativo e um filtro trocador de calor e umidade. Consideramos que essa associação poderia predispor à obstrução do sistema por condensação, assincronia de

CPAP e, consequentemente, P-SILI,⁽²⁾ principalmente em tais pacientes. Quanto ao fato de que “Nenhum dos membros da equipe de pesquisa ou da equipe do hospital contraiu COVID-19 durante o estudo”, não foi mencionado de que forma foi avaliada a segurança ou difusibilidade através da interface para evitar a propagação do vírus. Dados sobre a análise do ar ambiente teriam sido úteis, de forma a excluir que ninguém se infectou apenas porque a equipe do hospital usava equipamentos de proteção individual e não por causa da segurança da interface.

Além disso, um aspecto importante para um futuro projeto poderia ser a medida do volume de gás interno do capacete, o uso de filtros antivirais nos ramos inspiratório e expiratório e a implantação de uma válvula anti-asfixia.

Por fim, observamos uma grande variabilidade do tempo total de terapia com o ELMOcpap, pois a variação da duração diária das sessões foi de 60-1.230 min, e não está claro se foram estabelecidos critérios definidos como diretriz, ou se a duração dependeu apenas do paciente; além disso, não está claro se foram aplicadas outras opções de oxigenoterapia enquanto o ELMOcpap não estava conectado. Isso é controverso se considerarmos o nível de gravidade da doença e as trocas gasosas na admissão mostrados na Tabela 2. Também nos perguntamos se os autores projetaram o dispositivo ELMOcpap para aplicação de suporte não invasivo contínuo também fora da UTI, considerando que eles realizaram o estudo com pacientes com SDRA moderada a grave, o que fica evidente na Figura 3,⁽¹⁾ onde encontramos valores de $\text{Pa}_{\text{O}_2}/\text{F}_{\text{I}_{\text{O}_2}} < 150$.

Mais ensaios clínicos são necessários para avaliar alguns aspectos metodológicos e técnicos desse novo sistema de CPAP com capacete para uso fora da UTI.

REFERÊNCIAS

1. 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. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210349>
2. Akoumianaki E, Vaporiadis K, Georgopoulos D. The Injurious Effects of Elevated or Nonelevated Respiratory Rate during Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(2):149-157. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0726CI>
3. Chiappero C, Misseri G, Mattei A, Ippolito M, Albera C, Pivetta E. Effectiveness and safety of a new helmet CPAP configuration allowing tidal volume monitoring in patients with COVID-19. Pulmonology. 2021;S2531-0437(21)00135-5. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.012>

1. Unità Operativa Complessa di Pneumologia Semintensiva COVID, Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Rilievo Nazionale e alta Specializzazione, Caserta, Italia.

2. Unità Operativa Complessa di Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria P.O. Monaldi, 1o Utsir Covid PO, Ospedale Cotugno, Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli, Italia.

3. Intensive Care and Non Invasive Ventilatory Unit, Hospital General Universitario Jose M Morales Meseguer, Murcia, España.

Resposta dos autores

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}

Agradecemos aos autores os comentários e perguntas sobre nosso estudo intitulado "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".

No tocante ao primeiro ponto citado pelos autores, concordamos com a observação sobre a coexistência de alcalose metabólica em pelo menos 8 dos 10 pacientes cuja gasometria arterial na admissão, antes do uso do ELMO, mostrou valores de excesso de bases acima de 2,0 mEq/L. Uma possível causa seria a terapia farmacológica com corticosteroides utilizada rotineiramente nos pacientes antes de sua inclusão no estudo. Portanto, a alcalose metabólica não está relacionada à aplicação sequencial de CPAP com o capacete.

O fato de alguns pacientes apresentarem hiperventilação segundo o componente alcalose respiratória é compatível com o aumento do *drive* respiratório, e, sim, isso possivelmente está associado ao aumento da pressão transpulmonar, mecanismo relacionado à ocorrência de lesão pulmonar autoinfligida. Na ausência da medição da pressão transpulmonar, acreditamos que a monitorização do V_T em aparelhos como o ELMO possa identificar aqueles pacientes com maior propensão à lesão pulmonar autoinfligida. Os efeitos da aplicação de CPAP por capacete ou outra interface no V_T requerem investigação em ensaios clínicos no futuro, avaliando sua relação com a progressão da lesão pulmonar ou não. Vale ressaltar que, experimentalmente, a aplicação de CPAP pode atenuar a variação da pressão transpulmonar na SDRA.⁽¹⁾

No tocante ao segundo ponto, vale esclarecer o seguinte: primeiro, o filtro trocador de calor e umidade utilizado no ramo inspiratório do ELMO serve apenas como "abafador" para o ruído gerado pelo alto fluxo de gases e não para sua função primária (calor/umidade); segundo, a passagem dos gases pela jarra não aquecida era apenas um recurso prático para oferecer a mistura de gases sem elevar sua

temperatura. Observamos inclusive que esse fato impediu a condensação no interior do capacete e, em voluntários, esteve associado a uma maior sensação de conforto durante o uso do ELMOcap em virtude da temperatura um pouco mais fria ao redor da cabeça e do rosto.⁽²⁾ Como o mecanismo de CPAP tem um fluxo contínuo de gases, não há ocorrência de assincronia, diferentemente dos capacetes acoplados a ventiladores mecânicos, e os mecanismos de disparo atuais não são projetados para essa interface.

A segurança da interface em relação à difusibilidade do vírus não foi objeto do nosso estudo, pois já foi relatada na literatura⁽³⁾; a interface do tipo capacete foi considerada segura e o vazamento é insignificante em comparação com as máscaras faciais. A descrição da ausência de casos de COVID-19 entre os pesquisadores não deve ser vista como prova desse conceito; no entanto, achamos melhor relatar os dados para fins de registro.

Concordamos com a ideia de continuar a melhorar o desenho do capacete ELMO em várias frentes, incluindo a melhoria dos mecanismos antiasfixia, o acoplamento de filtros na entrada e saída de gases, a otimização do seu volume interno para reduzir a predisposição à reinalação de CO_2 , a monitorização de variáveis respiratórias, como FR, V_T e F_{IO_2} , bem como do nível de pressão, da umidade e da temperatura dentro do capacete, e outros.

Dada a inovação das características do estudo com esse tipo de dispositivo, nosso grupo considerou que o tempo total de terapia seria o máximo tolerado pelo paciente, e, em acordo com a equipe médica, o alternamos com a única oxigenoterapia então disponível (máscara com reservatório), pois não havia disponibilidade de cânula nasal de alto fluxo. O grau de conforto observado foi grande, e o uso em larga escala após o estudo de viabilidade revelou casos de uso contínuo do ELMOcap por períodos de até 12-24 h (dados não publicados), o que está de acordo com outros relatos na literatura.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. 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>.
3. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):200068. <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2020>

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.



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)



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.



Baixar na
App Store



DISPONÍVEL NO
Google Play

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