



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 48, Número 3
maio | junho
2022

Volume 48, Número 3
maio | junho
2022

DESTAQUE

**Hospitalizações por
embolia pulmonar no
Brasil**

**Distúrbios do sono
pós-COVID-19**

**Achados de biópsia
transbrônquica na
COVID-19 prolongada**

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 hipercorticismo e supressão adrenal, retardando o crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez e lactação: A experiência com corticosteroides orais desde a sua introdução demonstra que, pelo fato de haver um aumento natural na produção de corticosteroides durante a gestação, a maioria das mulheres precisará de uma dose exógena de corticosteroide menor. Muitas não precisarão de tratamento com corticosteroides durante a gestação. Categoria C de Risco na Gravidez – não existem estudos clínicos bem controlados em gestantes. Tal como acontece com outros corticosteroides, a ciclesonida deve ser administrada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para a mãe, o feto ou o bebê. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se a ciclesonida é excretada no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides são excretados no leite humano. Deve-se tomar cuidado se Omnaris® for administrado a lactantes. Omnaris® só deve ser administrado quando o benefício para a mãe que estiver amamentando for considerado maior que o risco potencial para a mãe e/ou criança. Efeitos não-teratogênicos: Pode ocorrer hipoadrenalismo em bebês nascidos de mães que tenham recebido corticosteroides durante a gestação. Pacientes pediátricos: Estudos clínicos controlados demonstraram que os corticosteroides intranasais podem causar redução na velocidade de crescimento de pacientes pediátricos. Os potenciais efeitos sobre o crescimento do tratamento prolongado devem ser ponderados com os benefícios clínicos obtidos e a disponibilidade de tratamentos seguros e efetivos alternativos aos corticosteroides. Pacientes idosos: Os estudos clínicos de Omnaris® não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, normalmente começando na extremidade inferior da faixa de dosagem, considerando a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou aplicação de outras terapias. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de ciclesonida inalada por via oral e de cetoticonazol oral, um potente inibidor do citocromo P450 3A4, aumentou a exposição (AUC) da des-ciclesonida em aproximadamente 3,6 vezes no equilíbrio dinâmico (steady state), enquanto os níveis de ciclesonida permaneceram inalterados. Portanto, cetoticonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaris® com a alimentação. POSOLOGIA: Para crianças acima de seis anos de idade e adultos recomendam-se duas doses (jatos) em cada narina uma vez ao dia (50 mcg por jato; total 200 mcg por dia). Não se devem aplicar mais de duas doses (jatos) em cada narina diariamente. Omnaris® deve ser administrado exclusivamente pela via intranasal. A dose máxima diária recomendada é de 200 mcg por dia. A duração do tratamento dependerá da resposta ao uso da medicação e deve ser estabelecida pelo médico. REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas mais comuns que podem ocorrer durante o uso prolongado de Omnaris® são dor de cabeça, sangramento no nariz e infecções das vias aéreas superiores. Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Respiratórias – sangramento do nariz (8,4%), irritação da mucosa do nariz (4,3%); Sistema nervoso – dor de cabeça (1,6%). Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Gastrointestinais – boca seca (0,2%), dispepsia (0,2%); Intecções – 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. 3, maio/junho 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 respiratóriasLeonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Grande do Sul, Porto Alegre, RS | **Área:** PneumopatiaEdson 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 respiratórias

Suzana 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 respiratórias

Pedro 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 ocupacionais

Zafeiris 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 Clinicas, 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. 3, maio/junho 2022

EDITORIAL

Celebrando o Dia Mundial da Asma no Brasil: lições aprendidas com a pandemia. Podemos fazer melhor?

Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Regina Maria de Carvalho-Pinto, Emilio Pizzichini

Fenotipagem da asma grave: a definição de diferentes fenótipos importa?

Marcia Margaret Menezes Pizzichini, José Eduardo Delfini Cançado

O que permanece no tecido pulmonar após a COVID-19 aguda?

Amaro Nunes Duarte-Neto, Marisa Dolhnikoff

O impacto da COVID-19 no sono e no ritmo circadiano

Ozeas Lins-Filho, Rodrigo P Pedrosa

Desafios assistenciais aos pacientes com tromboembolismo pulmonar no Brasil

Veronica Moreira Amado, Alfredo Nicodemos Cruz Santana

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Alargamento mediastinal

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Cálculo dos limites estatísticos de normalidade e dos escores Z para testes de função pulmonar

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

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Construindo equipes de pesquisa clínica e translacional

Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil: o estudo BRAEOS

Rodrigo Athanazio, Rafael Stelmach, Martti Antila, Adelmir Souza-Machado, L. Karla Arruda, Alcindo Cerci Neto, Faradiba Sarquis Serpa, Daniela Cavalet Blanco, Marina Lima, Pedro Bianchi Júnior, Márcio Penha, Marcelo Fouad Rabahi

BRONQUIECTASIAS E FIBROSE CÍSTICA

Espirometria de rotina em pacientes com fibrose cística: impacto no diagnóstico de exacerbação pulmonar e no declínio do VEF₁

Carolina Silva Barboza de Aquino, Joaquim Carlos Rodrigues, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho

CIRCULAÇÃO PULMONAR

Hospitalizações por embolia pulmonar no Brasil (2008-2019): um estudo ecológico e de séries temporais

Jéssica Alves Gomes, José Elias Bezerra Barros, André Luis Oliveira do Nascimento, Carlos Alberto de Oliveira Rocha, João Paulo Oliveira de Almeida, Gibson Barros de Almeida Santana, Divanise Suruagy Correia, Márcio Bezerra Santos, Rodrigo Feliciano do Carmo, Carlos Dornels Freire de Souza

COVID-19

Saúde do sono e o padrão circadiano de atividade e repouso quatro meses depois da COVID-19

Mario Henríquez-Beltrán, Gonzalo Labarca, Igor Cigarroa, Daniel Enos, Jaime Lastra, Estefania Nova-Lamperti, Adriano Targa, Ferran Barbe



Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 3, maio/junho 2022

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Qualidade do sono em pacientes com DPOC: correlação com gravidade da doença e estado de saúde

Danielle Cristina Silva Clímaco, Thais C Lustosa, Marcus Vinícius de França Pereira Silva, Ozeas L Lins-Filho, Valesca Kehrle Rodrigues, Luiz de Albuquerque P de Oliveira-Neto, Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Fernando José Pinho Queiroga Jr, Marília Montenegro Cabral, Rodrigo P Pedrosa

NEOPLASIAS DE PULMÃO

Impacto da invasão microvascular na sobrevida global em 5 anos do câncer de pulmão não pequenas células ressecado

Andreia Salarini Monteiro, Sérgio Ricardo de Carvalho Araújo, Luiz Henrique Araujo, Mirian Carvalho de Souza

COMUNICAÇÃO BREVE

Achados clínicos, radiológicos e de biópsia transbrônquica em pacientes com COVID-19 prolongada: série de casos

Bruno Guedes Baldi, Alexandre Todorovic Fabro, Andreia Craveiro Franco, Marília Helena C Machado, Robson Aparecido Prudente, Estefânia Thomé Franco, Sergio Ribeiro Marrone, Simone Alves do Vale, Talita Jacon Cezare, Marcelo Padovani de Toledo Moraes, Eloara Vieira Machado Ferreira, André Luis Pereira Albuquerque, Marcio Valente Yamada Sawamura, Suzana Erico Tanni

META-ANÁLISE

Radioterapia estereotáxica corporal vs. cirurgia para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial: meta-análise atualizada envolvendo 29.511 pacientes incluídos em estudos comparativos

Gustavo Arruda Viani, André Guimarães Gouveia, Michael Yan, Fernando Konjo Matsuura, Fabio Ynoe Moraes

ARTIGO DE REVISÃO

Treinamento com simuladores de broncoscopia no mundo pós-pandemia

Lais Meirelles Nicolliello Vieira, Paulo Augusto Moreira Camargos, Cássio da Cunha Ibiapina

CARTA AO EDITOR

Como estamos no Brasil com o tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina?

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano, Paulo Henrique Feitosa

Teste de sentar e levantar de um minuto como alternativa para avaliar a capacidade funcional em pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Monica C. Pereira, Layse N.G. Lima, Marcos M. Moreira, Felipe A.R. Mendes

Tuberculose: uma doença mortal e negligenciada na era da COVID-19

Ethel L Maciel, Jonathan E. Golub, Jose Roberto Lapa e Silva, Richard E. Chaisson

A importância de fazer a pergunta correta

Eduarda Seixas, Sônia Guerra, Marta Pinto, Raquel Duarte

Aplicação presencial e online do *Bronchiectasis Health Questionnaire*: são intercambiáveis?

Adriano Luppó, Samia Z. Rached, Rodrigo A. Athanazio, Rafael Stelmach, Simone Dal Corso

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Estenose da veia pulmonar após ablação por radiofrequência

Antônio Carlos Portugal Gomes, Augusto Kreling Medeiros, Edson Marchiori

ERRATA



Celebrando o Dia Mundial da Asma no Brasil: lições aprendidas com a pandemia. Podemos fazer melhor?

Marcia Margaret Menezes Pizzichini¹, Regina Maria de Carvalho-Pinto²,
Emilio Pizzichini¹

Para celebrar o Dia Mundial da Asma neste ano (03 de maio), a *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁽¹⁾ escolheu como tema “fechando lacunas nos cuidados da asma”. Das 10 lacunas elencadas destacamos o acesso igualitário ao diagnóstico e tratamento da asma.⁽¹⁾ O desafio no Brasil é desenvolver iniciativas que permitam acesso fácil e igualitário ao tratamento da asma, levando em conta as imensas diferenças socioeconômicas, nos sistemas de saúde locais, em um país com dimensões continentais.

Desde a última publicação do JBP sobre o Dia Mundial da Asma (2019) passaram-se três anos. Naquele editorial,⁽²⁾ os autores descreveram o cenário da asma no Brasil questionando se os avanços no manejo da asma, conseguidos à época, permitiriam afirmar se o “copo” da asma estava meio cheio ou meio vazio. A conclusão foi de que havia razões para ambos os pontos de vista, mas que era necessário se esforçar e trabalhar para encher o copo.

No ano seguinte, a declaração de pandemia da COVID-19 pela OMS (11/03/2020), uma doença global, altamente transmissível e potencialmente letal, desencadeou mudanças globais extraordinárias no estilo de vida, na economia e nas crenças sobre saúde e seus cuidados. Neste editorial, discutimos a influência da COVID-19 nos cuidados da asma, a melhora no cenário da asma no Brasil, mesmo em tempos de COVID-19, e as perspectivas para aprimorar o manejo da asma.

Estudos iniciais descreveram que comorbidades respiratórias, incluindo a asma, eram preditores de desfechos mais graves e de mortalidade da COVID-19. A grande divulgação dessas informações aumentou a conscientização da população e da classe médica de que a asma é uma doença respiratória crônica, cujo tratamento correto é essencial. Nesse sentido, sociedades nacionais, tais como a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, sociedades internacionais e GINA mudaram rapidamente suas prioridades e emitiram notas educativas enfatizando três pontos principais: (1) aderir ao tratamento controlador associado a um plano de ação para o automanejo na piora dos sintomas; (2) abolir o uso de nebulizadores por seu potencial de disseminar a COVID-19; e (3) usar máscaras, higienizar as mãos e realizar o distanciamento social como medidas preventivas da doença.

Estudos subsequentes não comprovaram que a asma fosse fator de risco para COVID-19,^(3,4) em paradoxo com as demais viroses respiratórias às quais os asmáticos são reconhecidamente susceptíveis. Exacerbações da

asma causadas por infecções virais são eventos comuns, resultando em aumento sazonal de atendimentos de emergência e de internações.⁽⁵⁾ Entretanto, a relação entre COVID-19 e asma ainda gera debate.

O que os artigos mais recentes têm mostrado? Adultos e crianças com asma bem controlada não têm risco aumentado de hospitalização ou morte por COVID-19.⁽⁶⁾ Ainda não está claro se a asma é fator de proteção para a COVID-19 e/ou fator de proteção independente para a mortalidade de pacientes com COVID-19.^(4,6) Possíveis explicações para esses achados incluem o *lockdown* e/ou o melhor manejo da asma.

Nesse contexto, destacamos dois estudos recentes de base populacional no Reino Unido. Em uma coorte de 100.165 asmáticos com pelo menos uma exacerbação nos últimos cinco anos, Shah et al.⁽⁷⁾ mostraram redução substancial nas taxas de exacerbações graves registradas na atenção primária. Entretanto, não houve redução significativa nas exacerbações com atendimento hospitalar e/ou internação ou no número de mortes relacionadas à asma. Adicionalmente, Davies et al.⁽⁸⁾ relataram diminuição de 36% nas admissões de emergência por asma após o *lockdown*. Mais importante ainda, na semana anterior ao *lockdown*, comparada à média dos cinco anos prévios, ocorreu um aumento de 127% na prescrição de corticoides inalatórios e orais para asmáticos. Após o *lockdown* houve a maior redução nas exacerbações graves de asma já registrada no Reino Unido, o que pode ser resultado, em parte, da melhora no manejo adequado da asma. Reduções semelhantes na taxa de internações por asma foram observadas no Brasil durante o primeiro pico da COVID-19.⁽⁹⁾

Mesmo em tempos de pandemia, é inegável que houve grandes avanços no cenário da asma no Brasil, graças ao trabalho de pneumologistas e pneumopediatras da SBPT e de sua Comissão de Asma. Nesse sentido, em 2020, foram publicadas as Recomendações no Manejo da Asma da SBPT,⁽¹⁰⁾ que atualizaram o tratamento da asma, adaptando diretrizes internacionais à realidade brasileira. O documento enfatiza a necessidade de uma abordagem personalizada, incluindo tratamento farmacológico, educação do paciente, plano de ação por escrito, treinamento para uso do dispositivo inalatório e revisão da técnica inalatória a cada consulta. Em 2021, foram publicadas as Recomendações no Manejo da Asma Grave da SBPT,⁽¹¹⁾ destacando que asma grave é incomum e que necessita diagnóstico correto, fenotipagem baseada em biomarcadores de fácil acesso e tratamento

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

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

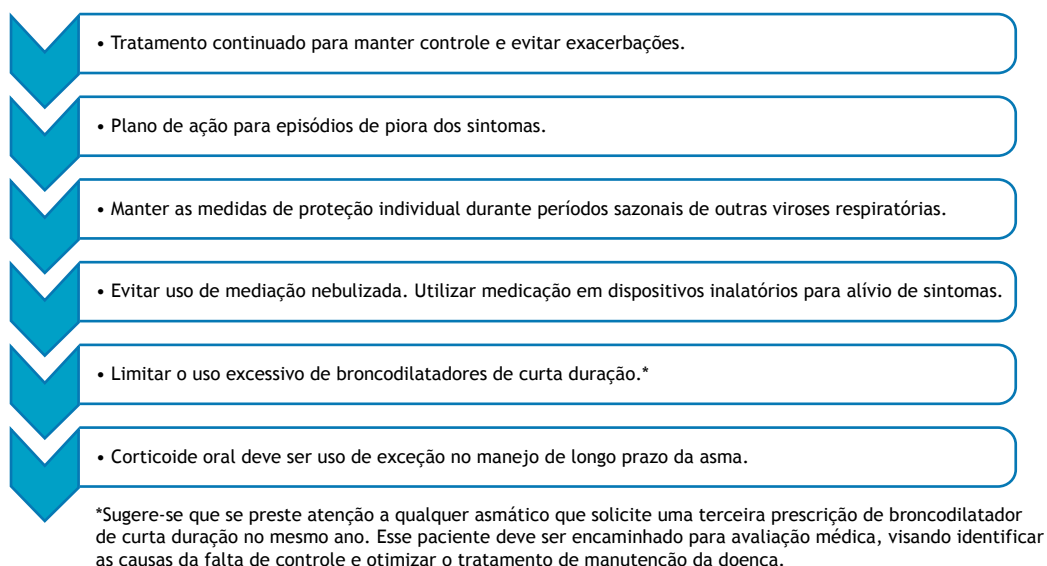


Figura 1. Lições da pandemia de COVID-19 podem nortear o caminho a ser seguido.

farmacológico e não farmacológico personalizados, além dos critérios para a avaliação da resposta aos imunobiológicos.

Outro avanço importante na área da asma foi a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Esse novo documento, publicado em 2021, atualiza as estratégias das etapas de tratamento da asma, bem como incorpora, no Sistema Único de Saúde (SUS), dois imunobiológicos (omalizumabe e mepolizumabe) para o tratamento da asma grave. Na esteira desses avanços também foram incorporados omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe pela Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS). A incorporação de imunobiológicos no SUS e ANS facilitou o acesso desses medicamentos aos asmáticos graves, mas não garantiu a equidade de tratamento.

Reconhecemos que algumas lacunas não foram supridas nas consultas públicas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, uma vez que não houve sucesso na incorporação de outros medicamentos controladores. Por exemplo, corticoide inalatório associado a broncodilatador β_2 -agonista de longa duração por inalador dosimetrado é uma opção de tratamento para algumas faixas etárias pediátricas e para

adultos com asma leve a moderada. Essa associação em conjunto com broncodilatador antagonista muscarínico de longa duração (brometo de tiotrópio) é uma opção para anteceder o uso de imunobiológicos, pelo menos para uma parcela de asmáticos graves, aumentando o acesso ao tratamento e/ou reduzindo os custos.

Sumarizando, reconhecemos que a asma continua sendo um problema de saúde pública em nosso país, mas sem dúvida obtivemos avanços significativos. Embora a morte por asma seja inaceitável, sua frequência vem gradativamente diminuindo no Brasil.⁽¹²⁾ Em contraste, a morbidade da asma ainda é preocupante, sinalizando a necessidade de direcionar nossos esforços para outros desfechos, como o controle adequado da asma, qualidade de vida dos pacientes e acessibilidade aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. A nosso ver, é necessário aprimorar as possibilidades terapêuticas com intervenções personalizadas, objetivando recompor lacunas para que o asmático alcance qualidade de vida similar a de um não asmático. Nesse sentido, lições da pandemia podem nortear o caminho a ser seguido (Figura 1). Se continuarmos nessa caminhada, podemos pressupor que os resultados em médio prazo poderão reverter em satisfação aos pacientes e prestadores de serviço.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2022 [cited 2022 May 1]. World Asthma Day 2022. Available from: <https://ginasthma.org/world-asthma-day-2022/>
2. Pizzichini MMM, Cruz ÁA. Celebrating World Asthma Day in Brazil: is the glass half full or half empty?. J Bras Pneumol. 2019;45(3):e20190130. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190130>
3. Dolby T, Nafilyan V, Morgan A, Kallis C, Sheikh A, Quint JK. Relationship between asthma and severe COVID-19: a national cohort study. Thorax. 2022;thoraxjnl-2021-218629. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218629>
4. Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The Association of Asthma With COVID-19 Mortality: An Updated Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimates. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(11):3944-3968.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.016>
5. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins CR. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2022;59(3):2101209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2021>
6. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and

- exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993;307(6910):982-986. <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6910.982>
7. Shah SA, Quint JK, Nwaru BI, Sheikh A. Impact of COVID-19 national lockdown on asthma exacerbations: interrupted time-series analysis of English primary care data. *Thorax*. 2021;76(9):860-866. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216512>
 8. Davies GA, Alsallakh MA, Sivakumaran S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *Thorax*. 2021;76(9):867-873. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216380>
 9. Franco PA, Jezler S, Cruz AA. Is asthma a risk factor for coronavirus disease-2019 worse outcomes? The answer is no, but *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(3):223-228. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000734>
 10. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>
 11. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210273.
 12. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):24-31. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000253>



Fenotipagem da asma grave: a definição de diferentes fenótipos importa?

Marcia Margaret Menezes Pizzichini¹, José Eduardo Delfini Cançado²

A fenotipagem da asma grave é um componente-chave do manejo da asma, não apenas por sua complexidade biopatológica e heterogeneidade clínica, mas também pelos altos custos do tratamento com imunobiológicos. Embora a asma grave seja incomum, com prevalência estimada entre < 1%⁽¹⁾ e 3,7%⁽²⁾ entre todos os pacientes com asma, ela é responsável por grande parte da carga da doença. No Brasil, tem se demonstrado que a asma grave é responsável por custos muito elevados para as famílias e para o Sistema Único de Saúde.⁽³⁾

As recém-publicadas Recomendações para o Manejo da Asma Grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia 2021⁽⁴⁾ adotaram a definição de asma grave das diretrizes internacionais da *European Respiratory Society/American Thoracic Society* de 2014.⁽⁵⁾ Asma grave é definida como aquela confirmada por um método objetivo, com boa adesão do paciente ao tratamento e que, apesar da eliminação ou minimização dos fatores associados ao não controle da doença, requer altas doses de corticoide inalatório (propionato de fluticasona $\geq$ 1.000 μ g ou equivalente) associado a um segundo medicamento controlador (um β_2 -agonista de longa duração e/ou um antagonista muscarínico de longa duração e/ou um antileucotrieno) ou uso de corticoide oral $\geq$ 50% dos dias no ano anterior para tentar manter o controle da doença. A *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁽⁶⁾ define asma grave de forma semelhante, exceto quanto à dose de corticoide inalatório (propionato de fluticasona > 500 μ g ou equivalente). A adoção de uma das definições é relevante porque a definição da GINA inclui pacientes considerados por outros como asmáticos moderados.

Nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Athanazio et al.⁽⁷⁾ relatam os resultados de um grande (n = 385) estudo transversal multicêntrico (denominado estudo BRAEOS) sobre fenotipagem da asma grave. Os autores utilizaram dados prospectivos (amostra de sangue e questionários de controle da asma e de qualidade de vida) e retrospectivos. O desfecho primário foi a prevalência de fenótipos eosinofílico e alérgico. Os critérios de inclusão foram ter asma grave conforme definido pela GINA há pelo menos um ano. Os pacientes foram excluídos se fossem fumantes/ex-fumantes ($\geq$ 10 anos-maço), tivessem apresentado exacerbação moderada/grave da asma ou qualquer alteração no tratamento nas últimas quatro semanas. Outros critérios de exclusão foram tratamento com imunobiológicos nos últimos três meses (exceto omalizumabe) e presença de outras doenças pulmonares. O fenótipo eosinofílico foi definido pela presença de eosinófilos sanguíneos $\geq$ 300 células/mm³. O fenótipo alérgico foi definido como

uma combinação de IgE sérica > 100 UI/mL e história de alergia (documentada clinicamente por história de alergia respiratória ou atopia (IgE específica positiva ou teste cutâneo por punção para aeroalérgenos). A asma de início tardio foi definida como o início dos sintomas de asma em pacientes $\geq$ 12 anos de idade. A prevalência pontual de asma eosinofílica (desfecho primário) foi de 40,0%. Além disso, 73,2% dos indivíduos apresentavam atopia (história de alergia confirmada por IgE específica ou teste cutâneo).

Parabenizamos os autores do estudo BRAEOS⁽⁷⁾ por produzir dados relevantes e fornecer insights sobre asma grave no Brasil. Porém, esse grande estudo nos forneceu respostas definitivas sobre a prevalência de asma eosinofílica grave? Uma questão que surge primeiramente é a definição de asma grave utilizada no estudo. Pode-se argumentar que um ponto de corte > 500 μ g/dia de propionato de fluticasona pode ter permitido a inclusão de pacientes com asma menos grave na população do estudo e, portanto, ter influência nos dados. No entanto, os resultados do estudo de Athanazio et al.⁽⁷⁾ mostraram que a maioria dos indivíduos estava em uso de doses mais altas de corticoide inalatório, o que é tranquilizador.

E a respeito da definição do fenótipo eosinofílico? É indiscutível que a contagem de células no escarro induzido é o método padrão ouro para o fenótipo da asma eosinofílica. No entanto, por ser percebido como um método de difícil execução, o escarro induzido é disponibilizado apenas em alguns centros de pesquisa em asma. Atualmente, os fenótipos de asma grave baseiam-se na facilidade de biomarcadores acessíveis visando a introdução do tratamento imunobiológico. A esse respeito, a contagem de eosinófilos no sangue periférico é uma vantagem. O ponto de corte para o fenótipo eosinofílico, entretanto, varia de acordo com o imunobiológico em estudo. No estudo BRAEOS,⁽⁷⁾ os autores escolheram o ponto de corte > 300 eosinófilos/mm³ para definir asma eosinofílica, o que ocorreu em 40% dos indivíduos. Contudo, a proporção de asmáticos com fenótipo eosinofílico aumento para 70% quando o ponto de corte > 150 eosinófilos/mm³ foi testado. Esses resultados ilustram a falta de concordância sobre o que é o fenótipo eosinofílico quando medido pela contagem de células do sangue periférico.

Dito isso, o estudo BRAEOS⁽⁷⁾ poderia subestimar a prevalência de asma eosinofílica em nosso país por outros motivos? Possivelmente. Sabe-se que a contagem de eosinófilos no sangue periférico sofre influência de vários fatores, incluindo a dose de corticoides inalatórios e orais, variação diurna, infecções respiratórias ou sistêmicas

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

2 Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

recentes, etc. Portanto, um único hemograma não exclui eosinofilia sanguínea. Assim, as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽⁴⁾ e da GINA⁽⁶⁾ sugerem que a exclusão do fenótipo eosinofílico requer até três contagens de eosinófilos no sangue em diferentes ocasiões. Se necessário, o tratamento com corticoides deve ser cuidadosamente reduzido para permitir que os eosinófilos no sangue ressurgam. Embora o estudo BRAEOS⁽⁷⁾ tenha excluído pacientes com história recente de infecção respiratória, o estudo utilizou uma única contagem de eosinófilos sanguíneos. Isso também pode explicar a baixa prevalência do fenótipo eosinofílico relatada.

Outro achado importante do estudo BRAEOS⁽⁷⁾ alinhado com o conhecimento atual foi que a maioria dos participantes apresentava atopia. Em contraste, apenas 31,9% daqueles com histórico de alergia apresentavam eosinofilia sanguínea. Esse paradoxo é bastante inquietante e não é apoiado pelo conhecimento atual da fisiopatologia da asma alérgica, uma doença T2 alta, mediada por IgE, IL-4, IL-5, eosinófilos, basófilos e mastócitos.⁽⁸⁾ Assim, a plausibilidade biológica sugere que a asma alérgica é uma doença eosinofílica, o que nos faz questionar novamente a baixa prevalência do fenótipo eosinofílico relatada no estudo BRAEOS.⁽⁷⁾

Por fim, no estudo BRAEOS,⁽⁷⁾ quase metade dos indivíduos apresentou asma de início tardio, definida como o início dos sintomas de asma em indivíduos ≥ 12 anos de idade. Embora o ponto de corte para definir asma de início tardio esteja longe de ser

estabelecido, variando de 12 a 65 anos em diferentes estudos,⁽⁹⁾ argumentamos que indivíduos com 12 anos são crianças. Talvez a melhor maneira de lidar com essa questão seja adotar uma classificação mais racional de asma de início tardio com os pontos de corte propostos em um recente estudo de corte de múltiplos bancos de dados.⁽¹⁰⁾ Naquele estudo, Baan et al.⁽¹⁰⁾ basearam a caracterização da idade de início da asma como o primeiro diagnóstico de asma registrado pelo médico assistente, classificando os participantes como tendo asma de início na infância (diagnóstico de asma antes dos 18 anos), asma de início na idade adulta (diagnóstico de asma entre 18 e 40 anos de idade) ou asma de início tardio (diagnóstico de asma ≥ 40 anos de idade).

Em conclusão, independentemente dos pontos aqui levantados, o estudo BRAEOS⁽⁷⁾ é o primeiro a avaliar o fenótipo de um grande grupo de indivíduos com asma grave no Brasil. O estudo mostra os desafios da fenotipagem da asma grave frente às atuais definições desse subgrupo complexo, incomum e heterogêneo da asma. Estudos semelhantes em grande escala, com informações detalhadas sobre fenótipos com repetidas medidas de eosinófilos no sangue, são necessários para construir evidências adicionais do panorama da asma grave no Brasil. Como os autores alertam, entender o perfil inflamatório de nossos pacientes com asma grave é essencial para o tratamento-alvo específico e o desenvolvimento de estratégias de políticas de saúde pública nacionais.

REFERÊNCIAS

1. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
2. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73(2):116-124. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210531>
3. Stibulov R, Lopes da Silva N, Maia SC, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil-systematic review. *J Asthma*. 2016;53(10):1063-1070. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1171338>
4. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
6. Global Initiative for Asthma [homepage on the internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma; c2021 [cited 2021 Jun 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update). [Adobe Acrobat document 217p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
7. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *J Bras Pneumol*. 2022;48(3):e20210367.
8. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet*. 2020;395(10221):371-383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33005-3)
9. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, Demoly P, Menzies-Gow A, Moreira-Jorge A, et al. Revisiting Late-Onset Asthma: Clinical Characteristics and Association with Allergy. *J Asthma Allergy*. 2020;13:743-752. <https://doi.org/10.2147/JAA.S282205>
10. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K, et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;S2213-2198(22)00330-0. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>



O que permanece no tecido pulmonar após a COVID-19 aguda?

Amaro Nunes Duarte-Neto¹, Marisa Dolhnikoff¹

O que resta após a devastação da fase crítica da pandemia de COVID-19, vivida em 2020-2021? Após dois anos de pandemia, os sistemas de saúde em todo o mundo estão enfrentando problemas que vão além daqueles enfrentados no início da pandemia, como diagnóstico, definição de caso, tratamento adequado e controle da disseminação do SARS-CoV-2. Algumas das principais questões neste momento são quais pacientes não se recuperarão totalmente da fase aguda da doença e quais mecanismos estão envolvidos nos diferentes desfechos. Sabemos agora que pacientes com COVID-19 com diversos perfis clínicos podem desenvolver a COVID longa, uma condição clínica com sintomas sistêmicos persistentes que podem durar meses ou até anos após a doença aguda.⁽¹⁾ Dado o grande número de casos de COVID-19 em todo o mundo, sequelas de longo prazo podem levar a um grande contingente de indivíduos com disfunções que necessitarão de acompanhamento por especialistas de diferentes áreas.

Embora a COVID longa ainda careça de padronização em termos de definição e nomenclatura,^(2,3) está claro que ela pode acometer diversos órgãos e sistemas; em virtude da alta prevalência e gravidade do acometimento pulmonar na fase aguda da COVID-19, o acometimento pulmonar crônico na COVID longa é uma das principais preocupações. Estudos clínicos e radiológicos mostram que a persistência de sintomas pulmonares, alterações na função pulmonar e sinais tomográficos de alterações pulmonares meses após a doença podem afetar entre 24% e 50% (ou até mais) dos pacientes internados por COVID-19.^(4,5) Estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram o risco de desenvolver fibrose pulmonar após o início da doença.^(5,6) Pacientes idosos com comorbidades (especialmente hipertensão arterial sistêmica, obesidade e diabetes mellitus), doença pulmonar prévia, febre na fase aguda da doença, tempo prolongado para *clearance* viral, internação prolongada, ventilação mecânica prolongada e acometimento pulmonar extenso na TCAR na fase aguda apresentam maior risco de desenvolver fibrose pulmonar e comprometimento funcional após a COVID-19.^(5,6)

Alterações histopatológicas em pacientes com COVID-19 com doença pulmonar persistente foram relatadas em poucos estudos, a maioria deles descrevendo a patologia pulmonar em amostras de necropsia ou de explante pulmonar de pacientes com doença aguda grave e internação prolongada. As principais alterações pulmonares descritas em indivíduos com tempo de doença superior a 30 dias incluem fibrose intersticial difusa, alteração em favo de mel microscópica, bronquiolectasias, inflamação intersticial

e intra-alveolar linfocítica e macrofágica, neoangiogênese capilar intersticial, trombos recanalizados envolvendo pequenas artérias pulmonares e infarto pulmonar.⁽⁷⁻¹²⁾ O padrão fibrótico de dano alveolar difuso que caracteriza a doença grave é mais proeminente três semanas após o início da doença.^(8,12,13) A patogênese dessas alterações é provavelmente multifatorial, envolvendo lesões virais na fase aguda, infecções pulmonares secundárias e lesão associada à ventilação mecânica.⁽⁷⁾ O sequenciamento de RNA de célula única do tecido pulmonar de pacientes com COVID-19 em estágio avançado mostra semelhança com o tecido pulmonar de pacientes com fibrose pulmonar por outras condições, com aumento da expressão de genes envolvidos na produção de matriz extracelular.⁽¹⁴⁾

Entretanto, estudos de necropsia e de explantes não são capazes de prever quantas das alterações pulmonares provavelmente se resolverão ao longo do tempo em pacientes que sobrevivem à COVID-19 aguda com diversos níveis de gravidade. Até o momento, faltam estudos sobre a patologia pulmonar envolvendo sobreviventes da COVID-19. Nesse sentido, neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, o bem-vindo estudo de Baldi et al.⁽¹⁵⁾ analisou 6 pacientes pós-COVID-19 e descreveu o acompanhamento após a fase aguda por pelo menos quatro meses. Apenas 1 paciente foi ventilado mecanicamente durante a fase aguda. Embora todos os 6 pacientes tenham se recuperado ao final do acompanhamento, eles apresentavam sintomas respiratórios persistentes e alterações pulmonares intersticiais na TCAR por pelo menos quatro meses após a alta. As biópsias transbrônquicas mostraram alterações discretas, presentes em todos os pacientes, caracterizadas principalmente por remodelamento peribrônquico com deposição de matriz extracelular e espessamento focal dos septos alveolares. Não foram observadas alterações vasculares como trombose, vasculite e infartos. O estudo⁽¹⁵⁾ ganha importância como um dos primeiros estudos a avaliar biópsias transbrônquicas de pacientes com COVID-19 com um período de acompanhamento de vários meses. As limitações do estudo já foram apontadas pelos autores: o pequeno número de pacientes e a quantidade limitada de tecido para análise, já que a biópsia transbrônquica não avalia o tecido pulmonar periférico onde se localiza a maioria das alterações tomográficas.⁽¹⁵⁾ Ravaglia et al.⁽¹⁶⁾ descreveram recentemente as características morfológicas e imunomoleculares de criobiópsias pulmonares transbrônquicas realizadas em 10 pacientes com doença pulmonar persistente após pelo menos 30 dias da recuperação da pneumonia por COVID-19. Nenhum dos pacientes tinha sido ventilado mecanicamente, e todos apresentavam envolvimento pulmonar persistente

1. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

na TCAR e sintomas respiratórios e/ou sistêmicos persistentes. A avaliação histológica revelou três diferentes "cluster de casos" com características clínicas e radiológicas específicas. O cluster 1 ("fibrosante crônico") caracterizou-se pela progressão pós-infecção de pneumonias intersticiais pré-existentes; o cluster 2 ("lesão aguda/subaguda") caracterizou-se por diferentes tipos e graus de lesão pulmonar, desde pneumonia em organização e pneumonia intersticial inespecífica fibrosante até dano alveolar difuso; e o cluster 3 ("alterações vasculares") mostrou aumento vascular difuso, dilatação vascular e distorção de capilares e vênulas em meio ao parênquima normal. O estudo⁽¹⁶⁾ também foi limitado pelo pequeno tamanho amostral e pelo curto período de tempo. Konopka et al.⁽¹¹⁾ revisaram biópsias pulmonares cirúrgicas de 18 pacientes com evidência de doença pulmonar intersticial persistente entre 2 e 12 meses após a fase aguda da COVID-19. A pneumonia intersticial usual foi o padrão histológico mais comum nesses pacientes, possivelmente correspondendo a uma doença pulmonar fibrosante difusa presente anteriormente à infecção por SARS-CoV-2.

Espera-se que em breve surjam novos estudos morfológicos caracterizando a COVID longa. Mais

estudos são necessários para uma melhor compreensão da patologia e patogênese da doença pós-COVID. As criobiópsias podem reduzir as limitações do tamanho amostral, com a possibilidade de uma melhor análise dos principais compartimentos pulmonares (vias aéreas e tecido alveolar) sem aumentar os riscos do procedimento de biópsia transbrônquica. A avaliação de um maior número de casos com diferentes perfis do amplo espectro da doença na fase aguda (doença leve, moderada e grave) ou tardia (persistência do comprometimento clínico, funcional e tomográfico), combinada com características basais (idade, sexo, IMC e comorbidades), duração da doença, necessidade de ventilação mecânica e uso de corticoides, nos ajudarão a compreender os diferentes padrões de acometimento pulmonar crônico, os elementos inflamatórios e vias envolvidas e a prevalência e distribuição de alterações pulmonares irreversíveis em pacientes com COVID pulmonar longa. Esperamos que esses estudos morfológicos nos forneçam *insights* sobre os mecanismos patogênicos e forneçam conhecimentos que possam ter impacto no tratamento e prevenção de alterações pulmonares crônicas na COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
2. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (N Y)*. 2021;2(5):501-504. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.003>
3. Munblit D, O'Hara ME, Akrami A, Perego E, Olhio P, Needham DM. Long COVID: aiming for a consensus. *Lancet Respir Med*. 2022;S2213-2600(22)00135-7. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00135-7)
4. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
5. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res*. 2021;22(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6>
6. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
7. Aesif SW, Bribiesco AC, Yadav R, Nugent SL, Zubkus D, Tan CD, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(4):506-514. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa264>
8. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128-2138. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>
9. Flaifel A, Kwok B, Ko J, Chang S, Smith D, Zhou F, et al. Pulmonary Pathology of End-Stage COVID-19 Disease in Explant Lungs and Outcomes After Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(6):908-926. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab208>
10. Bharat A, Machuca TN, Querrey M, Kurihara C, Garza-Castillon R Jr, Kim S, et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):487-497. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00077-1)
11. Konopka KE, Perry W, Huang T, Farver CF, Myers JL. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine*. 2021;42:101209. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101209>
12. Flikveert AW, Grootenboers MJH, Yick DCY, du Mée AWF, van der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *J Crit Care*. 2020;59:149-155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.002>
13. Mauad T, Duarte-Neto AN, da Silva LFF, de Oliveira EP, de Brito JM, do Nascimento ECT, et al. Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19. *Respir Res*. 2021;22(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01628-9>
14. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(574):eabe4282. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe4282>
15. Baldi BG, Fabro AT, Franco AC, Machado MHC, Prudente RA, Franco ET, et al. Clinical, radiological, and transbronchial biopsy findings in patients with long COVID-19: a case series. *J Bras Pneumol*. 2022;48(3):e20210438. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210438>
16. Ravaglia C, Doglioni C, Chilosi M, Picciocchi S, Dubini A, Rossi G, et al. Clinical, radiological, and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2022 Mar 17]. *Eur Respir J*. 2022;2102411. <https://doi.org/10.1183/13993003.02411-2021>



O impacto da COVID-19 no sono e no ritmo circadiano

Ozeas Lins-Filho¹, Rodrigo P Pedrosa¹

O padrão circadiano de atividade e repouso é o ritmo biológico de aproximadamente 24 h, que corresponde a variações cíclicas no comportamento, na fisiologia e no ciclo sono-vigília, resultantes de um sistema de controle temporal intrínseco. A estabilidade desse ritmo biológico reflete funções orgânicas e saúde ideais; entretanto, a dessincronização entre o sistema circadiano e as horas necessárias de sono pode causar distúrbios nesse sistema e, consequentemente, distúrbios do sono. Existem formas de avaliar o ciclo sono-vigília, incluindo o uso de medidas subjetivas e objetivas, como diários do sono e actigrafia. Além disso, a polissonografia noturna também é utilizada para avaliar objetivamente o sono e diversos parâmetros fisiológicos, sendo a melhor opção para a avaliação completa dos parâmetros do sono; apesar disso, a polissonografia é utilizada na suspeita de distúrbios do sono.⁽¹⁾ Assim, o uso da polissonografia apresenta limitações para a avaliação de indivíduos com comprometimento do ciclo sono-vigília.

Diante do cenário em que o mundo inteiro se encontra desde 2020, tem-se investigado a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e seus impactos negativos no sono e no ritmo circadiano. No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Henríquez-Beltrán et al.⁽²⁾ utilizaram a actigrafia e a polissonografia noturna domiciliar, respectivamente, como estratégia de mensuração para avaliar o ciclo circadiano e distúrbios do sono em pacientes que tiveram COVID-19 entre abril e julho de 2020. As avaliações ocorreram quatro meses após a fase aguda da COVID-19.

Já foi observado que, durante a fase aguda da infecção, independentemente dos sintomas ou da necessidade de hospitalização, a COVID-19 promove alterações prejudiciais do sono⁽³⁾ e que esse cenário persiste mesmo seis meses após a fase aguda, resultando em sequelas. Em geral, 63% dos pacientes apresentavam fadiga ou fraqueza muscular, e 23% tinham dificuldade para dormir.⁽⁴⁾

Investigações sobre a influência da COVID-19 e o padrão circadiano de atividade e repouso são escassas, embora o cenário pandêmico tenha sido relacionado ao comprometimento desse padrão e a níveis elevados de sintomas de depressão, ansiedade e estresse durante o período de *lockdown*. Henríquez-Beltrán et al.⁽²⁾ relataram que pacientes com COVID-19 moderadamente grave apresentaram maior prevalência de dificuldade de adormecer, de permanecer dormindo e de acordar cedo, enquanto pacientes com doença mais grave apresentaram dificuldade de permanecer dormindo e de acordar cedo.

Tais resultados são importantes para elucidar a associação entre a gravidade da COVID-19 e o ciclo sono-vigília, já que as variáveis supracitadas refletem

o comportamento do ciclo circadiano. Além disso, um estudo anterior observou que, três meses após a alta hospitalar, 60,5% dos pacientes apresentavam má qualidade do sono (determinada por um índice subjetivo e actigrafia) e duração do sono < 7 h.⁽⁵⁾ Ademais, a presença de distúrbios do sono, como apneia obstrutiva do sono (AOS), resulta em desfechos negativos nessa população.⁽⁶⁾ Henríquez-Beltrán et al.⁽²⁾ relataram que o risco de AOS foi maior nos grupos COVID-19 moderada e grave. De acordo com a polissonografia domiciliar, as prevalências de AOS nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave foram, respectivamente, de 27,8%, 64,7% e 80,0%. A relação entre AOS e pacientes com COVID-19 hospitalizados também já foi estudada,⁽⁷⁾ mostrando que a prevalência de AOS nesses pacientes foi de 15,3%. Essa divergência se deve principalmente à diferença no momento da avaliação da AOS e no número de pacientes avaliados: 60⁽²⁾ e 3.185.⁽⁷⁾

Henríquez-Beltrán et al.⁽²⁾ relataram que a qualidade do sono estava comprometida nos pacientes, independentemente da gravidade da doença. Da mesma forma, houve uma elevada prevalência de insônia nos três grupos de gravidade estudados. Além disso, a actigrafia mostrou que os grupos apresentavam duração do sono < 7 h, mas boa eficiência do sono.

Outro parâmetro do padrão circadiano de atividade e repouso — a fragmentação do ritmo de atividade e repouso, determinada pela variabilidade intradiária — mostrou-se comprometido em todos os grupos estudados, mas foi significativamente maior no grupo COVID-19 moderada.⁽²⁾ O distúrbio circadiano já foi associado ao aumento do risco de doenças como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, obesidade, insônia e câncer.⁽¹⁾ O resultado encontrado no estudo de Benítez et al.⁽⁵⁾ está de acordo com os achados supracitados⁽²⁾ e indica que a saúde mental deve ser levada em consideração como marcador associado à privação do sono após a COVID-19.

Embora Henríquez-Beltrán et al.⁽²⁾ tenham investigado poucos pacientes, existem sequelas da COVID-19 que afetam os parâmetros do sono e os padrões circadianos de atividade e repouso que persistem mesmo após um período prolongado após a fase aguda da doença, promovendo a fragmentação do ritmo circadiano de repouso e comprometendo os parâmetros associados ao sono e à saúde mental.

Em conclusão, a mensagem central do estudo⁽²⁾ é clara: alterações do sono, do padrão do ciclo circadiano e da saúde mental parecem ser comuns por pelo menos quatro meses após a fase aguda da COVID-19, especialmente em pacientes que desenvolveram doença mais grave. No entanto, esses resultados devem ser vistos com cautela.

1. Laboratório do Sono e Coração, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – PROCAPE – Universidade de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Frange C, Coelho FM, editors. Sleep Medicine and Physical Therapy: A Comprehensive Guide for Practitioners. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2022. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-85074-6>
2. Henriquez-Beltrán M, Labarca G, Cigarroa I, Enos D, Lastra J, Nova-Lamperti E, et al. Sleep health and the circadian rest-activity pattern four months after COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2022;48(3):e20210398. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210398>
3. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med*. 2022;91:253-261. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.021>
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
5. Benítez ID, Moncusi-Moix A, Vaca R, Gort-Paniello C, Minguez O, Santistevé S, et al. Sleep and Circadian Health of Critical COVID-19 Survivors 3 Months After Hospital Discharge. *Crit Care Med*. 2022;50(6):945-954. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005476>
6. Peker Y, Celik Y, Arbatli S, Isik SR, Balcan B, Karataş F, et al. Effect of High-Risk Obstructive Sleep Apnea on Clinical Outcomes in Adults with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Prospective, Observational Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(9):1548-1559. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1409OC>
7. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath*. 2021;25(2):1155-1157. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02203-0>



Desafios assistenciais aos pacientes com tromboembolismo pulmonar no Brasil

Veronica Moreira Amado¹, Alfredo Nicodemos Cruz Santana^{2,3}

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma doença com incidência anual elevada (entre 29 e 78 novos casos por 100.000 pessoas/ano),⁽¹⁾ sendo responsável pelo terceiro lugar dentre as causas de morte cardiovascular nas últimas três décadas.⁽²⁾ Diante desses dados é importante entender o impacto econômico dessa enfermidade, assim como os fatores envolvidos no seu prognóstico. Este número do Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) traz um artigo epidemiológico com dados relevantes acerca de números de hospitalizações, custos relacionados ao tratamento de TEP e mortalidade relacionada à doença nas diferentes regiões do Brasil.⁽³⁾

O risco de TEP aumenta com a idade, assim como ocorre com comorbidades frequentemente associadas ao envelhecimento, como as doenças cardiovasculares, pulmonares crônicas e oncológicas.^(4,5) Esse perfil de pacientes mais complexos contribui para internações mais prolongadas, com custos mais elevados e maiores riscos de morbidade e mortalidade relacionados aos eventos tromboembólicos.⁽⁴⁾ Diante da maior expectativa de vida da população nas últimas décadas, com elevação do índice de envelhecimento no Brasil de 268% de 1970 a 2010, principalmente nas regiões Sul e Sudeste,⁽⁶⁾ observou-se um aumento do número de internações hospitalares por TEP: a média de internações em 2008 e 2019, respectivamente, foi de 2,57/100.000 habitantes e 4,44/100.000 habitantes.⁽³⁾

Em países com diferenças regionais importantes, desigualdade social intensa e com grande parte da população em situação de pobreza e com dificuldades de acesso e atendimento em serviços de saúde, é possível supor que esses pacientes frequentemente sejam atendidos mais tardiamente e, consequentemente, em condições clínicas agravadas pela demora para o início das intervenções terapêuticas. Esses fatores, aliados a uma estrutura deficiente na assistência domiciliar pós-hospitalar, favorecem o prolongamento das internações hospitalares, aumentando os custos e possivelmente piorando o prognóstico dos pacientes.⁽⁷⁾ Por outro lado, nos últimos anos novas tecnologias foram desenvolvidas para o diagnóstico e tratamento do TEP, o que contribuiu para o aumento do custo das internações hospitalares desses pacientes no mundo em geral, assim como no Brasil.^(3,4) Apesar do aspecto potencialmente positivo no manejo desses pacientes, há um incremento no custo assistencial.^(3,4)

O tratamento anticoagulante inicial, mesmo nos casos de baixo risco de morbidade e mortalidade, foi realizado ao longo de décadas em nível hospitalar, por conta da necessidade da transição da anticoagulação com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular para os cumarínicos. Nos últimos anos, com o surgimento de medicações orais que dispensam essa transição, assim como a necessidade de controles periódicos de seu efeito, a redução do tempo de internação e mesmo a possibilidade de tratamento domiciliar inicial passaram a ser estudados como alternativa a hospitalizações prolongadas, sendo ainda necessária a comprovação mais robusta da segurança dessas estratégias.⁽⁸⁻¹⁰⁾ No entanto, essas novas alternativas terapêuticas ainda não foram incorporadas extensamente, a nível nacional, pelo Sistema Único de Saúde. Além disso, as dificuldades logísticas de acesso aos equipamentos de saúde dificultam a estratégia de alta hospitalar precoce para a população socioeconomicamente mais frágil.^(2,3)

No Brasil, o tempo de internação por TEP ainda é elevado e praticamente não se alterou nos últimos anos. Em 2008, o tempo médio de internação era de 9,1 dias, e, em 2019, de 8,7 dias. Por outro lado, observou-se uma tendência de redução na mortalidade hospitalar (21,21% em 2008 e 17,1% em 2019). No entanto, a redução da mortalidade ocorreu de forma relevante nas regiões Sul e Sudeste, mantendo-se em patamares estáveis e mais elevados na região Nordeste (25,1%), novamente chamando a atenção para o impacto das desigualdades socioeconômicas na atenção à saúde no Brasil.⁽³⁾

Estudos epidemiológicos, como o publicado neste número do JBP,⁽³⁾ permitem a melhor compreensão dos problemas relacionados à assistência aos pacientes com diferentes enfermidades, assim como auxiliam o planejamento de novas políticas públicas que proporcionem maior qualidade na prestação de serviços de saúde à população e de forma mais eficiente do ponto de vista econômico.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os autores contribuíram igualmente para a conceituação e análise formal do manuscrito, assim como para a escrita, revisão, edição e aprovação da versão final do mesmo.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-474. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
2. Martin KA, Molsberry R, Cuttica MJ, Desai KR, Schimmel DR, Khan SS. Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States. *Chest*. 2015;147(5):1455-1462.
3. Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Campus Darcy Ribeiro, Brasília (DF) Brasil.
4. Curso de Medicina e Enfermagem, Escola Superior de Ciências da Saúde, Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Brasília (DF) Brasil.
5. Núcleo Avançado de Tórax, Hospital Sírio-Libanês, Brasília (DF) Brasil.

- States, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(17):e016784. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016784>
3. Gomes JA, Barros JEB, Nascimento ALOD, Rocha CAO, Almeida JPO, Santana GBA, et al. Hospitalizations for pulmonary embolism in Brazil (2008-2019): an ecological and time series study. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210434.
 4. Pauley E, Orgel R, Rossi JS, Strassle PD. Age-Stratified National Trends in Pulmonary Embolism Admissions. *Chest.* 2019;156(4):733-742. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.021>
 5. Carneiro RM, van Bellen B, Santana PRP, Gomes ACP. Prevalência de tromboembolismo pulmonar incidental em pacientes oncológicos: análise retrospectiva em grande centro. *J Vasc Bras.* 2017;16(3):232-238. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.002117>
 6. Closs VE, Schwanke CHA. Aging index development in Brazil, regions, and federative units from 1970 to 2010. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2010;15(3):443-458. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232012000300006>
 7. Andrade MV, Noronha KVMS, Menezes RM, Souza MN, Reis CB, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: Um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Econ Apl.* 2013;17(4):623-645. <https://doi.org/10.1590/S1413-80502013000400005>
 8. Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-154. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>
 9. Yoo HH, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ, Broderick C. Outpatient versus inpatient treatment for acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD010019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010019.pub3>
 10. Kohn CG, Fermann GJ, Peacock WF, Wells PS, Baugh CW, Ashton V, et al. Association between rivaroxaban use and length of hospital stay, treatment costs and early outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review of real-world studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1697-1703. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1349659>



Alargamento mediastinal

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹

Homem, 68 anos, com história de disfagia progressiva há 1 ano, desconforto retroesternal e emagrecimento de 10 kg em 6 meses. A radiografia do tórax mostrou alargamento mediastinal à direita (Figura 1A).

A radiografia e a TC do tórax (Figura 1) mostraram que o alargamento mediastinal correspondia ao esôfago acentuadamente dilatado, com conteúdo líquido no interior, compatível com megaesôfago. O megaesôfago conceitualmente corresponde à dilatação do esôfago em consequência de várias causas, como acalasia, tumores, doenças do colágeno, entre outras.

Nos exames de imagem (radiografia e TC do tórax, esofagografia), o megaesôfago clássico aparece como um alargamento do mediastino, caracterizado por uma densidade de partes moles vertical, em geral com paredes finas e conteúdo heterogêneo, composto por restos alimentares. Frequentemente apresenta nível líquido e afilamento na sua porção distal (aspecto em bico de pássaro).

A acalasia é um distúrbio primário da motilidade esofágica caracterizado pela falta de peristaltismo esofágico e pelo relaxamento parcial ou ausente do esfíncter esofágico inferior, dificultando a passagem do bolo alimentar. A acalasia pode ser dividida em primária (idiopática), forma mais comum no mundo, ou secundária. A principal causa

secundária de acalasia no Brasil é a doença de Chagas (DC).⁽¹⁻³⁾

A DC, também chamada de tripanossomíase americana, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que tem alta prevalência e morbidade significativa na América Latina. Atualmente ainda um número extremamente elevado de pacientes sofre com essa doença, sendo a maioria composta por idosos. Nas áreas endêmicas de DC, é fundamental que se considere a possibilidade de doença esofageana causada por DC em pacientes com megaesôfago.⁽¹⁻³⁾ Nosso paciente tem diagnóstico confirmado de DC há cerca de 16 anos.

A DC pode se apresentar em duas formas: aguda ou crônica. A forma crônica da DC se desenvolve algumas décadas após a infecção inicial, causando danos irreversíveis ao coração, esôfago (megaesôfago) e cólon (megacólon). Os sintomas e as alterações morfológicas dos órgãos digestivos ocorrem em consequência do comprometimento de neurônios e gânglios nervosos. O sintoma mais frequente é a disfagia, seguida por regurgitação, sensação de plenitude ao comer ou beber, pirose e dor torácica. A disfagia tem evolução crônica, de vários anos, e é progressiva. Pacientes com megacólon chagásico apresentam constipação grave e prolongada por anos ou décadas. O diagnóstico final da DC na fase crônica é baseado em testes sorológicos. A cirurgia é atualmente a melhor forma de tratamento.⁽¹⁻³⁾

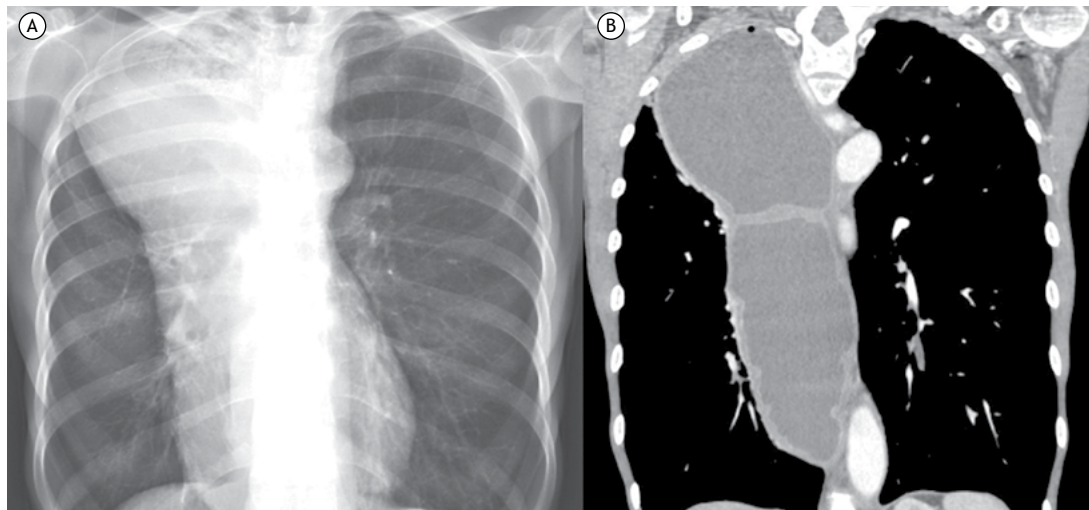


Figura 1. Em A, radiografia do tórax em incidência posteroanterior mostrando alargamento do mediastino à direita. Em B, TC de tórax com reconstrução coronal evidenciando grande dilatação do esôfago, com conteúdo intraluminal hipodenso, correspondendo a restos alimentares. Notar também afilamento na sua porção distal.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E. Chagas disease: a tropical infection of interest to the radiologist. Radiol Bras. 2016;49(6):V-VI. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.49.6e1>
2. Abud TG, Abud LG, Vilar VS, Szejnfeld D, Reibschied S. Radiological findings in megaesophagus secondary to Chagas disease: chest X-ray and esophagogram. Radiol Bras. 2016;49(6):358-362. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0141>
3. Schlottmann F, Patti MG. Esophageal achalasia: current diagnosis and treatment. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(7):711-721. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1481748>

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.



Cálculo dos limites estatísticos de normalidade e dos escores Z para testes de função pulmonar

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

CONTEXTO

A interpretação de testes de função pulmonar (TFP) requer comparação com a faixa de valores esperados a fim de discriminar os efeitos da doença da variabilidade normal observada em indivíduos saudáveis.⁽¹⁾ Os sistemas modernos de TFP fornecem várias diferentes equações de referência com computação automatizada de valores previstos e de limites de normalidade. O pneumologista responsável pelo laboratório de TFP deve entender como essas variáveis são calculadas a fim de minimizar o risco de diagnósticos excessivos ou de subdiagnóstico.

VISÃO GERAL

Dada a extrema variabilidade da função pulmonar de acordo com o sexo, a idade e as dimensões corporais (particularmente a altura), alguns conceitos estatísticos básicos são aplicados para diferenciar "normalidade" de "anormalidade". Uma estratégia pragmática pressupõe que a) as variáveis de função pulmonar medidas em uma população de interesse estejam igualmente distribuídas em torno da média e b) haja mais valores mais próximos

da média do que mais distantes. Assim, surge uma curva em forma de sino (gaussiana) quando traçamos a distribuição dos valores (Figura 1). Em uma distribuição gaussiana, um determinado percentil representa o valor abaixo do qual se encontra uma certa porcentagem das pontuações.

Nesse contexto, se uma variável tem significado clínico apenas quando anormalmente baixa (por exemplo, o VEF₁), o limite inferior de normalidade (LIN) é fixado no valor que corresponde aos 5% mais baixos da população de referência. O LIN também pode ser aproximadamente estimado como o valor previsto menos 1,645 desvios-padrão da média (escore Z; Figura 1A). Simplificando, significa que no 5º percentil (correspondente a um escore Z de -1,645), há uma chance de 5% de que os resultados de um indivíduo saudável estejam nesse nível ou abaixo dele. Aceitar uma taxa de falso-positivos de 5% é geralmente considerado aceitável para a maioria das aplicações clínicas dos TFP.⁽²⁾ Um cenário diferente surge quando valores em ambas as direções (ou seja, muito baixos ou muito altos) são clinicamente relevantes, como é o caso de alguns volumes pulmonares "estáticos"

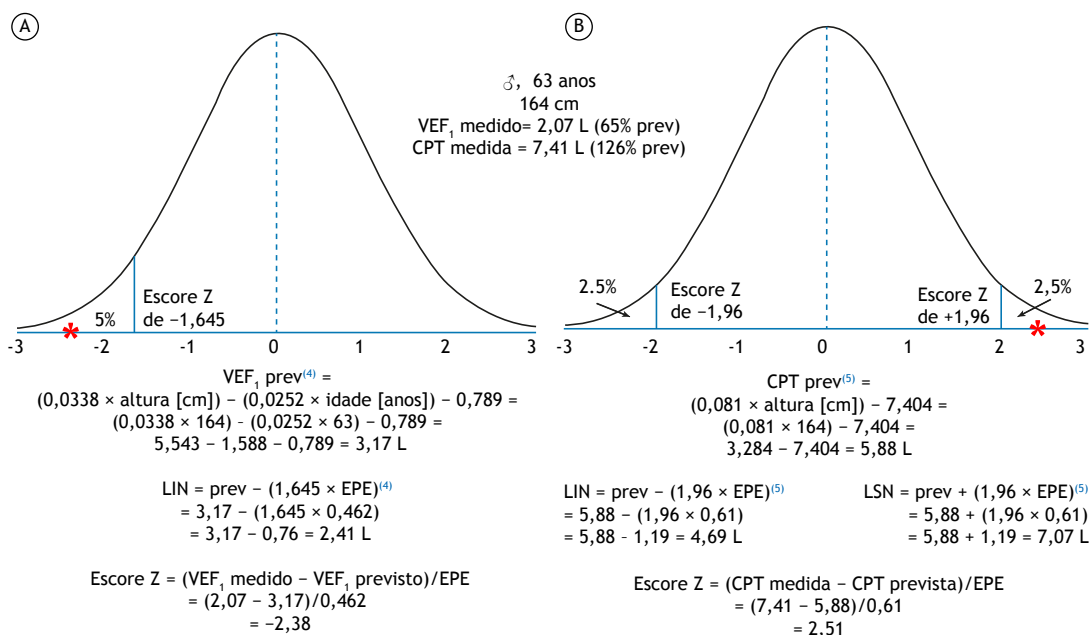


Figura 1. Cálculo dos parâmetros-chave (valor previsto, limites de normalidade, escore Z) necessários para a interpretação de TFP: em A, uma variável (por exemplo, o VEF₁)⁽⁴⁾ para a qual apenas valores anormalmente baixos têm significado clínico; em B, uma variável (por exemplo, a CPT)⁽⁵⁾ para a qual valores anormalmente baixos ou altos podem ter relevância clínica. prev: previsto; LIN: limite inferior de normalidade; LSN: limite superior de normalidade; EPE: erro-padrão da estimativa (derivada das respectivas equações de regressão).

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.

que podem estar reduzidos em defeitos ventilatórios restritivos ou aumentados em distúrbios ventilatórios obstrutivos. Uma estratégia aceitável é dividir o erro de 5% em cada extremidade da distribuição utilizando um escore Z de $\pm 1,96$ (Figura 1B),⁽³⁾ estabelecendo o LIN e o limite superior de normalidade. Na Figura 1, um homem de 63 anos apresenta VEF₁ medido de 2,07 L (65% do previsto). Isso corresponde a um escore Z de -2,38, ou seja, abaixo do LIN calculado de 2,41 L, indicando um valor anormalmente baixo (Figura 1A). A CPT medida de 7,41 L, por sua vez, corresponde a 126% do previsto ou a um escore Z de +2,51, sinalizando hiperinsuflação torácica (Figura 1B).

MENSAGEM CLÍNICA

Os limites estatísticos de normalidade não necessariamente separam a doença da saúde. Também se deve reconhecer que sempre haverá alguma incerteza em valores próximos (ou seja, ligeiramente abaixo ou acima) do LIN ou do limite superior de normalidade: o julgamento clínico é primordial. O 5º percentil utilizado para definir um resultado de teste anormal pode ser alterado dependendo da probabilidade pré-teste de doença, ou seja, pode ser aumentado (por exemplo, em fumantes pesados com dispneia aos esforços) ou reduzido (por exemplo, em não fumantes assintomáticos).

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. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-1218. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
3. Haynes JM, Kaminsky DA, Stanojevic S, Ruppel GL. Pulmonary Function Reference Equations: A Brief History to Explain All the Confusion. *Respir Care*. 2020;65(7):1030-1038. <https://doi.org/10.4187/respcare.07188>
4. 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>
5. Lessa T, Pereira CAC, Soares MR. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200359. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200359>



Construindo equipes de pesquisa clínica e translacional

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

CENÁRIO PRÁTICO

Um grupo de pesquisadores em pneumologia e cuidados intensivos na América Latina está interessado em desenvolver um programa de pesquisa de mestrado como meio de reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas a cuidados intensivos e doenças pulmonares em ambientes urbanos. Eles realizaram uma revisão de escopo dos modelos de treinamento existentes que poderiam usar e chegaram a um acordo sobre a avaliação do modelo baseado em competências em pesquisa clínica e translacional.⁽¹⁾ O objetivo geral do programa latino-americano é reunir um quadro de pesquisadores que conduzam pesquisas propostas pelo *National Institutes of Health* (NIH) a fim de acelerar o desenvolvimento ou adoção, bem como a disseminação, aceitação e implementação, de novas intervenções médicas e relacionadas à saúde para melhorar a saúde respiratória na América Latina.

O QUE É PESQUISA CLÍNICA E TRANSLACIONAL?

A ciência translacional é o processo de transformar observações em laboratório, clínica e comunidade em intervenções que melhorem a saúde dos indivíduos e do público.⁽¹⁾ Essas intervenções podem incluir ferramentas diagnósticas, terapias, procedimentos médicos, mudanças comportamentais, acesso a cuidados de saúde e leis relacionadas à saúde, além de avaliar como essas intervenções são efetivamente disseminadas, implementadas e avaliadas na comunidade. Este campo concentra-se na compreensão dos princípios científicos e operacionais subjacentes a cada etapa do processo translacional, desde o desenvolvimento de novos tratamentos até a demonstração de sua utilidade, bem como a divulgação e implementação dos achados. O

NIH dividiu esse processo em um espectro de cinco tipos diferentes de áreas de pesquisa: pré-clínica, clínica, disseminação, implementação e saúde pública,⁽¹⁾ mas o espectro não é necessariamente linear, com cada estágio se baseando e informando o outro (Figura 1). A pesquisa clínica e translacional prioriza necessidades não atendidas que incluem prevenção de doenças, superação de doenças e redução da carga de doenças nas comunidades locais. As equipes translacionais produzem soluções transversais para desafios comuns e persistentes e enfatizam a criatividade e a inovação. Eles também alavancam equipes científicas interdisciplinares, aumentam a eficiência e a velocidade da pesquisa, usam parcerias que cruzam fronteiras e usam abordagens de pesquisa rigorosas e reprodutíveis.⁽²⁾

AS COMPETÊNCIAS DA PESQUISA CLÍNICA E TRANSLACIONAL

As equipes de pesquisa translacional devem incluir profissionais com habilidades diversas, e suas competências essenciais vão além da especialização de cada indivíduo. A estrutura de competências de treinamento do NIH propõe tanto competências conhecidas como competências inovadoras que os alunos pesquisadores precisariam desenvolver e dominar para praticar a pesquisa clínica e translacional com sucesso (Tabela 1).⁽¹⁾ Em nosso cenário prático, uma vez que o grupo atingir um consenso sobre as competências, o próximo passo é identificar docentes com expertise e experiência em pesquisa clínica e translacional, além de fornecer oportunidades de treinamento didático e prático necessários. É importante para o grupo que os alunos “aprendam” e “conduzam” pesquisas clínicas e translacionais durante o treinamento. O grupo avaliará o programa durante os próximos dois anos para relatar os sucessos e adaptações desse programa.

Tabela 1. Competências-chave de um pesquisador clínico e translacional.

Pesquisador	Competências
Pesquisador rigoroso	Mostra habilidades metodológicas e estatísticas fortes e de última geração que são rigorosas e reprodutíveis
Trabalho em equipe	Aproveita e respeita a experiência em pesquisa entre os membros da equipe
Cruza barreiras	Colabora amplamente em todas as disciplinas para promover intervenções
Inovador de processos	Inova para superar barreiras para avançar o desenvolvimento e implementação de intervenções
Especialista de domínio	Tem profundo entendimento e conhecimento dentro de uma ou mais disciplinas
Comunicador habilidoso	Comunica-se bem com um amplo espectro de públicos
Pensador de sistemas	Avalia forças externas, interações e relacionamentos entre todas as partes interessadas envolvidas no desenvolvimento e implementação de intervenções bem-sucedidas, incluindo pacientes, dinâmica familiar, profissionais médicos e sistemas de saúde

Adaptado de National Institutes of Health.⁽¹⁾

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

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

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

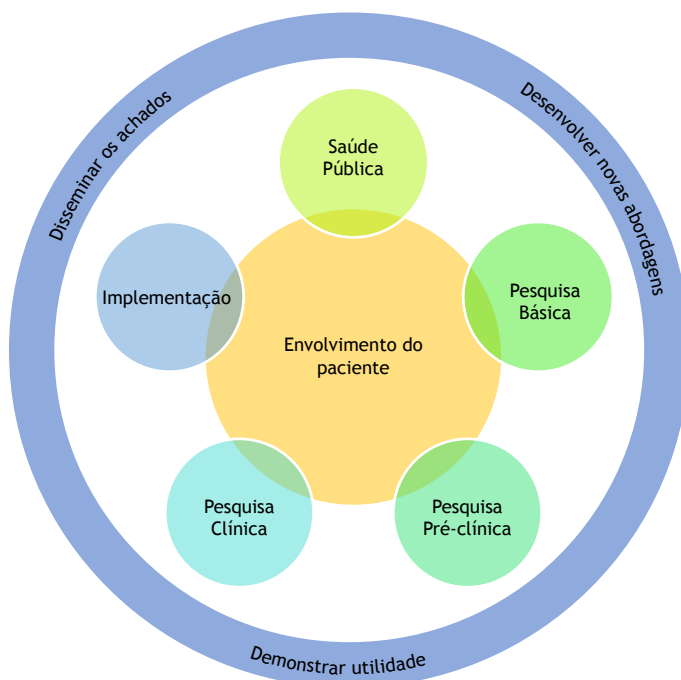


Figura 1. Espectro da ciência translacional. Adaptado de National Institutes of Health.⁽³⁾

REFERÊNCIAS

1. U.S. Department of Health & Human Sciences. National Institutes of Health. National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) [homepage on the Internet]. Bethesda: NCATS; c2022 [updated 2022 Jun 6; cited 2022 Jun 10] Translational Science Principles [about 5 screens]. Available from: <https://ncats.nih.gov/training-education/translational-science-principles>
2. Gilliland CT, White J, Gee B, Kreeftmeijer-Vegter R, Bietrix F, Ussi AE, et al. The Fundamental Characteristics of a Translational Scientist. ACS Pharmacol Transl Sci. 2019;2(3):213-216. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.9b00022>
3. U.S. Department of Health & Human Sciences. National Institutes of Health. National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) [homepage on the Internet]. Bethesda: NCATS; c2022 [updated 2022 Jun 6; cited 2022 Jun 10] Translational Science Spectrum [about 3 screens]. Available from: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>



Prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil: o estudo BRAEOS

Rodrigo Athanazio¹, Rafael Stelmach¹, Martti Anttila²,
Adelmir Souza-Machado³, L. Karla Arruda⁴, Alcindo Cerci Neto⁵,
Faradiba Sarquis Serpa⁶, Daniela Cavalet Blanco⁷, Marina Lima⁸,
Pedro Bianchi Júnior⁹, Márcio Penha¹⁰, Marcelo Fouad Rabahi¹¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Consultoria Médica e Pesquisa Clínica – CMPC – Sorocaba (SP) Brasil.
3. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
6. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES) Brasil.
7. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
8. Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
9. Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. AstraZeneca Brasil, Cotia (SP) Brasil.
11. Departamento de Clínica Médica–Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 14 junho 2021.

Aprovado: 3 abril 2022.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), na Consultoria Médica e Pesquisa Clínica, Sorocaba (SP), no Instituto de Ciências Médicas da Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA), na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto (SP), na Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR), na Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), no Hospital Dia do Pulmão, Blumenau (SC), na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) e na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência dos fenótipos eosinofílico e alérgico da asma grave no Brasil e investigar as características clínicas dos pacientes com asma grave no país. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes adultos com diagnóstico de asma grave atendidos em centros especializados no Brasil. O estudo foi realizado em 2019. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 385 pacientes. Destes, 154 apresentavam contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ e 231 apresentavam contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm³. A mediana da idade foi de 54,0 anos, e a maioria dos pacientes era do sexo feminino, com IMC de 29,0 kg/m² e história de alergia (81,6%). A prevalência de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ foi de 40,0% (IC95%: 35,1-44,9), e a daqueles com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ e história de alergia foi de 31,9% (IC95%: 27,3-36,6). A idade e o IMC apresentaram associações positivas com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ (OR = 0,97, p < 0,0001 e OR = 0,96, p = 0,0233, respectivamente), ao passo que o tempo decorrido desde o início dos sintomas de asma apresentou associação aumentada com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ (OR = 1,02, p = 0,0011). **Conclusões:** Este estudo possibilitou a caracterização da população de pacientes com asma grave no Brasil, mostrando a prevalência do fenótipo eosinofílico (em 40% da amostra). Nossos resultados revelam a relevância do fenótipo eosinofílico da asma grave em nível nacional, contribuindo para aumentar a eficácia no manejo da doença e na implantação de estratégias de saúde pública.

Descritores: Asma; Epidemiologia; Eosinófilos; Fenótipo; Alergia e imunologia.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea complexa que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo.⁽¹⁾ No Brasil, estima-se que a prevalência de asma em adultos seja de 4,4%, sendo que a asma grave corresponde a 3,7% de todos os casos.⁽²⁻⁴⁾

A asma grave onera o sistema de saúde, com várias necessidades não atendidas. De acordo com a GINA, a asma grave é aquela que permanece não controlada mesmo com a adesão à terapia otimizada máxima e o tratamento dos fatores contribuintes, ou que piora quando se reduz o tratamento com altas doses.⁽⁵⁾

Em virtude da variedade de características inflamatórias, clínicas e funcionais da asma grave, a doença pode ter vários fenótipos.⁽⁶⁾ Um alto nível de eosinófilos (no soro ou no escarro induzido) caracteriza um fenótipo inflamatório específico associado a um mau controle dos sintomas e a um maior número de exacerbações.⁽⁷⁾ Embora vários imunobiológicos direcionados à via inflamatória T2 usem diferentes pontos de corte de eosinófilos no sangue, ainda não há consenso a respeito dos pontos de corte para a asma grave: 150 células/mm³, 300 células/mm³ ou 400 células/mm³.^(8,9) Estabeleceu-se uma relação entre contagens de eosinófilos no sangue periférico de até 400 células/mm³ e um maior número de exacerbações da asma.⁽⁸⁾ Não obstante, pacientes com asma de início tardio e contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mm³ apresentam um fenótipo distinto de asma grave, com exacerbações frequentes e prognóstico ruim. Estudos sobre terapias antieosinofílicas

Endereço para correspondência:

Rodrigo Athanazio. Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 5º andar (Pneumologia), Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3661-5695. E-mail: rathanazio@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da AstraZeneca Brasil.

sugerem que pacientes com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mm³ se beneficiam do tratamento direcionado.^(9,10) Sabe-se que a contagem de eosinófilos > 150 células/mm³ pode ser caracterizada como sendo um fenótipo específico de doença mais grave.⁽⁸⁾ No entanto, quanto maior o ponto de corte, maiores as diferenças clínicas entre os fenótipos e maiores os benefícios clínicos das terapias direcionadas à via inflamatória T2.^(8,9)

Embora a inflamação eosinofílica das vias aéreas esteja classicamente associada à asma alérgica, há evidências de que a eosinofilia esteja presente em pacientes com asma grave sem história de "atopia".⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Pacientes com asma grave e altos níveis de eosinófilos geralmente apresentam níveis maiores de ansiedade e depressão, além de menor qualidade de vida (QV),⁽¹⁵⁾ consumindo mais recursos de saúde.

É de extrema importância compreender melhor a distribuição epidemiológica dos fenótipos eosinofílicos em pacientes com asma grave para otimizar o manejo da doença. Este estudo buscou investigar a prevalência de diferentes fenótipos eosinofílicos em pacientes com asma grave atendidos em centros especializados no Brasil, bem como caracterizar e comparar as características clínicas de dois fenótipos com base na contagem de eosinófilos no sangue. Os objetivos do estudo foram avaliar a prevalência do fenótipo eosinofílico (contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³) em pacientes com asma grave, identificar a sobreposição dos fenótipos eosinofílico e alérgico, e comparar os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico quanto às características clínicas e aos desfechos relatados pelos pacientes. A prevalência de eosinófilos foi avaliada por meio do ponto de corte > 150 células/mm³,⁽⁵⁾ e o impacto do uso crônico de corticosteroides orais também foi avaliado.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

O estudo BRAEOS foi um estudo transversal realizado no Brasil em dez centros especializados no manejo de pacientes com asma. Os pacientes foram incluídos no estudo ao longo de 10 meses em 2019.

A população-alvo foi composta por pacientes adultos que receberam diagnóstico de asma grave pelo menos um ano antes da inclusão no estudo. A definição de asma grave foi asma com necessidade de tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios (conforme determinado pela GINA)⁽⁵⁾ e β_2 -agonistas de longa duração ou antileucotrienos/teofilina durante o ano anterior; asma com necessidade de tratamento com corticosteroides orais em $\geq 50\%$ dos dias do ano anterior para evitar que se tornasse "descontrolada"; ou asma que permaneceu "descontrolada" mesmo com essa terapia.⁽⁵⁾ Foram excluídos do estudo os fumantes/ex-fumantes (com carga tabágica ≥ 10 anos-maço), os pacientes que apresentaram uma exacerbação moderada/grave da asma nas 4 semanas anteriores

à inclusão no estudo e aqueles que receberam *bursts* de corticosteroides sistêmicos (isto é, altas doses em curto tempo) nas 4 semanas anteriores à inclusão. Outros critérios de exclusão foram o uso prévio de imunobiológicos para tratamento da asma (à exceção de omalizumabe), quaisquer alterações no tratamento farmacológico da asma nos últimos 3 meses e doenças pulmonares concomitantes.

Coleta de dados e variáveis

Os dados foram coletados durante uma consulta na qual 1) os pacientes foram avaliados quanto ao controle da asma e à QV; 2) amostras de sangue foram coletadas para que se determinassem os níveis de eosinófilos e IgE sérica total; e 3) os prontuários médicos dos pacientes foram analisados em busca dos seguintes dados: características demográficas; tabagismo; dados clínicos relacionados à asma; história de alergia (história preexistente clinicamente documentada e/ou resultado positivo para aeroalérgenos no teste de IgE específica, no teste cutâneo ou em ambos); comorbidades; Índice de Comorbidade de Charlson⁽¹⁶⁾; tratamento farmacológico e função pulmonar. Os dados referentes à função pulmonar incluíram VEF₁ pré e pós-broncodilatador (em % do previsto) e relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador.

O fenótipo eosinofílico foi caracterizado por contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³. A contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm³ foi usada como desfecho secundário. O fenótipo alérgico foi caracterizado pela presença de IgE sérica total elevada (> 100 UI/mL) e história de alergia.

O surgimento de sintomas de asma aos 12 anos de idade ou mais caracterizou a asma de início tardio.⁽¹⁷⁾ A definição de exacerbação moderada da asma foi o uso de corticosteroides sistêmicos (ou um aumento temporário da dose estável de corticosteroides orais) durante pelo menos 3 dias, o uso de uma dose única de corticosteroides injetáveis ou uma visita (de duração < 24 h) ao pronto-socorro/centro de atendimento de urgência motivada por asma com necessidade de corticosteroides sistêmicos.⁽¹⁸⁾ A definição de exacerbação grave da asma foi uma internação hospitalar (de duração ≥ 24 h) motivada pela asma.^(5,19)

Desfechos relatados pelos pacientes

Os pacientes preencheram o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)⁽²⁰⁾ e o *5-item Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5, Questionário de Controle da Asma com 5 itens)⁽²¹⁾ para avaliar sua percepção da QV e do controle da asma, respectivamente. As pontuações obtidas no SGRQ foram expressas em porcentagem de comprometimento geral (sendo que uma pontuação = 100 indicou o pior estado de saúde possível e uma pontuação = 0 indicou o melhor estado de saúde possível). A pontuação total no ACQ-5 vai de 0 (asma totalmente controlada) a 6 (asma gravemente descontrolada). Uma pontuação $> 1,5$ no ACQ-5 indicou asma não controlada.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado para um estudo de prevalência baseado no desfecho primário definido como a proporção de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³, assumindo-se uma estimativa conservadora de prevalência de 50%. Com margem de erro de 5%, calculou-se que seria necessária uma amostra composta por 385 pacientes com asma grave.

A análise estatística descritiva foi usada para resumir os dados (médias, desvios-padrão, medianas e valores mínimos/máximos para as variáveis numéricas e números absolutos e porcentagens para as variáveis categóricas). Os dados incompletos não foram substituídos.

O conjunto de dados da análise primária incluiu todos os pacientes cujas contagens de eosinófilos no sangue estivessem disponíveis para a caracterização do fenótipo eosinofílico. Os dados foram resumidos para a amostra como um todo e discriminados por fenótipo eosinofílico, além de terem sido resumidos e comparados por uso crônico de corticosteroides orais ($n = 387$).

As comparações entre grupos eosinofílicos e usuáries/não usuáries crônicos de corticosteroides orais foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher no caso de variáveis categóricas e por meio do teste t de Student ou do teste de Mann-Whitney no caso de variáveis numéricas. Regressões logísticas multivariadas foram realizadas para explorar a associação entre características clínicas e o fenótipo eosinofílico, com IC95% e OR ajustadas. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e o nível de significância adotado foi de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

Considerações éticas

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa/conselhos de revisão dos centros participantes e foi realizado em conformidade com as exigências regulamentares e legais aplicáveis.

RESULTADOS

Dos 387 pacientes incluídos no estudo, 385 tinham disponíveis contagens de eosinófilos no sangue e, portanto, foram incluídos na análise. Dos 385 pacientes, 154 apresentavam contagem de eosinófilos > 300 células/mm³ e 231 apresentavam contagem de eosinófilos ≤ 300 células/mm³ (Tabela 1). Os principais resultados são apresentados por fenótipo eosinofílico. Todos os 387 pacientes foram incluídos na análise do uso crônico de corticosteroides orais.

Do total da amostra, a maioria (78,4%) era do sexo feminino, com mediana de idade de 54,0 anos. A mediana do IMC foi de 29,0 kg/m², e aproximadamente 16% eram ex-fumantes. Quase 50% (188/370)

de nossos pacientes apresentavam asma de início tardio. A maioria dos pacientes (81,6%) apresentava história de alergia, com atopia confirmada (resultado positivo para aeroalérgenos no teste de IgE específica ou no teste cutâneo) em 73,2%. A média do VEF₁ pós-broncodilatador foi de $67,7 \pm 17,9\%$, e a média da relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador foi de $66,5 \pm 11,8$.

Exacerbações moderadas da asma estiveram ausentes em 26,6% dos pacientes, e 36,7% haviam apresentado 3 ou mais exacerbações moderadas no ano anterior. Pelo menos uma exacerbação grave da asma foi observada em 4,4% dos pacientes nesse mesmo período. A média da taxa global de exacerbações no ano anterior foi de 2,77 (2,71 para exacerbações moderadas e 0,07 para exacerbações graves).

No que tange ao tratamento farmacológico da asma, todos os pacientes usavam corticosteroide inalatório, e 99,0% receberam tratamento com β_2 -agonista de longa duração. Um total de 13,5% dos pacientes estava recebendo tratamento com antagonista muscarínico de longa duração, e 11,9% estavam recebendo tratamento com omalizumabe. Nos últimos 12 meses, 75,5% dos pacientes haviam recebido uma mediana de 3,0 *bursts* de corticosteroides. A mediana da dose de corticosteroide oral foi de $5,0 \pm 10,2$ mg de prednisona.

A proporção de pacientes com eosinófilos > 300 células/mm³ foi de 40,0% (IC95%: 35,1-44,9), ao passo que 73,0% (IC95%: 68,6-77,4) apresentavam eosinófilos > 150 células/mm³.

Aproximadamente 80% dos pacientes apresentavam história de alergia, e 31,9% (IC95%: 27,3-36,6) apresentavam tanto contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ como história de alergia. Um total de 286 pacientes (74,3%) apresentavam IgE sérica total > 100 UI/mL (IC95%: 69,9-78,7), e 62,6% (IC95%: 57,8-67,4) apresentavam IgE sérica total > 100 UI/mL e história de atopia (Tabela 2).

A mediana da idade dos pacientes eosinofílicos foi menor do que a dos não eosinofílicos ($p = 0,0422$). A mediana do IMC foi significativamente menor nos pacientes eosinofílicos do que nos não eosinofílicos ($p = 0,0395$). Os pacientes eosinofílicos apresentaram uma taxa global de exacerbações de 3,20 exacerbações/paciente-ano, uma taxa de exacerbações moderadas de 3,13 exacerbações/paciente-ano e uma taxa de exacerbações graves de 0,06 exacerbações/paciente-ano. Os pacientes não eosinofílicos apresentaram uma taxa global de exacerbações de 2,49 exacerbações/paciente-ano, uma taxa de exacerbações moderadas de 2,42 exacerbações/paciente-ano e uma taxa de exacerbações graves de 0,08 exacerbações/paciente-ano, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 1).

Na amostra geral, a média da contagem de eosinófilos no sangue foi de $309,8 \pm 263,5$ células/mm³. A média da contagem de eosinófilos no sangue foi de $540,9 \pm 274,2$ células/mm³ nos pacientes eosinofílicos e de $155,7 \pm 79,5$ células/mm³ nos pacientes não eosinofílicos.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo e tratamento farmacológico da asma no total da amostra e por fenótipo eosinofílico.

Característica	Total (N = 385)	Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	Contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm ³ (n = 231)	p
Idade, anos				
Mediana (IIQ)	54,0 (43,0-62,0)	52,5 (42,0-61,0)	54,0 (44,0-63,0)	0,0422*
Sexo, n (%)				
Feminino	302 (78,4)	117 (76,0)	185 (80,1)	0,3364†
IMC (kg/m ²)				
Mediana (IIQ)	29,0 (24,8-33,7)	28,4 (24,6-32,4)	29,4 (25,0-34,6)	0,0395*
Tabagismo, n (%)				
Nunca fumou	323 (83,9)	124 (80,5)	199 (86,1)	0,1411†
Ex-fumante	62 (16,1)	30 (19,5)	32 (13,9)	
Início dos sintomas de asma, n (%)				
Asma de início precoce ^a	182 (49,2)	64 (43,2)	118 (53,2)	0,0618†
Asma de início tardio ^b	188 (50,8)	84 (56,8)	104 (46,8)	
...Dados incompletos	15			
Exacerbações moderadas da asma (nos 12 meses anteriores), n (%)				
0 exacerbações	102 (26,6)	39 (25,3)	63 (27,4)	0,0812†
1 exacerbação	70 (18,2)	23 (14,9)	47 (20,4)	
2 exacerbações	71 (18,5)	24 (15,6)	47 (20,4)	
≥ 3 exacerbações	141 (36,7)	68 (44,2)	73 (31,7)	
Exacerbações graves da asma (nos 12 meses anteriores), n (%)				
0 exacerbações	368 (95,6)	148 (96,1)	220 (95,2)	0,9018††
1 exacerbação	13 (3,4)	4 (2,6)	9 (3,9)	
2 exacerbações	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
≥ 3 exacerbações	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
Taxa global de exacerbações (nos 12 meses anteriores)	2,77	3,20	2,49	--
Taxa de exacerbações moderadas (nos 12 meses anteriores)	2,71	3,13	2,42	--
Taxa de exacerbações graves (nos 12 meses anteriores)	0,07	0,06	0,08	--
História de atopia	311 (81,6)	123 (80,9)	188 (82,1)	0,7718†
VEF ₁ , % do previsto, n (%)				
Pré-broncodilatador				
N	277	107	170	0,6078§
Média ± dp	60,4 ± 17,8	61,1 ± 17,3	59,9 ± 18,1	
Pós-broncodilatador				
N	251	96	155	0,6801*
Média ± dp	67,7 ± 17,9	68,9 ± 18,7	66,9 ± 17,5	
Relação VEF ₁ /CVF pós-broncodilatador				
Média ± dp	66,5 ± 11,8	67,3 ± 12,4	66,0 ± 11,3	0,3824§
Tratamento farmacológico, n (%)				
Corticosteroide inalatório	385 (100,0)	154 (100,0)	231 (100,0)	
.....Mediana da dose, µg ^c (IIQ)	1.600,00 (1.200,00-2.400,00)	1.600,00 (1.200,00-2.400,00)	1.600,00 (1.200,00-2.400,00)	0,3316*
LABA	381 (99,0)	153 (99,4)	228 (98,7)	
LAMA	52 (13,5)	20 (13,0)	32 (13,9)	
SABA	333 (86,5)	136 (88,3)	197 (85,3)	
SAMA	8 (2,1)	2 (1,3)	6 (2,6)	
Corticosteroide oral crônico	14 (3,6)	5 (3,2)	9 (3,9)	
Antileucotrieno	58 (15,1)	26 (16,9)	32 (13,9)	
Xantina	13 (3,4)	7 (4,5)	6 (2,6)	
Omalizumabe	46 (11,9)	18 (11,7)	28 (12,1)	
Macrolídeos	5 (1,3)	3 (1,9)	2 (0,9)	
LABA + LAMA + corticosteroide inalatório para o tratamento da asma, n (%)				
Sim	51 (13,2)	19 (12,3)	32 (13,9)	

LABA: *long-acting β₂ agonist* (β₂-agonista de longa duração); SABA: *short-acting β₂ agonist* (β₂-agonista de curta duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); e SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de curta duração). ^aAsma de início precoce: início dos sintomas com idade < 12 anos. ^bAsma de início tardio: início dos sintomas com idade ≥ 12 anos. ^cA dose cumulativa de corticosteroide inalatório é apresentada com base na dose equivalente de budesonida. *Teste de Mann-Whitney. †Teste do qui-quadrado. ††Teste exato de Fisher. §Teste t de Student.

A mediana da IgE sérica total foi de 259,0 UI/mL nos pacientes eosinofílicos, sendo que os níveis de IgE foram mais elevados nos pacientes eosinofílicos do que nos não eosinofílicos ($p = 0,0150$; Tabela 3).

No que tange a rinite, refluxo gastroesofágico, diabetes tipo 2 e pólipos nasais, houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. A mediana do Índice de Comorbidade de Charlson foi menor nos pacientes eosinofílicos ($p = 0,0125$; Figura S1).

Na amostra geral, a mediana da pontuação no domínio de sintomas do SGRQ foi de 55,6 (mediana da pontuação no domínio de atividades: 60,8; mediana da pontuação no domínio de impacto: 39,9; Tabela 4) e a mediana da pontuação total no SGRQ foi de 49,8. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico quanto à pontuação total e à pontuação obtida nos domínios individuais.

A mediana da pontuação obtida no ACQ-5 foi de 2,0, e 63,4% dos pacientes apresentavam asma não controlada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os fenótipos eosinofílico e não eosinofílico.

Foi construído um modelo de regressão logística com variáveis clínicas de interesse (Tabela 5). Menor idade ($OR = 0,97$; $p < 0,0001$) e menor IMC ($OR = 0,96$; $p = 0,0233$) apresentaram associação positiva com o fenótipo eosinofílico. Por outro lado, o tempo

decorrido desde o início dos sintomas de asma ($OR = 1,02$; $p = 0,0011$) apresentou associação aumentada com contagem de eosinófilos > 300 células/mm³.

Os resultados por uso crônico de corticosteroides orais incluíram 387 pacientes (14 pacientes com uso crônico de corticosteroides orais e 373 pacientes sem uso crônico de corticosteroides orais). A proporção de pacientes sem exacerbações graves da asma nos 12 meses anteriores foi significativamente menor em usuários crônicos de corticosteroides orais do que em não usuários crônicos de corticosteroides orais (78,6% vs. 96,2%). A proporção de pacientes com história de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca foi significativamente maior em usuários crônicos de corticosteroides orais do que em não usuários crônicos de corticosteroides orais (14,3% vs. 1,9% para ambos; Tabela S1).

DISCUSSÃO

O estudo BRAEOS revelou alta prevalência de pacientes eosinofílicos (40% tendo como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ e 73% tendo como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm³), com grande sobreposição entre os fenótipos eosinofílico e alérgico. Nossos resultados estão de acordo com os de vários outros estudos com pacientes com asma grave. Um estudo de coorte realizado em um centro terciário de referência e tendo como ponto de corte uma contagem

Tabela 2. Prevalência dos fenótipos eosinofílico e alérgico no total da amostra ($N = 385$).

Variável	n (%) – [IC95%]
Amostra total	
Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³	154 (40,0) - [35,1-44,9]
Contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm ³	281 (73,0) - [68,6-77,4]
História de alergia	311 (81,6) - [77,7-85,5]
Contagem de eosinófilos no sangue > 300 /mm ³ e história de alergia	123 (31,9) - [27,3-36,6]
IgE sérica total > 100 UI/mL	286 (74,3) - [69,9-78,7]
IgE sérica total > 100 UI/mL e história de alergia	241 (62,6) - [57,8-67,4]
História de alergia ^a em pacientes com contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ ($n = 154$)	123 (79,9) - [73,5-86,2]

^aHistória de alergia: história preexistente clinicamente documentada de alergia respiratória ou atopia (resultado positivo para aeroalérgenos no teste de IgE específica ou no teste cutâneo).

Tabela 3. Resultados dos exames laboratoriais no total da amostra e por fenótipo eosinofílico.

Exame	Total (N = 385)	Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	Contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm ³ (n = 231)	p
Eosinófilos, células/mm ³				
Média $\pm$ dp	309,8 $\pm$ 263,5	540,9 $\pm$ 274,2	155,7 $\pm$ 79,5	
Eosinófilos, n (%)				
0 a ≤ 100 células/ μ L	64 (16,6)	0 (0,0)	64 (27,7)	
101 a ≤ 200 células/ μ L	92 (23,9)	0 (0,0)	92 (39,8)	
201 a ≤ 300 células/ μ L	75 (19,5)	0 (0,0)	75 (32,5)	
301 a ≤ 400 células/ μ L	60 (15,6)	60 (39,0)	0 (0,0)	
401 a ≤ 500 células/ μ L	34 (8,8)	34 (22,1)	0 (0,0)	
> 501 células/ μ L	60 (15,6)	60 (39,0)	0 (0,0)	
IgE sérica total (UI/mL)				
Mediana (IIQ)	259,0 (93,2-605,0)	336,3 (113,0-817,0)	235,2 (75,4-503,1)	0,0150*

*Teste de Mann-Whitney.

Tabela 4. Desfechos relatados pelos pacientes no total da amostra e por fenótipo eosinofílico.

Variável	Total (N = 385)	Contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm ³ (n = 154)	Contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm ³ (n = 231)	p
SGRQ				
Pontuação no domínio Sintomas (%)				
Mediana (IIQ)	55,6 (39,3-71,9)	54,3 (40,2-75,2)	57,6 (38,2-70,1)	0,4658*
Pontuação no domínio Atividades (%)				
Mediana (IIQ)	60,8 (49,2-74,6)	60,4 (47,7-73,6)	61,1 (53,2-79,2)	0,2691*
Pontuação no domínio Impacto (%)				
Mediana (IIQ)	39,9 (23,3-55,6)	38,8 (21,6-54,0)	42,2 (24,2-58,3)	0,1320*
Pontuação total (%)				
Mediana (IIQ)	49,8 (35,3-63,1)	48,8 (34,6-61,0)	50,4 (35,8-65,4)	0,2405†
ACQ-5				
Pontuação total				
Mediana (IIQ)	2,0 (1,0-2,8)	1,8 (1,0-2,8)	2,2 (1,0-3,0)	0,3290*
Categorias do ACQ-5, n (%)				
Bem controlada	141 (36,6)	59 (38,3)	82 (35,5)	0,5745††
Não controlada	244 (63,4)	95 (61,7)	149 (64,5)	

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; e ACQ-5: *5-item Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma com 5 itens). *Teste de Mann-Whitney. †Teste t de Student. ††Teste do qui-quadrado.

Tabela 5. Modelo de regressão logística para variáveis de interesse.

	OR*	IC95% para a OR	p
Idade, anos	0,97	[0,95-0,98]	< 0,0001
Índice de massa corporal	0,96	[0,93-0,99]	0,0233
Tempo decorrido desde o início dos sintomas de asma, anos	1,02	[1,01-1,04]	0,0011
Razão de verossimilhança			< 0,0001

*Referência para a variável dependente: contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 células/mm³.

de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ revelou prevalência do fenótipo eosinofílico = 41%.⁽²²⁾ Dois estudos observacionais que usaram como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 400 células/mm³ relataram prevalência de asma eosinofílica = 16-38%.^(23,24) Por outro lado, o Registro Belga de Asma Grave usou como ponto de corte uma contagem de eosinófilos no sangue > 200 células/mm³ e observou uma prevalência de 53%.⁽²⁵⁾ Embora esses estudos tenham sido realizados em diferentes contextos e tenham usado populações de estudo distintas quanto à gravidade da asma, eles fornecem uma visão ampla da distribuição do perfil eosinofílico e uma base para a interpretação de nossos resultados.

No presente estudo, a contagem de eosinófilos no sangue > 300 células/mm³ como ponto de corte foi usada para o objetivo primário. Embora diversos imunobiológicos direcionados à via inflamatória T2 (eosinofílica) usem diferentes pontos de corte, ainda não há consenso a respeito de qual ponto de corte deve ser usado: 150 células/mm³, 300 células/mm³ ou 400 células/mm³.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Sabe-se que pacientes eosinofílicos com contagem de eosinófilos no sangue > 150 células/mm³ apresentam doença mais grave que pode ser caracterizada como um fenótipo distinto.^(5,9) Com o uso de um ponto de corte mais alto, como 300 células/mm³, por exemplo, as diferenças clínicas entre grupos fenotípicos e o potencial benefício das terapias para

tratar a inflamação do tipo 2 se tornam mais evidentes. Isso permite a identificação de grupos específicos com mais chance de se beneficiar da terapia direcionada.⁽²⁸⁾

No que tange às características gerais dos participantes do estudo, a mediana da idade foi de 54,0 anos, a maioria era do sexo feminino e a proporção de obesidade foi alta. Uma apresentação clínica grave foi observada na população estudada, evidenciada por uma história de exacerbação, bem como níveis elevados de eosinófilos e IgE. Esses achados são consistentes com os de outros estudos.⁽²⁹⁻³¹⁾ A pontuação no ACQ-5 mostrou que aproximadamente dois terços da amostra apresentavam sintomas de asma não controlada. Os achados de função pulmonar revelaram alta prevalência de obstrução fixa das vias aéreas, não obstante o tratamento otimizado com altas doses de corticosteróides inalatórios e outros medicamentos de controle em longo prazo.⁽³²⁾ Pontuações altas no SGRQ revelaram baixa QV, o que reflete a gravidade da doença na população estudada e ressalta a carga da doença.

No que tange aos dois fenótipos inflamatórios de interesse, os pacientes eosinofílicos apresentavam IMC mais baixo e menos comorbidades, além de uma tendência a ser mais jovens do que os não eosinofílicos. Em comparação com os pacientes não eosinofílicos, os eosinofílicos apresentaram maior tempo decorrido desde o início dos sintomas de asma, IgE mais elevada, mais *bursts* de corticosteroides e uma

tendência a taxa anual de exacerbações mais elevada. Embora os achados referentes ao fenótipo eosinofílico apontem para um grupo de pacientes aparentemente mais saudáveis clinicamente (mais jovens, com IMC mais baixo e menos comorbidades), esses pacientes necessitaram de mais *bursts* de corticosteroides orais no ano anterior do que os pacientes não eosinofílicos. É possível que isso forneça uma explicação fisiopatológica para a causa das exacerbações.⁽³³⁾ Em pacientes eosinofílicos, o processo inflamatório pode ter papel predominante; já em pacientes não eosinofílicos, fatores como obesidade e outras comorbidades podem estar associados à ocorrência das exacerbações.⁽³⁴⁾

As doses de corticosteroides inalatórios e o controle da asma foram semelhantes nos dois grupos eosinofílicos. Isso reflete a gravidade da doença em ambos os grupos. Não obstante, esses achados podem ser valiosos para ajustar a prática clínica rotineira com abordagens distintas de manejo. Algumas das abordagens possíveis são o acréscimo de imunobiológicos para fenótipos específicos e o aumento das doses de corticosteroides inalatórios em pacientes eosinofílicos ou a redução das doses de corticosteroides inalatórios em pacientes não eosinofílicos para minimizar os efeitos colaterais em longo prazo. Outra estratégia é melhorar o controle das comorbidades em pacientes não eosinofílicos em vez de introduzir novos anti-inflamatórios.

Em nosso estudo, a gravidade da asma foi mais evidente nos usuários crônicos de corticosteroides orais, com mais intubações endotraqueais, mais exacerbações e pior QV. Os usuários crônicos de corticosteroides orais necessitaram de cuidados adicionais, o que acabou levando ao aumento dos custos do manejo da doença. Nesse contexto, os imunobiológicos parecem ser uma opção terapêutica adequada com resultados comprovados, reduzindo as taxas de exacerbações e as doses de corticosteroides orais. Em um ensaio,⁽³⁵⁾ o benralizumabe resultou em uma redução de 75% da dose de corticosteroides orais vs. uma redução de 25% da dose no grupo placebo, além de uma redução de 100% da dose de corticosteroides orais em 52% dos pacientes. Estudos nos quais foram examinados o mepolizumabe e o dupilumabe apresentaram resultados semelhantes.⁽³⁶⁾ Observamos uma proporção muito baixa de usuários crônicos de corticosteroides orais em comparação com contextos da vida real na Europa.⁽³³⁾ É possível que isso ocorra porque muitos pneumologistas/alergistas evitam prescrever corticosteroides orais na prática clínica rotineira, mesmo para pacientes com asma não controlada. No entanto, o número de *bursts* de corticosteroides orais foi alto, e isso pode estar relacionado a um alto risco de efeitos colaterais do uso crônico de corticosteroides orais.⁽³⁴⁾ Isso sugere que terapias direcionadas para melhorar o controle da asma grave podem ser altamente benéficas ao reduzir o uso crônico de corticosteroides orais.

Dada a considerável sobreposição de asma eosinofílica e atopia no presente estudo, muitos desses pacientes seriam potenciais candidatos a terapias direcionadas a ambas as doenças: terapia anti-IgE para pacientes com atopia e anti-IL-5 para aqueles com asma

eosinofílica.⁽³⁷⁾ O conjunto de evidências, entretanto, não é suficientemente consistente para que se possa concluir qual dessas terapias deveria ser introduzida primeiro nessa população de pacientes, já que estudos anteriores relataram eficácia semelhante.⁽³⁸⁾ Sabe-se que a resposta inflamatória T2, que gira em torno do eosinófilo como célula efetora final, pode ser iniciada por uma via alérgica (Th2) ou não alérgica (não Th2), desencadeada por fatores externos como tabagismo, vírus, poluentes e bactérias.⁽³⁹⁾

Uma das principais limitações do presente estudo é seu desenho transversal, que limita a inferência causal. No entanto, os modelos de regressão nos permitiram explorar associações entre as características dos pacientes e o perfil eosinofílico. A contagem de eosinófilos no escarro induzido, um reconhecido biomarcador de inflamação das vias aéreas e gravidade da doença, não foi realizada, pois não está amplamente disponível na prática clínica.^(26,27) No entanto, alguns estudos sugerem que existe uma forte correlação entre a contagem de eosinófilos no sangue e no escarro.⁽⁴⁰⁾ Outra limitação do presente estudo é que nem todos os pacientes com história de atopia e níveis elevados de IgE tinham disponíveis resultados de teste cutâneo ou de IgE específica para alérgenos. É possível que nosso resultado de prevalência tenha sido ligeiramente subestimado, em virtude da inclusão de pacientes que usavam corticosteroides orais e omalizumabe. No entanto, como esses pacientes correspondem a menos de 15% da amostra e como o objetivo do estudo foi estimar a prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil, acreditamos que esse impacto tenha sido mínimo. Não obstante, no caso desse subgrupo de usuários crônicos de corticosteroides orais, os resultados da análise estatística devem ser interpretados com cautela, em virtude do pequeno número de casos em nosso estudo.

O estudo BRAEOS foi um estudo multicêntrico com uma população representativa de várias regiões do Brasil, que é um país de dimensões continentais. Os dados foram coletados de forma sistemática e de acordo com definições validadas internacionalmente, o que propiciou comparabilidade adequada dos resultados. Portanto, o estudo BRAEOS foi capaz de caracterizar a população de pacientes com asma grave no Brasil, enfatizando o fenótipo eosinofílico (40% da amostra) e mostrando associações com IMC mais baixo, menos comorbidades e mais *bursts* de corticosteroides. Como era de se esperar, os usuários crônicos de corticosteroides orais apresentavam doença mais grave, com mais exacerbações, mais comorbidades cardiovasculares e pior QV relacionada à saúde. Nossos resultados revelam a relevância do fenótipo eosinofílico da asma grave em nível nacional, contribuindo para o aumento da eficácia no manejo da doença e na implantação de estratégias de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os pacientes, coordenadores e pesquisadores que participaram do

estudo BRAEOS, bem como a todos os funcionários da AstraZeneca envolvidos no estudo, especialmente Flavia Lopes, Luisa Augusto Furlan e Angela Honda de Souza, que atualmente é Chefe do Programa de Educação Médica Continuada da Fundação ProAr. O apoio à realização do estudo e redação do artigo científico foi fornecido pela *CTI Clinical Trial & Consulting* e financiado pela AstraZeneca Brasil.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os autores confirmam que os dados que sustentam os achados deste estudo estão disponíveis no artigo e/ou em seus materiais suplementares.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RA e MP: concepção, administração do projeto, metodologia, análise dos dados e redação do manuscrito. RA, RS, MA, AS-M, LKA, ACN, FSS, DCB, ML, MR e PBJ: coleta de dados, análise dos dados e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Rodrigo Athanzio participou de estudos clínicos financiados pelas seguintes indústrias farmacêuticas ou delas recebeu honorários de consultoria ou por participação em congressos: AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi, Pfizer, Roche e

Vertex. Rafael Stelmach participou de estudos clínicos financiados pelas seguintes indústrias farmacêuticas ou delas recebeu honorários de consultoria ou por participação em congressos: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eurofarma, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi. Martti Anttila participou de estudos clínicos financiados pela AbbVie, AstraZeneca, EMS, Eurofarma, GlaxoSmithKline, Humanigen, Janssen, Novartis, Sanofi, Angion Biomedica, BeiGene e Rigel Pharmaceuticals, Inc., além de ter recebido honorários de consultoria da Abbott Laboratories, Aché, AstraZeneca, Chiesi, Eurofarma, IPI ASAC Brasil e Sanofi. Adelmir Souza-Machado não tem conflitos de interesses a declarar. L. Karla Arruda recebeu da AstraZeneca, Novartis, Sanofi, GlaxoSmithKline e Takeda apoio de pesquisa ou honorários por aulas/palestras. Alcindo Cerci Neto não tem conflitos de interesses a declarar. Faradiba Sarquis Serpa é membro de conselhos consultivos e palestrante da Novartis, Sanofi e Takeda-Shire, além de ter participado de ensaios clínicos financiados pela Novartis e AstraZeneca. Daniela Cavalet Blanco não tem conflitos de interesses a declarar. Marina Lima recebeu da AstraZeneca honorários por aulas/palestras e por participação em congressos. Marcelo Rabahi participou de pesquisas clínicas financiadas pela AstraZeneca e Boehringer Ingelheim. Pedro Bianchi Júnior recebeu patrocínio da AstraZeneca, Bayer, Novartis, Sanofi e Takeda-Shire. Márcio Penha era funcionário da AstraZeneca Brasil na época da realização do estudo; atualmente é funcionário da Chiese Brasil.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 May 1] Asthma-Key Facts 2020. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; c2014 [cited 2021 May 1]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. [Adobe Acrobat document, 181p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
- Ponte EV, Souza-Machado A. Severe asthma in Brazil: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210386. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210386>
- Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2021 [cited 2021 Jul 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). [Adobe Acrobat document, 211p.]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(11):]. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715-1721. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5)
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleeker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849-858. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7)
- Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.018>
- Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70201-2)
- Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IF. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol*. 2013;4:46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00046>
- Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014;7:53-65. <https://doi.org/10.2147/JAA.S39119>
- de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins [published correction appears in *ERJ Open Res*. 2016 Aug 25;2(3):]. *ERJ Open Res*. 2015;1(1):00024-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001-1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
- Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [published correction appears in *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6):]. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308-1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>

16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
17. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9(1):109-123. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1000311>
18. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
19. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text] [published correction appears in *Eur Respir J.* 2018 Jul 27;52(1):]. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
20. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* 2000;26(3):119-128. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000300004>
21. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):756-763. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
22. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A, Almeida PCA, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med.* 2020;161:105817. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105817>
23. Comberlati P, McCormack K, Malka-Rais J, Spahn JD. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689-2696.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.053>
24. Bedolla-Barajas M, Raúl Ortiz-Peregrina J, Daniel Hernández-Colín D, Morales-Romero J, Ramses Bedolla-Pulido T, Larenas-Linnemann D. The characterization of asthma with blood eosinophilia in adults in Latin America. *J Asthma.* 2019;56(11):1138-1146. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1520863>
25. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-1732. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>
26. Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):822-4.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.034>
27. Ortega H, Katz L, Gunsoy N, Keene O, Yancey S. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):825-826. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.039>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [cited 2021 Jun 1]. Relatório de recomendação Nº 613 (Maio 2021). Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_613_benralizumabe_mepolizumabe_asma_grave_P_22.pdf
29. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):545-554.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.032>
30. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-477. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00261903>
31. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort [published correction appears in *Eur Respir J.* 2017 Jun 22;49(6):]. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308-1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>
32. Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, Patentlakis G, Papaportfyriou A, Hillas G, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med.* 2015;109(11):1404-1409. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.09.009>
33. Taille C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1902345. <https://doi.org/10.1183/13993003.02345-2019>
34. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):110-116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.009>
35. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
36. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157-171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>
37. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma.* 2018;55(2):152-160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>
38. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2021;47(6):e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>
39. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):13. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0192-5>
40. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy?. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):824-825. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00419-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00419-1)



Espirometria de rotina em pacientes com fibrose cística: impacto no diagnóstico de exacerbação pulmonar e no declínio do VEF₁

Carolina Silva Barboza de Aquino¹ , Joaquim Carlos Rodrigues¹ ,
Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho^{1,2}

1. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Centro de Pesquisa Experimental, Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 11 junho 2021.

Aprovado: 26 fevereiro 2022.

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

RESUMO

Objetivo: A doença pulmonar na fibrose cística (FC) é caracterizada por episódios recorrentes de exacerbações pulmonares (EP), com declínio agudo e em longo prazo da função pulmonar (VEF₁). O objetivo deste estudo foi determinar se a espirometria de rotina aumenta a frequência de diagnóstico de EP, beneficiando a função pulmonar em longo prazo. **Métodos:** Pacientes com FC na faixa etária de 5 a 18 anos foram acompanhados durante 1 ano, ao longo do qual foram submetidos a espirometria antes de cada consulta médica. As principais variáveis foram a frequência de diagnóstico de EP e uso de antibióticos; o uso da espirometria como critério de diagnóstico de EP (declínio do VEF₁ basal $\geq 10\%$); e a mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto ao longo do tempo. Os dados foram comparados àqueles referentes aos 24 meses anteriores, período durante o qual a espirometria era realizada eletivamente a cada 6 meses. **Resultados:** O estudo incluiu 80 pacientes com FC. EP foram diagnosticadas em 27,5% das consultas, com média de frequência de 1,44 EP por paciente/ano em 2014 vs. 0,88 EP por paciente/ano em 2012 ($p = 0,0001$) e 1,15 EP por paciente/ano em 2013 ($p = 0,05$). O VEF₁ foi usado como recurso diagnóstico em 83,5% das EP. Em 21,9% das EP, a decisão de iniciar a antibioticoterapia baseou-se exclusivamente no declínio agudo do VEF₁. A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto foi de 85,7% durante o ano de acompanhamento, de 78,5% em 2013 e de 76,8% em 2012 ($p > 0,05$). A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto permaneceu acima de 80% durante os dois anos após o estudo. **Conclusões:** A espirometria de rotina está associada a taxas mais elevadas de diagnóstico e tratamento de EP e possivelmente tem impacto na função pulmonar em longo prazo.

Descritores: Fibrose cística; Testes de função respiratória; Infecções respiratórias; Espirometria.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade para pacientes com fibrose cística (FC), caracterizada por episódios recorrentes de piora aguda dos sintomas pulmonares, conhecidos como exacerbações pulmonares (EP).⁽¹⁻³⁾ A gravidade da doença pulmonar é avaliada pelo VEF₁, que é um preditor de mortalidade bem documentado^(4,5) e que é usado como desfecho em ensaios clínicos^(6,7) e como parâmetro para indicar e monitorar respostas terapêuticas,⁽⁸⁾ bem como para encaminhar pacientes para transplante de pulmão.⁽⁹⁾ A taxa anual de declínio do VEF₁ tem sido usada como preditor de sobrevida e é uma medida de desfecho robusta em ensaios clínicos, embora ainda seja subutilizada, em virtude da variabilidade individual do VEF₁ ao longo do tempo.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O VEF₁ também é usado rotineiramente como um dos parâmetros para o diagnóstico de EP, que se estabelece com base em características clínicas e resultados de espirometria.⁽⁶⁾ As EP têm um grande impacto na sobrevida

em longo prazo, na qualidade de vida e na deterioração da função pulmonar.⁽¹³⁾ Aproximadamente um quarto dos pacientes não recuperam sua função pulmonar basal após o tratamento com antibióticos intravenosos ou orais.^(14,15) Apesar de seu papel significativo na progressão da doença pulmonar, as EP ainda não são totalmente compreendidas, e ainda não há uma definição clara nem critérios bem estabelecidos para seu diagnóstico. Isso resulta em discrepâncias entre muitos centros de FC quanto ao tratamento das EP, o que aumenta o risco de declínio significativo da função pulmonar para os pacientes.⁽¹⁶⁾ Nos últimos anos, alguns autores têm recomendado a antibioticoterapia em casos de declínio agudo do VEF₁ ($\geq 10\%$ do VEF₁ em porcentagem do previsto na linha de base), mesmo na ausência de sinais e sintomas clínicos.^(17,18) Eles argumentam que essa abordagem está associada a uma maior probabilidade de recuperação da função pulmonar e tem benefícios em longo prazo.^(17,18)

Várias diretrizes internacionais de FC recomendam que o VEF₁ seja medido rotineiramente em todas as consultas médicas,⁽¹⁹⁻²¹⁾ mas essa prática não é

Endereço para correspondência:

Carolina Silva Barboza de Aquino. Serviço de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-8500 ou 55 71 99978-2681. E-mail: aquinocarolina04@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

universalmente adotada por diversos motivos. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, por exemplo, existem centros com recursos técnicos e financeiros limitados, o que limita a disponibilidade de testes de função pulmonar. Em nosso centro de FC, os pacientes costumam fazer consultas médicas a cada 2 meses, e a espirometria costumava ser realizada a cada 6 meses. O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto que a realização de espirometria em cada consulta tem na frequência de diagnóstico de EP e na função pulmonar em longo prazo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo no qual foram incluídos pacientes com FC na faixa etária de 5 a 18 anos, acompanhados no ambulatório de nossa instituição. O diagnóstico de FC baseou-se na triagem neonatal ou em manifestações clínicas, em conjunto com dois testes positivos de cloreto no suor (> 60 mmol/L) e/ou identificação de duas variantes patogênicas no gene *CFTR*. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE: 28176614.7.0000.0068), e os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes com mais de 7 anos de idade assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido modificado.

A partir de janeiro de 2014, todos os pacientes com FC atendidos em nosso ambulatório foram submetidos a espirometria, cujos resultados ficaram imediatamente à disposição do médico assistente durante a consulta. A espirometria foi realizada com um espirômetro Koko® previamente calibrado (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), em conformidade com as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*. O VEF_1 em porcentagem do previsto foi calculado por meio da equação da *Global Lung Initiative*.⁽²²⁾ Todos os pacientes incluídos foram acompanhados durante 12 meses consecutivos a partir da data de entrada, e as consultas foram geralmente agendadas com 2-3 meses de intervalo, com consultas urgentes não agendadas quando necessário. No fim de cada consulta, o médico assistente completava um questionário sobre a realização ou não de diagnóstico de EP na ocasião, a prescrição ou não de antibioticoterapia e a contribuição ou não da espirometria pré-consulta para a decisão a respeito do tratamento. Apenas as EP diagnosticadas durante as consultas foram consideradas nas análises de frequência, mas muitos pacientes foram atendidos em consultas não agendadas. A escolha dos antibióticos foi guiada pela cultura, em conformidade com as diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da FC.⁽²¹⁾

Os dados coletados durante os 12 meses de acompanhamento foram comparados àqueles referentes aos 24 meses anteriores ao estudo, período durante o qual a espirometria era realizada em intervalos de 6 meses. Para facilitar a descrição dos desfechos, os 24 meses anteriores ao estudo foram denominados 2012 e 2013, e o ano de acompanhamento, 2014. Os dados referentes aos 24 meses anteriores ao estudo foram extraídos dos prontuários médicos dos pacientes.

Além disso, os valores de VEF_1 referentes os anos de 2015 e 2016 foram extraídos do Registro Brasileiro de FC. O registro contém o melhor VEF_1 (em L) em um determinado ano e os dados antropométricos coletados no mesmo dia, o que permite o cálculo do VEF_1 em porcentagem do previsto.

O desfecho primário foi o diagnóstico de EP, cuja definição foi nova prescrição de antibioticoterapia em virtude de piora clínica dos sintomas respiratórios. O desfecho secundário foi a utilidade dos resultados da espirometria para o diagnóstico de EP, estabelecido pelo médico assistente usando como critério o declínio do $VEF_1 \geq 10\%$ com ou sem piora dos sintomas pulmonares indicativos de EP. O desfecho terciário foi o VEF_1 em porcentagem do previsto na linha de base, cuja definição foi o melhor VEF_1 em porcentagem do previsto em um determinado ano. Os dados qualitativos estão descritos em forma de frequências absolutas e relativas (proporções), ao passo que os dados quantitativos estão resumidos em forma de médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, dependendo do padrão de distribuição de cada variável. O teste t pareado e o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon foram realizados para avaliar a contribuição da espirometria às decisões clínicas, bem como para comparar a média do VEF_1 antes e depois da intervenção. Para a análise comparativa dos dados nos três períodos, foram incluídos apenas os pacientes com dados históricos. A análise dos três períodos foi realizada em pares, com a inclusão dos IC95%. A probabilidade de erro tipo I foi fixada em $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas por meio do programa IBM SPSS, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 80 pacientes no total. A média de idade foi de 12,1 anos (Figura 1). As características dos pacientes estão descritas na Tabela 1. Durante o acompanhamento, ocorreram 418 consultas e uma média de 5,2 consultas por paciente/ano. EP foram diagnosticadas em 27,5% das consultas (115 ocasiões), com média de frequência de 1,44 EP por paciente/ano (Figura 2). Trata-se de uma frequência significativamente maior do que a observada no ano de 2012 (0,88 EP/paciente/ano), embora tenha havido uma diferença marginal no ano de 2013 (1,15 EP/paciente/ano).

A grande maioria das EP foi tratada em âmbito ambulatorial com antibióticos orais em 85% das ocasiões e antibióticos inalatórios em 5% dos casos (com ou sem antibióticos orais). A hospitalização para tratamento com antibióticos intravenosos foi indicada em 10,4% dos casos. A função pulmonar (VEF_1) foi citada pelo médico assistente como critério de diagnóstico de EP em 83,5% dos casos. Em 21,9% dos casos que receberam diagnóstico de EP, a decisão de iniciar a antibioticoterapia foi tomada com base exclusivamente no declínio agudo do VEF_1 (Figura 3). Além disso, em aproximadamente 9% das ocasiões,

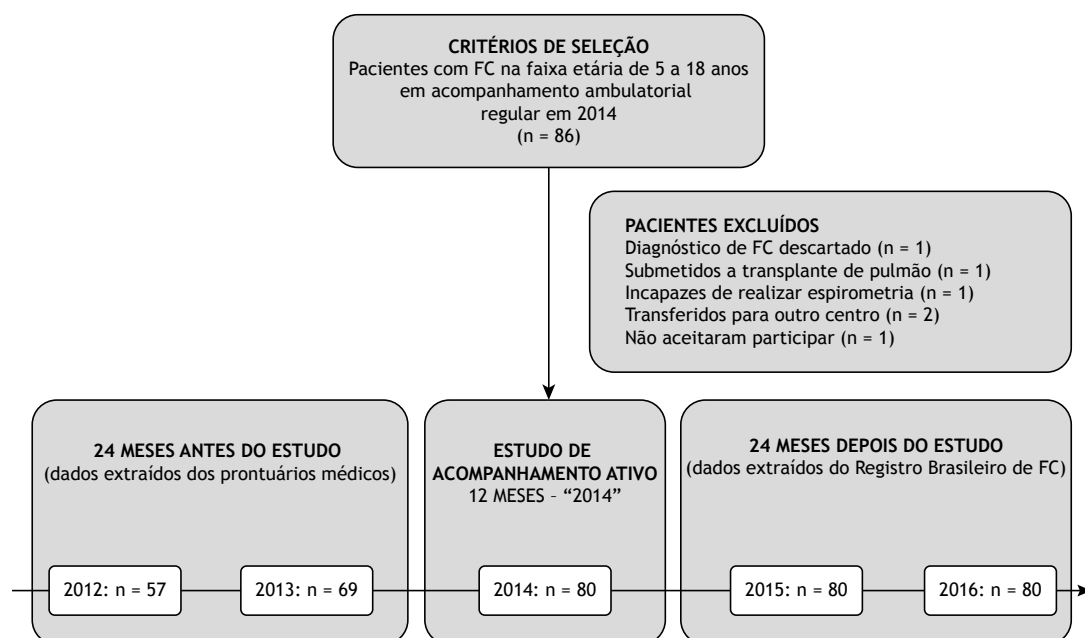


Figura 1. Desenho do estudo. O estudo terminou em outubro de 2015, quando o último paciente a ser incluído na análise completou 12 meses de acompanhamento. FC: fibrose cística.

Tabela 1. Características basais da população do estudo (N = 80).^a

Característica	Resultado
Sexo	
Feminino	31 (38,7)
Masculino	49 (61,3)
Idade, anos	12,13 ± 3,43
Idade no momento do diagnóstico, anos	2,60 ± 3,71
Genótipo	
F508del heterozigoto	30 (40,5)
F508del homozigoto	32 (43,3)
Outro	12 (16,2)
Insuficiência pancreática	80 (100)
IMC, kg/m²	17,38 ± 3,64
Escore de Shwachman-Kulczycki	73,4 ± 14,7
Microbiologia	
<i>Staphylococcus aureus</i>	67 (84,8)
SARM	16 (20,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37 (46,8)
Uso crônico de medicamento	
Dornase alfa	71 (89,9)
Tobramicina inalatória	33 (41,8)
Solução salina hipertônica	29 (36,7)
Azitromicina	30 (39,2)
Moduladores de CFTR	0
VEF₁, % do previsto	
≥ 90 (normal)	32 (40)
70-89 (normal/leve)	21 (26,3)
40-69 (moderado)	18 (22,5)
< 40 (grave)	9 (11,2)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; e CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [(proteína) reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística]. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média ± dp.

os médicos relataram que a espirometria contribuiu para a exclusão de um episódio de EP.

A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto durante o período de acompanhamento foi de 85,7% (IIQ: 54,7-102,7). O valor foi consideravelmente maior que o dos 24 meses anteriores ao estudo [76,9% (IIQ: 57,6-95,2) em 2012 e 78,5% (IIQ: 54,0-101,2) em 2013], mas a diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 4). Quando os dados provenientes dos anos de 2015 e 2016 foram incluídos na análise, observamos um declínio linear constante de aproximadamente 2% ao ano da mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto durante o período de acompanhamento. No entanto, os valores permaneceram acima de 80% nos anos que se seguiram ao estudo (Figura 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a realização de espirometria em cada consulta tem um impacto significativo no diagnóstico de EP durante o manejo ambulatorial de pacientes com FC. A espirometria também foi associada a um aumento significativo da função pulmonar. Esses achados reforçam as recomendações de várias diretrizes de que a espirometria seja realizada em cada consulta e também indicam que reconhecer e tratar EP com mais frequência resulta em melhor função pulmonar para pacientes com FC.

Um declínio do VEF₁ ≥ 10% foi identificado em 83,5% das EP, e esse achado foi frequentemente usado para a decisão clínica de iniciar a antibioticoterapia. Assim, observou-se uma tendência para diagnosticar mais EP e, consequentemente, prescrever mais ciclos de antibióticos em comparação com os anos anteriores ao estudo. Embora ainda não haja uma definição clara de EP, o critério mais usado⁽⁶⁾ determina que

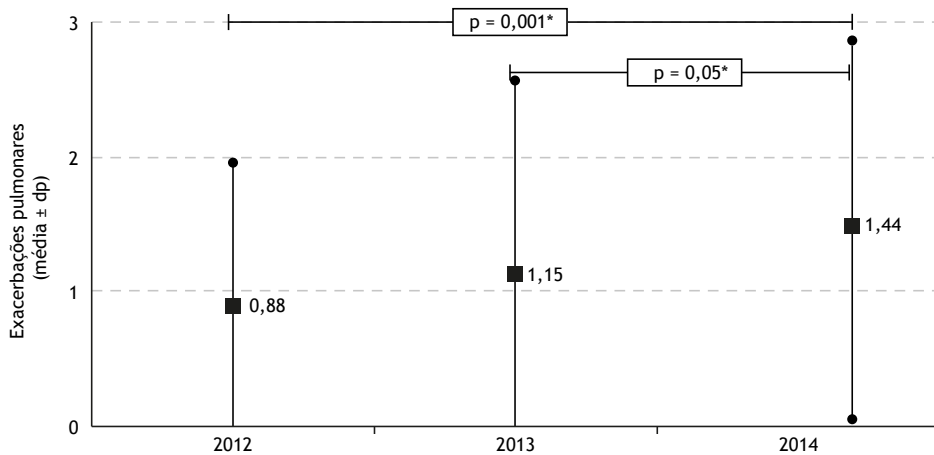


Figura 2. Frequência de exacerbações pulmonares na população do estudo (N = 80), expressa em forma de média $\pm$ dp de exacerbações pulmonares por paciente/ano durante o período de acompanhamento e os dois anos anteriores. *Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

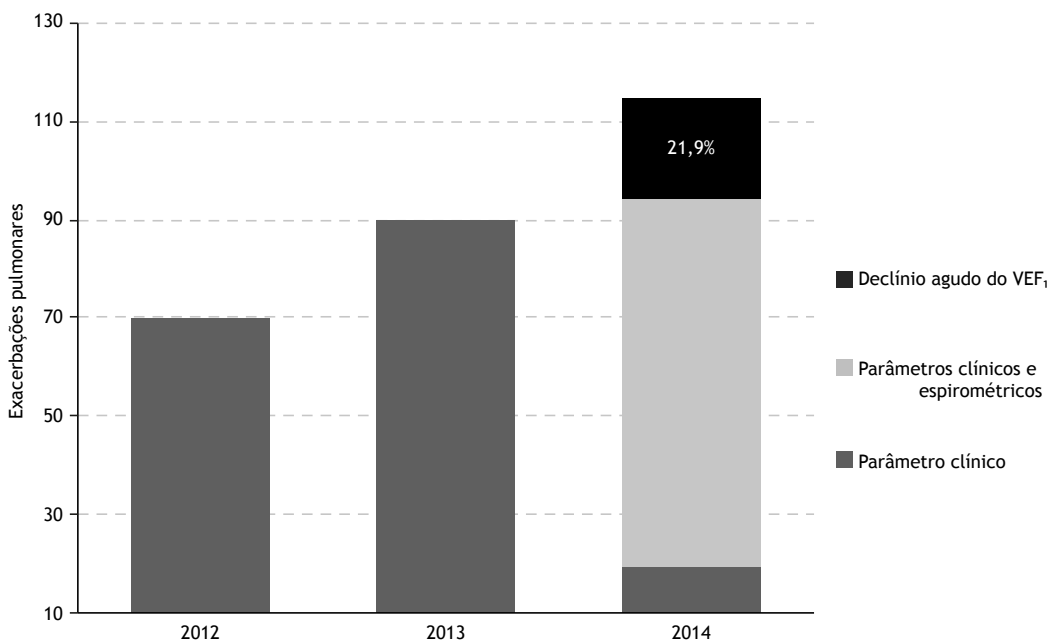


Figura 3. Frequência absoluta do diagnóstico de exacerbação pulmonar na população do estudo (N = 80) nos anos de 2012, 2013 e 2014. O ano de 2014 mostra os critérios usados para o diagnóstico de exacerbações pulmonares.

um declínio do VEF₁ basal $\geq 10\%$ esteja associado a outras 3 de 11 características clínicas para que se estabeleça o diagnóstico de EP.⁽⁶⁾ Atualmente, ainda há muita controvérsia a respeito da definição de EP.⁽¹⁶⁾ A maioria das definições geralmente envolve uma decisão médica de iniciar um novo ciclo de antibióticos, guiada pela piora da doença respiratória, evidenciada pela intensificação ou por novos sinais e sintomas pulmonares. No entanto, fica claro que as medidas de VEF₁ são muito importantes.^(16,23)

Medir o VEF₁ com frequência é vital para monitorar suas variações e avaliar a gravidade da doença pulmonar na FC. Morgan et al.⁽²⁴⁾ mostraram que a variabilidade do VEF₁ basal é um preditor de declínios subsequentes da função pulmonar em todos os estágios da doença. Os autores concluíram que a quantificação das alterações

do VEF₁ é importante para identificar pacientes com maior risco de declínio da função pulmonar.⁽²⁴⁾ Além disso, há dados que sugerem que pacientes com VEF₁ basal mais alto têm maior risco de declínio do VEF₁ ao longo do tempo,⁽¹⁷⁾ o que pode ser explicado pelo fato de que esses pacientes recebem menos intervenções terapêuticas quando apresentam declínio do VEF₁ (antibióticos e hospitalizações, por exemplo).⁽²⁵⁾ O presente estudo mostrou que 21,9% dos diagnósticos de EP foram reconhecidos exclusivamente pelo declínio agudo do VEF₁ na ausência de outros sinais e sintomas de piora da doença pulmonar.

Um aumento significativo do diagnóstico de EP foi observado no presente estudo em decorrência de medidas frequentes do VEF₁. No entanto, outros estudos mostram que os médicos não tratam todos os

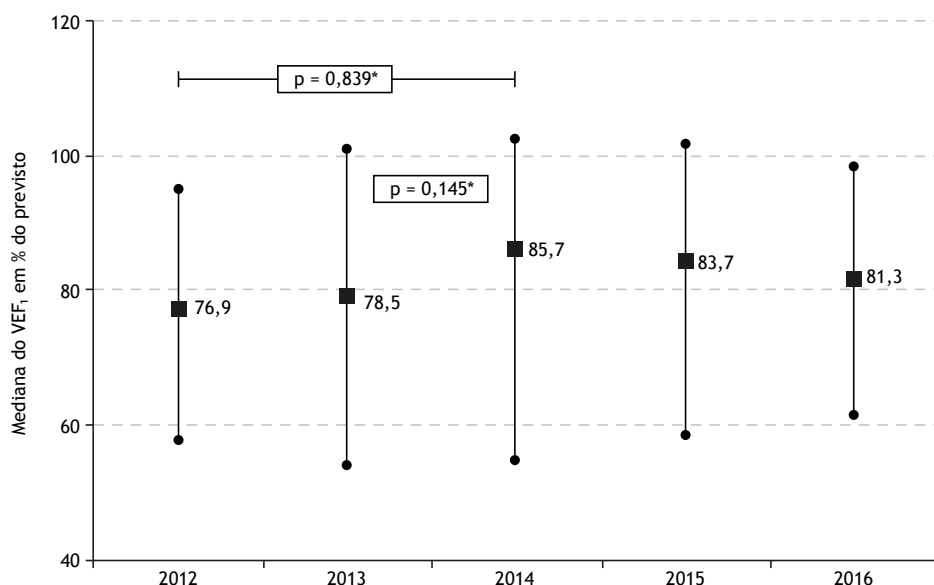


Figura 4. Mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto (IIQ) durante o estudo. Os dados referentes aos anos de 2015 e 2016 foram extraídos do Registro Brasileiro de Fibrose Cística. *Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.

episódios de declínio do VEF₁, mesmo quando a queda é $\geq 10\%$.⁽²³⁾ Em uma análise retrospectiva de dados provenientes de um estudo epidemiológico sobre a FC,⁽²⁶⁾ Wagener et al.⁽²³⁾ mostraram que 29,3% dos pacientes com declínio agudo do VEF₁ $\geq 10\%$ não foram tratados com antibióticos, principalmente se não haviam sido internados para tratamento intravenoso de EP no ano anterior. Isso pode resultar em um declínio significativo da função pulmonar ao longo do tempo porque metade dos declínios funcionais observados em pacientes com FC está associada à ocorrência de EP.⁽¹⁶⁾ Uma frequência maior de EP e um intervalo menor entre elas estão associados a um maior declínio do VEF₁, principalmente se o intervalo entre as EP for menor que 6 meses.⁽¹³⁾

A maioria das EP identificadas no presente estudo teve apresentação leve a moderada caracterizada por uma proporção maior de uso de antibióticos orais (85%); apenas 10% dos pacientes necessitaram de hospitalização para tratamento com antibióticos intravenosos. Embora esses eventos aparentemente tenham tido um impacto pequeno, a maioria dos pacientes com EP tratados por via oral apresentou declínio do VEF₁. É possível que isso indique um declínio lento ou em longo prazo e uma falta de percepção. Dados recentes indicam que mesmo as EP tratadas por via oral podem ter um impacto significativo no declínio da função pulmonar, mesmo em pacientes sem declínio significativo do VEF₁ no momento do diagnóstico de EP.⁽¹⁵⁾ Ainda há controvérsias no estabelecimento do VEF₁ basal de um paciente e na definição da recuperação esperada após o tratamento de uma EP. No entanto, é razoável sugerir que é mais prejudicial deixar de diagnosticar e tratar uma EP do que tratar excessivamente os pacientes por um diagnóstico incorreto.⁽¹⁶⁾

O presente estudo tem várias limitações. O estudo não foi randomizado, e não avaliamos as variações do

VEF₁ ao longo do tempo como medida de desfecho ou outros aspectos que poderiam ter impacto no declínio da função pulmonar, tais como colonização microbológica e adesão ao tratamento. Não foram incluídos pacientes com doença pulmonar mais avançada e hospitalizações frequentes e prolongadas, porque esses pacientes tiveram poucas consultas ambulatoriais. Os dados referentes ao VEF₁ nos anos de 2015 e 2016 não foram obtidos durante consultas regulares, mas sim por meio do Registro Brasileiro de FC. Além disso, seria necessário um período maior de acompanhamento para determinar a taxa anual de declínio do VEF₁ e identificar fatores de risco adicionais. Um possível viés é uma mudança de comportamento dos médicos assistentes diante de dados de função pulmonar mais frequentes. Por outro lado, trata-se de um estudo de vida real, e os resultados foram tão impressionantes para nosso centro que a espirometria foi definitivamente incorporada à rotina de consultas ambulatoriais para pacientes com FC, fornecendo dados para estudos futuros.

A hipótese de que o diagnóstico mais precoce e o tratamento mais frequente de EP estão associados à melhora da função pulmonar em pacientes com FC parece ser muito provável. A mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto aumentou de 78,5% para 85,7% durante o período de acompanhamento. Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa, a melhora manteve-se nos anos seguintes em que se manteve o protocolo de espirometria pré-consulta, com mediana do VEF₁ em porcentagem do previsto acima de 80%.

Novos dados advindos do uso de recursos tecnológicos como o monitoramento domiciliar eletrônico sugerem que medidas seriadas do VEF₁ podem melhorar a capacidade de detectar uma EP em casa, com alta sensibilidade e especificidade.⁽²⁷⁾ Além disso, em um estudo recente, Schechter et al. relataram os resultados

promissores de uma abordagem padronizada para reconhecer e tratar EP o mais cedo possível.⁽²⁸⁾ A abordagem enfatizou medidas frequentes do VEF₁, sendo muito sensível e consistente no que tange à intervenção, que é desencadeada por alterações pequenas (de 5%) do VEF₁ em porcentagem do previsto. Os autores relataram uma melhora significativa e evidente na função pulmonar: a média do VEF₁ em porcentagem do previsto aumentou de 87% para 98% em 5 anos.⁽²⁸⁾

O presente estudo demonstrou que a realização de espirometria em pacientes com FC durante as consultas de rotina resultou em um aumento significativo da frequência de diagnóstico e tratamento de EP. O impacto de uma iniciativa tão simples pode ser substancial e ainda mais relevante em países como o Brasil, com recursos reduzidos de tratamento e restrições financeiras. Mais

estudos poderiam ser úteis para identificar outros aspectos que tenham impacto na função pulmonar de pacientes com FC no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos pacientes, pais e clínicos as contribuições que deram a este estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CSBA, JCR e LVRFSF: concepção e planejamento do estudo. CSBA e LVRFSF: redação e revisão do manuscrito. LVRFSF: aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
- Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14 Suppl 1:6-9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.01.007>
- Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-216. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006512>
- Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(4):206-214. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.03.005>
- Schluchter MD, Konstan MW, Drumm ML, Yankaskas JR, Knowles MR. Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):780-786. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1919OC>
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-1756. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>
- Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest*. 1998;113(1):217-226. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.217>
- Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(2):155-157. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043372>
- Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545-553. <https://doi.org/10.1002/ppul.21388>
- Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV1 decline as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):332-338. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.05.004>
- Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-66. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159111>
- Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-632. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1421OC>
- Stanojevic S, McDonald A, Waters V, MacDonald S, Horton E, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations treated with oral antibiotics on clinical outcomes in cystic fibrosis. *Thorax*. 2017;72(4):327-332. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208450>
- Schechter MS. Reevaluating approaches to cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(S3):S51-S63. <https://doi.org/10.1002/ppul.24125>
- Morgan WJ, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, VanDevanter DR, Konstan MW, et al. Relationship of Antibiotic Treatment to Recovery after Acute FEV1 Decline in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):937-942. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-615OC>
- Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2):134-139.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2007.03.006>
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S73-S93. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2009.09.001>
- Athanazio RA, Silva Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
- Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-552. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0323OC>
- Wagener JS, Williams MJ, Millar SJ, Morgan WJ, Pasta DJ, Konstan MW. Pulmonary exacerbations and acute declines in lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.003>
- Morgan WJ, VanDevanter DR, Pasta DJ, Foreman AJ, Wagener JS, Konstan MW, et al. Forced Expiratory Volume in 1 Second Variability Helps Identify Patients with Cystic Fibrosis at Risk of Greater Loss of Lung Function [published correction appears in *J Pediatr*. 2018 Jun;197:322]. *J Pediatr*. 2016;169:116-21.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.08.042>
- Morgan WJ, Wagener JS, Yegin A, Pasta DJ, Millar SJ, Konstan MW, et al. Probability of treatment following acute decline in lung function in children with cystic fibrosis is related to baseline pulmonary function. *J Pediatr*. 2013;163(4):1152-7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.05.013>
- Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28(4):231-241. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199910\)28:4<231::AID-PPUL1>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199910)28:4<231::AID-PPUL1>3.0.CO;2-2)
- van Horck M, Winkens B, Wesseling G, van Vliet D, van de Kant K, Vaassen S, et al. Early detection of pulmonary exacerbations in children with Cystic Fibrosis by electronic home monitoring of symptoms and lung function [published correction appears in *Sci Rep*. 2018 Dec 13;8(1):17946]. *Sci Rep*. 2017;7(1):12350. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10945-3>
- Schechter MS, Schmidt HJ, Williams R, Norton R, Taylor D, Molzhan A. Impact of a program ensuring consistent response to acute drops in lung function in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(6):769-778. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.003>



Hospitalizações por embolia pulmonar no Brasil (2008-2019): um estudo ecológico e de séries temporais

Jéssica Alves Gomes¹, José Elias Bezerra Barros¹,
André Luis Oliveira do Nascimento¹, Carlos Alberto de Oliveira Rocha¹,
João Paulo Oliveira de Almeida¹, Gibson Barros de Almeida Santana¹,
Divanise Suruagy Correia², Márcio Bezerra Santos³,
Rodrigo Feliciano do Carmo^{4,5}, Carlos Dornels Freire de Souza^{1,6}

1. Núcleo de Estudos de Medicina Social e Preventiva, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL), Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió (AL), Brasil.
3. Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju (SE), Brasil.
4. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina (PE), Brasil.
5. Programas de Pós-Graduação em Biociências e Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina (PE), Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL), Brasil.

Recebido: 16 outubro 2021.

Aprovado: 29 janeiro 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca (AL), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as tendências temporais das hospitalizações por Embolia Pulmonar (EP) no Brasil, assim como suas regiões e estados no período entre 2008 e 2019. **Métodos:** Foi realizado um estudo ecológico e de série temporal. Os dados foram obtidos do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil. O modelo de regressão de pontos de inflexão foi aplicado para análises de tendências temporais. As tendências foram classificadas como crescentes, decrescentes ou estacionárias de acordo com a inclinação da linha de regressão. O percentual de variação anual (APC) e Percentual de Variação Médio do Período (AAPC) foram calculados considerando Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) e significância de 5%. Além disso, foram elaborados mapas de distribuição espacial dos indicadores epidemiológicos relacionados à EP no Brasil. **Resultados:** Houve uma tendência crescente na taxa de hospitalização de EP no Brasil, variando de 2,57 em 2008 a 4,44/100.000 em 2019 (AAPC=5,6%; $p<0,001$). Os custos totais e médios de hospitalização também mostraram uma tendência crescente no país (AAPC=9,2% e 3,0%, respectivamente). Ainda assim, houve uma diminuição na taxa de mortalidade hospitalar (de 21,21% para 17,11%; AAPC=-1,9%; $p<0,001$). Tendências similares foram observadas na maioria das regiões. O tempo médio de hospitalização no Brasil mostrou uma tendência estacionária. A taxa de hospitalização também aumentou em 18 estados (66,67%). Sete estados mostraram uma diminuição na taxa de mortalidade (25,93%), exceto Roraima, que mostrou uma tendência crescente. **Conclusão:** As hospitalizações de EP representam um grave problema de saúde pública no Brasil, e os padrões temporais aqui observados demonstraram uma tendência crescente em todas as regiões e estados do país.

Descritores: Embolia pulmonar; Epidemiologia; Estudos ecológicos; Séries cronológicas.

INTRODUÇÃO

A Embolia Pulmonar (EP) é considerada uma condição clínica grave, caracterizada por obstrução, geralmente por um trombo que está situado na artéria pulmonar ou em um de seus ramos,⁽¹⁾ causando hipoxemia, liberação de vasoconstritores potentes, aumento da resistência vascular pulmonar e pós-carga ventricular.^(2,3)

Atualmente, a EP é considerada uma das principais causas de morte em pacientes hospitalizados.⁽⁴⁾ Após um primeiro episódio de embolia, há uma chance 39,9% maior de recorrência nos dez anos seguintes, com o risco de morte sendo maior durante os dois primeiros anos.⁽⁵⁾ Além disso, a taxa de mortalidade é aproximadamente 15,3% em três meses, e varia de 25% a 30% em cinco anos, se não for tratada.⁽⁶⁾

O envelhecimento é um dos principais fatores associados ao aumento do risco de desenvolvimento de tromboembolismo.⁽⁷⁾ No Brasil, estima-se que em 2050 a população idosa atingirá 30,3 milhões, aproximadamente 14,6% do número total de brasileiros. Além disso, o aumento da expectativa de vida tem sido acompanhado por mudanças epidemiológicas e um aumento das doenças crônicas e fatores de risco, tais como obesidade e doenças cardiovasculares (hipertensão, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca), que aumentam o risco de embolia pulmonar.⁽⁷⁾ Em 2020, por exemplo, dados da pesquisa Vigitel (Vigilância dos fatores de risco e proteção para doenças crônicas por pesquisa telefônica) mostraram uma prevalência de obesidade em 21,5% dos entrevistados, e de hipertensão em 25,5% destes nas capitais brasileiras.⁽⁸⁾

Endereço para correspondência:

Carlos Alberto de Oliveira Rocha. Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca. Rodovia AL-115, Bom Sucesso, CEP 57309-005, Arapiraca, AL, Brasil.
Tel.: +55 82 3482-1800. E-mail: carlos.alberto@arapiraca.ufal.br
Apoio financeiro: Nenhum.

No período entre 2003 e 2013, o número anual de episódios de hospitalização de pacientes diagnosticados com embolia pulmonar mostrou um aumento na taxa de incidência de 20,6 para 35,01. Por outro lado, a disponibilidade e uso de ferramentas de estratificação de risco e diagnóstico no ambiente hospitalar tem apoiado a identificação precoce de pacientes com baixo risco de complicações, que têm alta precoce, desta forma impactando a redução dos custos hospitalares.⁽⁹⁾

No Brasil, os estudos anteriores sobre a epidemiologia da EP são escassos. Ademais, os estudos disponíveis na literatura científica podem não refletir a realidade atual, pois os períodos de tempo das análises estão desatualizados. Nesse sentido, o Brasil carece de novas avaliações sobre a tendência temporal da EP em nível nacional, que são bastante importantes para a concepção e implementação de estratégias de saúde pública. Assim, este estudo visou avaliar a tendência temporal de internações de EP no Brasil, suas regiões e estados, no período entre 2008 e 2019.

MÉTODOS

Um estudo ecológico e de série temporal foi realizado utilizando dados das admissões hospitalares de EP de janeiro de 2008 a dezembro de 2019 no Brasil, assim como suas regiões e estados. Foi utilizada uma série temporal de 10 anos, pois esta permite identificar mudanças na ocorrência do fenômeno estudado. Ademais, 2020 não foi incluído no estudo devido à pandemia de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Durante este período, a população brasileira aumentou de 191 milhões de habitantes para cerca de 210 milhões, sendo as regiões Sudeste (88 milhões) e Nordeste (56 milhões) as mais populosas.⁽¹⁰⁾

Neste estudo, foram avaliadas as seguintes variáveis: i) número de internações; ii) taxa de internação por 100.000 habitantes; iii) custo total e médio (BLR) da Autorização de Internação Hospitalar (AIH); iv) tempo de internação (em dias); v) tempo médio de internação (em dias); e vi) número de óbitos e taxa de mortalidade intra-hospitalar (%). Os dados foram extraídos do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.⁽¹¹⁾

É importante ressaltar que o SIH reúne informações de cerca de 70% das internações hospitalares públicas do país.⁽¹¹⁾ Seu instrumento de coleta de dados é o AIH, atualmente emitido pelos estados e possui como base uma única série numérica definida anualmente por decreto do Ministério da Saúde (MS) do Brasil.⁽¹¹⁾ Os dados relacionados ao CID-1/I26 foram coletados. Além disso, os dados populacionais utilizados no estudo foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),⁽¹⁰⁾ considerando o censo 2010 e as projeções intercensitárias para outros anos.

As análises de tendência temporal foram realizadas utilizando o modelo de regressão de pontos de inflexão (*Joinpoint regression model*). Este método consiste em um modelo de regressão que testa se uma linha

com múltiplos segmentos é estatisticamente mais adequada para descrever a evolução temporal de um conjunto quando comparada a uma linha reta ou a menos segmentos.⁽¹²⁾ Além disso, a Variação Percentual Anual (APC) (em inglês *Annual Percentage Variation* [APV]) e a Variação Percentual Anual Média (AAPC) (em inglês *Annual Percentage Variation Average* [APVA]) foram calculadas considerando um Intervalo de Confiança (IC) de 95% (95% IC) e significância de 5% ($p < 0,05$). A tendência pode ser classificada como crescente (APC/AAPC+ e $p < 0,05$), decrescente (APC/AAPC- e $p < 0,05$) ou estacionária (valor de $p > 0,05$). O modelo identifica automaticamente o momento em que ocorreu uma inflexão. Nesse sentido, cada local analisado pode apresentar diferentes tendências em distintos pontos no tempo. As análises de tendências de tempo foram realizadas usando o programa de software de regressão Joinpoint (versão 4.5.0.1, National Center Institute, Bethesda, MD, EUA).

Para mapear a distribuição espacial dos indicadores epidemiológicos relacionados às admissões hospitalares para EP, primeiramente foi obtida a malha cartográfica digital (em formato *shapefile*) do Brasil, segmentada por regiões e estados, no Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude. A malha também foi obtida do banco de dados do IBGE.⁽¹⁰⁾ Posteriormente, foram construídos mapas, considerando os dados de todos os indicadores epidemiológicos aqui avaliados. Os resultados foram representados em mapas coropléticos. Foi utilizado o software QGIS, versão 3.4.11 (QGIS Development Team; OpenSource Geospatial Foundation Project) para desenvolver os mapas.

Considerando o uso de dados secundários, nos quais não é possível identificar nenhum assunto, não houve o requerimento da aprovação de um comitê de ética.

RESULTADOS

Distribuição espacial dos indicadores epidemiológicos sobre embolia pulmonar no Brasil (2008-2019)

No período analisado (2008-2019), foi registrado um total de 81.152 casos de EP no Brasil, o que corresponde a uma taxa de hospitalização de 3,38 por 100.000 habitantes. Estas hospitalizações custaram um total de R\$ 138 milhões e uma média de R\$ 1.676,30 por hospitalização. A soma do tempo total de hospitalização foi de 774.427 dias, e a média foi de 9,5 dias por hospitalização. Dentre os casos, tem-se que 16.332 evoluíram para morte (taxa de mortalidade hospitalar = 20,1%; Figura 1A-H).

A região Sudeste ficou em primeiro lugar em cinco indicadores, tais como: número de internações ($n=44.945$); custo total de internações (R\$ 79.291.311,70); tempo total de internação (450.176 dias); número de óbitos (9.277); e custo médio por internação (R\$ 1.744). Ademais, nota-se que a região Sul teve a maior taxa de hospitalização (5,7/100.000), e a região Nordeste teve a maior média de tempo de hospitalização

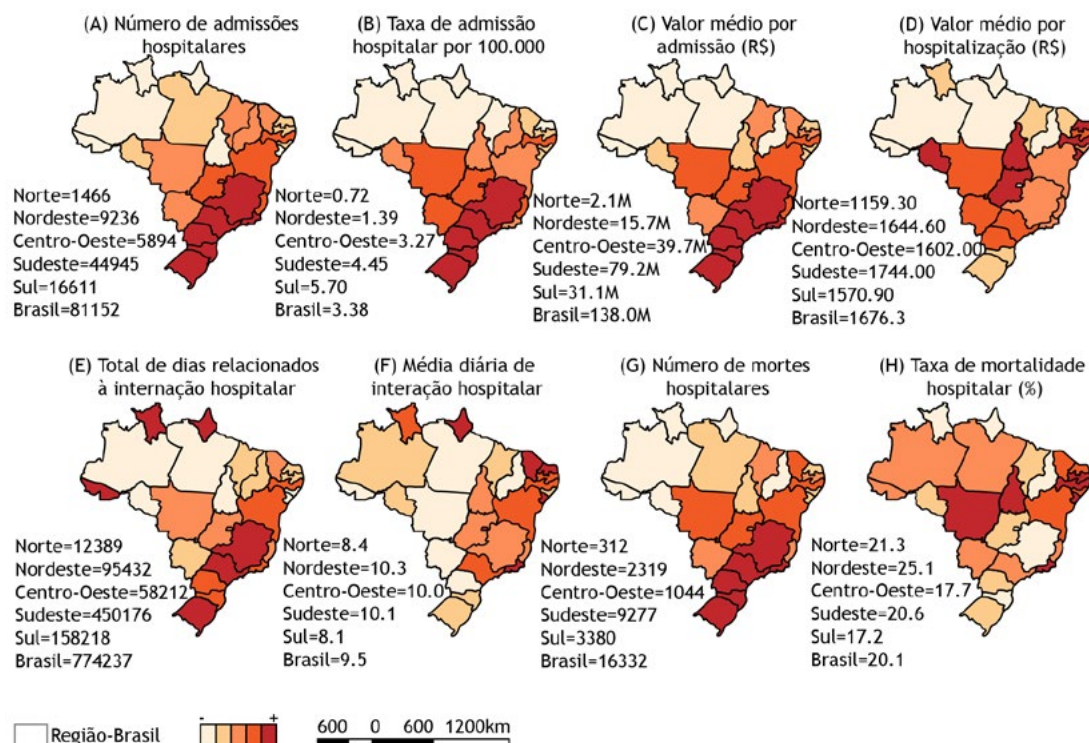


Figura 1. Mapas de distribuição espacial dos indicadores epidemiológicos relacionados às admissões hospitalares para Embolia Pulmonar (EP) nos estados e regiões do Brasil entre 2008 e 2019.

(10,3 dias) e também a maior taxa de mortalidade intra-hospitalar (25,1%).

Em relação aos estados brasileiros, São Paulo teve o maior número de hospitalizações ($n=23.540$), custo total de hospitalização (R\$ 42.959.761,00), tempo total de hospitalização ($n=273.280$) e número de óbitos ($n=5.203$). Entretanto, o maior tempo médio de hospitalização foi observado no Distrito Federal (14 dias); ao passo que o estado de Sergipe teve o maior custo médio por hospitalização (R\$ 2.219,90); enquanto a maior taxa de hospitalização foi registrada em Minas Gerais (6,75/100.000); e a maior taxa de mortalidade hospitalar foi registrada no estado da Paraíba (45,3/100.000).

Análise da tendência temporal dos indicadores nacionais, regionais e estaduais

Uma tendência crescente na taxa de hospitalização foi observada no Brasil (de 2,57 em 2008 para 4,44/100.000 em 2019; $AAPC=5,6\%$; $p<0,001$). Da mesma forma, as regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram tendências crescentes nas taxas de hospitalização. É importante notar que a região Nordeste apresentou o maior aumento no período estudado ($AAPC=11,7\%$; $p<0,001$), enquanto a região Norte apresentou uma tendência estacionária. Quanto aos dados por estado, 66,67%

($n=18$) tiveram uma tendência crescente, enquanto em 33,33% a tendência foi estacionária. O estado de Roraima (na região Norte) teve o maior crescimento na taxa de hospitalização ($AAPC=42,7\%$; $p<0,001$; Figura 2; Tabela S1).

Da mesma forma, o custo total das hospitalizações também mostrou uma tendência crescente no Brasil (de R\$ 6,3 milhões para 16,5 milhões; $AAPC=9,2\%$; $p<0,001$). Este padrão temporal foi observado em todas as regiões brasileiras, especialmente no Nordeste ($AAPC=15,9\%$; $p<0,001$). Ademais, 20 estados (74,07%) apresentaram uma tendência crescente nos custos totais, enquanto sete estados (25,93%) apresentaram uma tendência estacionária. O estado de Roraima apresentou a maior taxa de crescimento durante o período estudado ($AAPC=113\%$; $p<0,001$; Figura 3; Tabela S2).

Além disso, o custo médio por hospitalização também mostrou uma tendência crescente no Brasil (de R\$ 1.298,24 a 1.775,4; $AAPC=3\%$; $p<0,001$) e em todas as suas regiões. As regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram o maior aumento no período ($AAPC=5,1\%$; $p<0,001$ para ambas), e a região Nordeste apresentou o menor aumento ($AAPC=2\%$; $p<0,001$). Da mesma forma, padrões temporais crescentes foram observados em 12 estados (44,44%; Figura 4; Tabela S3).

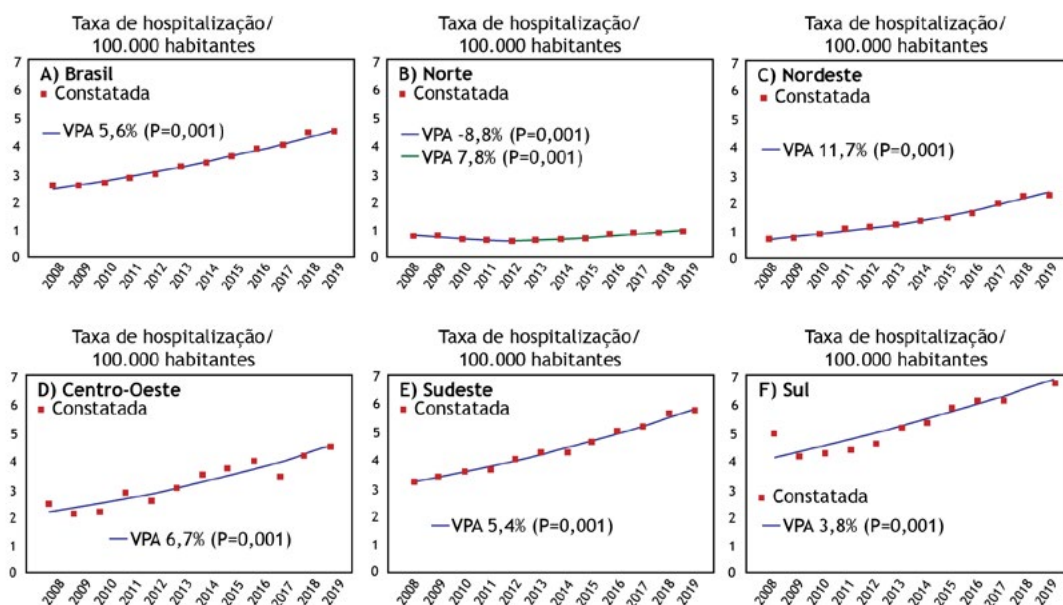


Figura 2. Tendência temporal da taxa de hospitalização devido ao Embolismo Pulmonar (EP) no Brasil, suas regiões, entre 2008 e 2019.

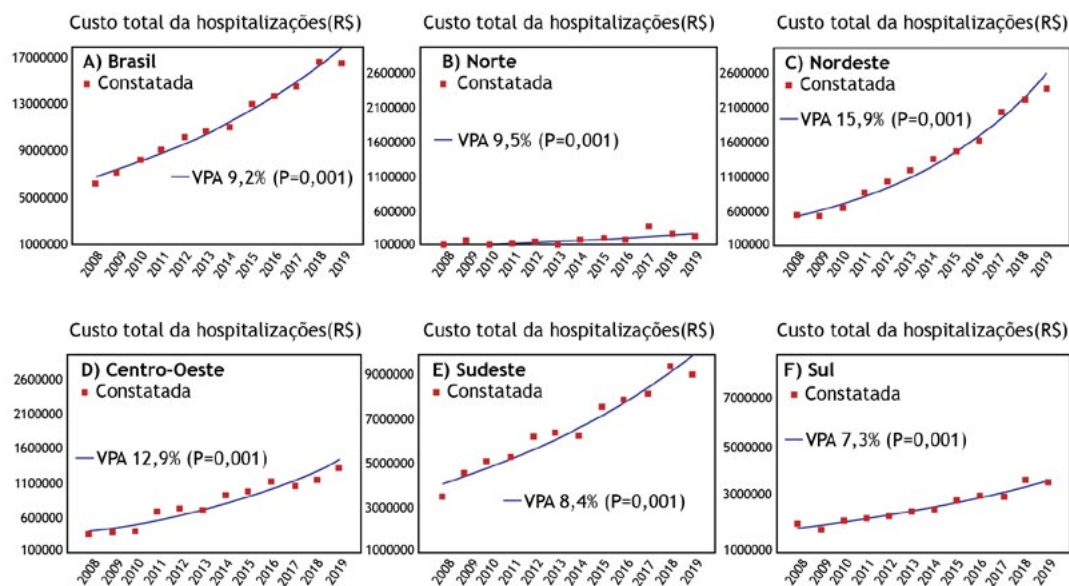


Figura 3. Tendência temporal do custo total das hospitalizações devido à Embolia Pulmonar (EP) no Brasil, suas regiões, entre 2008 e 2019.

Por outro lado, o tempo médio de hospitalização mostrou uma tendência estacionária no Brasil (de 9,1 a 8,7 dias; AAPC=-0,4%; $p=0,4$) e em todas as regiões. Não obstante, a região Sudeste apresentou uma tendência decrescente de 2010 a 2019 (APC=-1,6%; $p<0,001$). Padrões semelhantes foram observados em outras três regiões, tais como:

Centro-Oeste (2012-2018; APC=-3,2%; $p<0,001$), Sul (2013-2018; APC=-2,5%; $p<0,001$) e Nordeste (2013-2018; APC=-1,7%; $p<0,001$). Quanto às análises por estado, seis estados (22,22%) mostraram uma tendência crescente, enquanto três (11,11%) mostraram uma tendência decrescente (Figura 5; Tabela S4).

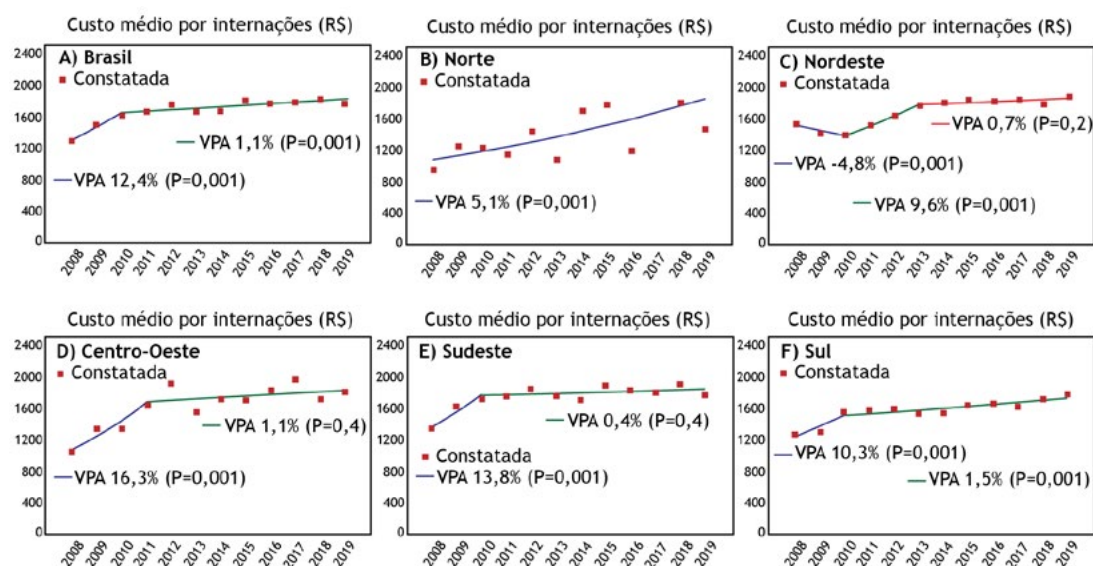


Figura 4. Tendência temporal do custo médio por internações devido à Embolia Pulmonar (EP) no Brasil, suas regiões, entre 2008 e 2019.

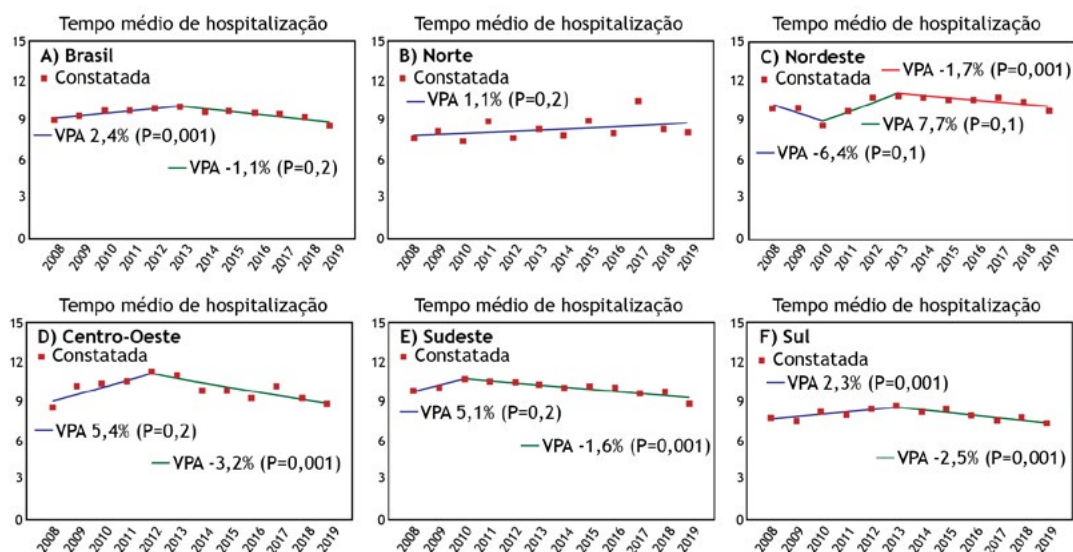


Figura 5. Tendência temporal do tempo médio de hospitalização (em dias) devido ao Embolismo Pulmonar (EP) no Brasil, suas regiões, entre 2008 e 2019.

Logo, a taxa de mortalidade hospitalar devido à EP mostrou uma tendência decrescente (de 21,21% para 17,11%; AAPC=-1,9%; $p<0,001$) no Brasil e na região Sudeste (AAPC=-2,7%; $p<0,001$). Em contrapartida, outras regiões apresentaram um padrão estacionário. Curiosamente, a região Sul apresentou um ponto de inflexão, mostrando uma tendência decrescente a partir de 2011 (APC=-4,8%; $p<0,001$).

Na análise por estados, apenas Roraima mostrou uma tendência crescente da taxa de mortalidade hospitalar (APC=85,7%; $p<0,001$), enquanto sete estados (25,93%) apresentaram uma tendência estacionária (Figura 6; Tabela S5).

As análises específicas de cada uma das regiões do Brasil e dos seus estados são apresentadas nas Tabelas Suplementares.

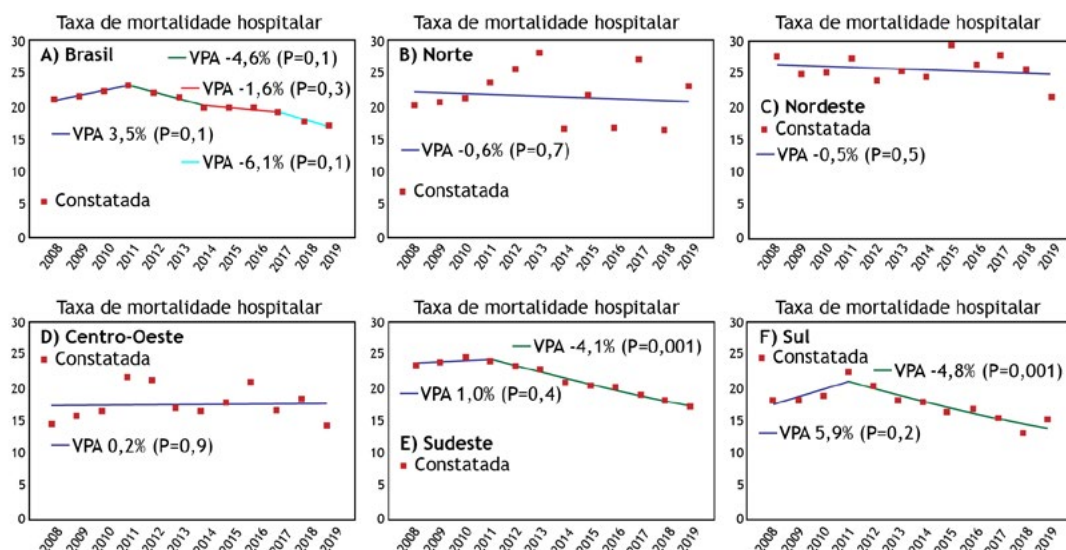


Figura 6. Tendência temporal da taxa de mortalidade hospitalar (%) devido ao Embolismo Pulmonar (EP) no Brasil, suas regiões, entre 2008 e 2019.

DISCUSSÃO

Foi realizado um estudo ecológico e populacional para avaliar as tendências temporais das admissões hospitalares causadas por EP no Brasil entre 2008 e 2019. Nossos dados mostraram uma tendência crescente na taxa e no custo total das internações de EP no Brasil. Entretanto, foi observada uma tendência decrescente na taxa de mortalidade intra-hospitalar devido à EP. Além disso, foram demonstradas importantes variações espaciais nos indicadores epidemiológicos associados à EP, bem como nas tendências temporais entre regiões e estados brasileiros.

Notavelmente, o aumento na taxa de hospitalização devido à EP observado neste estudo pode estar relacionado ao contexto de transição demográfica e epidemiológica que o Brasil vem passando nas últimas décadas, com um declínio nas taxas de natalidade e mortalidade, e um aumento significativo na expectativa de vida da população.^(13,14) O envelhecimento da população também leva a um aumento na ocorrência de doenças cardiovasculares como a EP, que corresponde a uma das doenças mais prevalentes nos idosos, especialmente naqueles com mais de 65 anos de idade.⁽⁷⁾

Estima-se que em 2050 o número de idosos no Brasil excederá o número de crianças menores de 15 anos.⁽¹⁰⁾ Em 2040, espera-se que haja cerca de 153 idosos para cada 100 jovens com menos de 15 anos de idade.⁽¹⁵⁾ Ademais, a proporção de pessoas acima de 65 anos aumentará de 9,6% em 2020 para 31,3% em 2075. Em 2100, espera-se que esta proporção seja de 34,1%.⁽¹⁶⁾ Como resultado, espera-se também um aumento na prevalência de muitas Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), tais como doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias, que representam fatores de risco ou agravantes para a ocorrência de EP.^(17,18)

No Brasil, a região Sul tem a maior taxa de envelhecimento (54,94%).⁽¹⁹⁾ Isto pode explicar a maior taxa de hospitalização por EP observada (5,7/100.000) neste estudo, quando comparado com outras regiões. Além disso, as regiões Sudeste e Sul possuem melhor infraestrutura hospitalar e disponibilidade de recursos tecnológicos no país.⁽¹⁴⁾ Consequentemente, a população tem maior acesso a ferramentas de diagnóstico, como a angiografia por Tomografia Computadorizada (TC) (angiografia TC), que permite um diagnóstico precoce e a identificação de casos que não seriam capturados por outros métodos. Além disso, podem ser utilizados escores, fluxogramas de diagnóstico e estratificação de risco, o que permite um gerenciamento mais adequado e um melhor resultado para o paciente.^(9,20-22)

Além disso, o uso de anticoagulantes orais, tais como rivaroxaban, dabigatran e apixabana, demonstrou ser uma medida eficaz para a melhoria clínica dos pacientes.^(23,24) Estes medicamentos reduziram o monitoramento e o tempo de internação hospitalar do paciente e levaram ao aumento da alta hospitalar precoce. Entretanto, o acesso a esses medicamentos ainda não é adequado, especialmente para os pacientes do sistema público, o que pode explicar a tendência estacionária no tempo médio de internação para EP.

As tendências estáveis observadas no tempo médio de internação, em nível nacional e regional, podem estar associadas à disponibilidade de recursos tecnológicos e farmacêuticos. Por exemplo, apesar da tendência estacionária observada no Brasil, os dias de internação hospitalar na região Nordeste são mais longos do que no Sul (24,5% mais altos). Independentemente dos avanços sociais, econômicos e de saúde alcançados nas últimas décadas no Brasil, o acesso ao sistema de saúde ainda é desigual.^(25,26) Os pacientes das regiões Sul e Sudeste têm maior probabilidade de ter acesso a

melhores serviços de saúde quando comparados com os pacientes das regiões Norte e Nordeste.⁽²⁵⁾ Estas descobertas reforçam a importância e a necessidade de adotar estratégias para mitigar as desigualdades socioeconômicas e tecnológicas existentes no Brasil e melhorar o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado da EP.

Nos Estados Unidos da América (EUA), o tempo médio de hospitalização de EP foi de quatro dias, com uma redução progressiva entre 2000 (quatro dias) e 2015 (dois dias).⁽²⁷⁾ Em outro estudo realizado em Portugal, o tempo médio de hospitalização foi de 12,3 dias, com uma leve redução entre 2003 (12,3) e 2013 (11,5 dias).⁽⁴¹⁾ Em nosso estudo, esta média foi de 9,5 dias entre 2008 e 2019. Apesar da redução de 9,1 para 8,7 dias no tempo médio de hospitalização, nossas análises mostraram uma tendência estacionária. Estas variações podem estar relacionadas à estrutura da rede de saúde em cada país.

No Brasil, o custo médio e total das hospitalizações de EP mostrou uma tendência crescente no período estudado. Estes estudos mostram que a implementação de algoritmos de tromboembolismo venoso (TEV) em hospitais é importante para reduzir o TEV intra-hospitalar. Este programa de educação também poderia diminuir os custos.^(28,29) Um programa de prevenção de trombos de profilaxia de TEV implementado em quatro hospitais de Salvador/BA mostrou um aumento significativo no uso de doses corretas de heparina (53% antes da implementação do programa e 75% depois dessa implementação).⁽²⁹⁾

O aumento do custo total é provavelmente devido ao crescimento das hospitalizações que ocorreram no país e em suas regiões. De forma alternativa, tem-se que o aumento do custo médio por hospitalização pode estar relacionado ao uso de métodos mais avançados de diagnóstico e tratamento em hospitais. Embora estas melhorias levem a uma redução na permanência hospitalar, elas são mais onerosas para os sistemas de saúde e aumentam o custo médio e total das hospitalizações. Similarmente, este crescimento também foi observado em outros países, como os EUA, onde todas as faixas etárias apresentaram um aumento médio no custo de hospitalização, variando de

US\$ 13.000,00 a US\$ 15.000,00.⁽²⁷⁾ Mais importante ainda, pacientes com EP geralmente também apresentam alguma comorbidade, como pneumonia, fratura do colo do fêmur, acidente vascular cerebral, câncer de pulmão, e outras enfermidades.^(7,15) A ocorrência de EP, juntamente com comorbidades, pode agravar não só o resultado clínico do paciente, mas também o custo da hospitalização.

Algumas limitações de nosso estudo devem ser mencionadas. Um estudo ecológico foi realizado utilizando dados secundários que poderiam ser tendenciosos, principalmente em relação às diferenças na qualidade dos sistemas de informação entre as regiões do país. Como resultado, tanto o número de casos de EP quanto o número de mortes podem ser subnotificados, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. Ademais, erros na digitação dos dados nos sistemas de informação, bem como a inclusão de casos suspeitos, mesmo que não sejam confirmados, podem comprometer a qualidade dos dados.

Em conjunto, nossas análises mostraram tendências crescentes na taxa de hospitalização e no custo total e médio de EP no Brasil e em suas regiões. Por outro lado, identificamos uma tendência decrescente na taxa de mortalidade hospitalar, enquanto o tempo médio de internação hospitalar mostrou uma tendência estacionária. Além disso, observamos variações espaciais nas tendências temporais entre regiões e estados do Brasil. Estas constatações destacam, portanto, a necessidade urgente de desenvolver estratégias regionais e locais que promovam melhorias na infraestrutura hospitalar, serviços de diagnóstico e tratamento oportuno dos casos, para que haja uma redução no tempo e custo das hospitalizações e, especialmente, na taxa de mortalidade devido à EP no país.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JAG, JEBB e CDFS: realizaram uma contribuição substancial para o projeto do estudo; análise e interpretação dos dados; elaboração e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final a ser publicada. CAOR, RFC, MBS, DSC, ALON, JPOA e GBAS: realizaram a coleta e análise de dados, bem como a redação e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Gouveia M, Pinheiro L, Costa J, Borges M. Embolia pulmonar em Portugal: epidemiologia e mortalidade Intra-Hospitalar. *Acta Med Port.* 2016;29(7-8):432-40. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.6367>. PMID:27914153.
2. Clark AC, Xue J, Sharma A. Pulmonary embolism: epidemiology, patient presentation, diagnosis, and treatment. *J Radiol Nurs.* 2019;38(2):112-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jradnu.2019.01.006>.
3. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(6):496-501. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hco.0000179818.65329.bb>. PMID:16234620.
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379(9828):1835-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61904-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61904-1). PMID:22494827.
5. Rathbun S. The surgeon General's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation.* 2009;119(15):e480-2. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841403>. PMID:19380627.
6. Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):422-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328364379f>. PMID:23907454.
7. de Carvalho MRM, de Oliveira GMM, Pantoja M R, Godoy PH, Luiz RR. Embolia pulmonar no paciente idoso internado. *Rev SOCERJ.* 2005;18(2):141-7.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. VIGITEL BRASIL 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas

- sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 139 p.
9. Soriano LA, Castro TT, Vilalva K, Borges MC, Pazin-Filho A, Miranda CH. Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index for risk stratification after acute pulmonary embolism in a cohort of patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170251. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20170251>. PMID:30810642.
 10. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020 [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>
 11. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde [Internet]. SIH. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 Dec 2]. Available from: <http://datasus1.saude.gov.br/>
 12. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z). PMID:10649300.
 13. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Morais OL No. Inquéritos Nacionais de Saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(suppl 1):159-67. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2008000500017>.
 14. Cavalcante LR. Desigualdades regionais em ciência, tecnologia e inovação (ct&i) no Brasil: uma análise de sua evolução recente. Brasília: IPEA; 2011. p. 7-28.
 15. Miranda GMD, Mendes ACG, Silva ALA. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2016;19(3):507-19. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>.
 16. WHO: World Health Organization [Internet]. Global strategy and action plan on ageing and health. Switzerland: WHO; 2017 [cited 2020 Dec 2]. p. 56. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241513500>
 17. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Lucio EA, et al. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(suppl 1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004002000001>. PMID:15311324.
 18. Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev Saude Publica*. 2012;46(suppl 1):126-34. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000700017>. PMID:23532314.
 19. Closs VE, Schwanke CHA. A evolução do índice de envelhecimento no Brasil, nas suas regiões e unidades federativas no período de 1970 a 2010. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2012;15(3):443-58. <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232012000300006>.
 20. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1613830>. PMID:10744147.
 21. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165-71. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>. PMID: 16461960.
 22. Shen J-H, Chen H-L, Chen J-R, Xing J-L, Gu P, Zhu B-F. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):482-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1250-2>. PMID:26178041.
 23. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE. *Dis Chest*. 2016;149(2):315-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>. PMID:26867832.
 24. Kohn CG, Fermann GJ, Peacock WF, Wells PS, Baugh CW, Ashton V, et al. Association between rivaroxaban use and length of hospital stay, treatment costs and early outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review of real-world studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1697-703. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1349659>. PMID:28665208.
 25. Andrade MV, Noronha KVMS, Menezes RM, Souza MN, Reis CB, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Econ Apl*. 2013;17(4):623-45. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-80502013000400005>.
 26. Arruda NM, Maia AG, Alves LC. Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008. *Cad Saude Publica*. 2018;34(6):e00213816. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00213816>. PMID:29947662.
 27. Pauley E, Orgel R, Rossi JS, Strassle PD. Age-Stratified National Trends in Pulmonary Embolism Admissions. *Chest*. 2019;156(4):733-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.021>. PMID:31233745.
 28. Rocha ATC, Pinheiro TB, Souza PRSP, Marques MA. Protocolos de profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) em hospitais brasileiros - PROTEV Brasil. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20190119. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.190119>. PMID:34178064.
 29. Rocha ATC, Paiva EF, Araújo DM, Cardoso DN, Pereira ACH, Lopes AA, et al. Impacto de um programa para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos em quatro hospitais de Salvador. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(2):197-203. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000200019>. PMID:20498995.



Saúde do sono e o padrão circadiano de atividade e repouso quatro meses depois da COVID-19

Mario Henríquez-Beltrán¹, Gonzalo Labarca^{2,3}, Igor Cigarroa¹,
Daniel Enos⁴, Jaime Lastra⁴, Estefania Nova-Lamperti²,
Adriano Targa⁵, Ferran Barbe^{5,6}

1. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Chile.
2. Laboratorio de Inmunología Traslacional, Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
3. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (MA) USA.
4. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
5. Translational Research in Respiratory Medicine (TRRM) Group, Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Santa Maria, IRBLleida, Lleida, España.
6. Centro de Investigación Biomedica En Red de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Madrid, España.

Recebido: 3 outubro 2021.

Aprovado: 19 fevereiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile, e no Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles, Chile.

RESUMO

Objetivo: Descrever a prevalência e gravidade de transtornos do sono e alterações circadianas em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença.

Métodos: Estudo prospectivo observacional transversal com pacientes com COVID-19 leve, moderada (com necessidade de hospitalização, mas não de ventilação mecânica) ou grave (com SDRA) quatro meses depois da fase aguda da doença. Todos os pacientes foram submetidos a teste domiciliar de apneia do sono e actigrafia de sete dias, além de terem preenchido questionários para avaliar a qualidade do sono e a saúde mental. As diferenças entre os três grupos foram avaliadas por meio de ANOVA e teste do qui-quadrado. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 60 pacientes. Destes, 17 eram do grupo COVID-19 leve, 18 do grupo COVID-19 moderada e 25 do grupo COVID-19 grave. A qualidade do sono, avaliada pela pontuação na escala *satisfaction, alertness, timing, efficiency, and duration*, foi prejudicada nos três grupos, que também apresentaram alta prevalência de sono não saudável, pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. A prevalência de insônia, avaliada pelo *Insomnia Severity Index*, foi elevada nos três grupos. O teste domiciliar de apneia do sono mostrou que a prevalência geral de apneia obstrutiva do sono foi de 60%, e a actigrafia de sete dias mostrou que o tempo total de sono foi < 7 h nos três grupos. Alterações da qualidade de vida e do padrão circadiano de atividade e repouso foram observadas nos três grupos. **Conclusões:** Sintomas relacionados ao sono, alterações do padrão circadiano de atividade e repouso e comprometimento da saúde mental parecem ser comuns em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença, sendo a COVID-19 grave associada a uma maior prevalência de apneia obstrutiva do sono.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Transtornos do sono do ritmo circadiano; COVID-19.

INTRODUÇÃO

A atual emergência de saúde causada pela COVID-19 é a primeira pandemia do século XXI.⁽¹⁾ A COVID-19 se espalhou rapidamente pelo mundo.^(2,3) Após a fase aguda da doença, as evidências atuais indicam que a saúde clínica, física e mental continua a ser afetada.⁽⁴⁻⁶⁾ Novas pesquisas empregam o termo "síndrome pós-COVID-19" (ou "COVID-19 longa") para identificar esse subtipo de pacientes com sintomas persistentes durante a fase de recuperação.⁽⁷⁾ Estudos anteriores indicam que, após a COVID-19 aguda, os sintomas mais comuns são ansiedade, depressão, fadiga e função pulmonar comprometida.⁽⁴⁾ Além disso, outros estudos sugerem que, durante a fase de recuperação, pacientes com COVID-19 relatam mais sintomas de estresse pós-traumático e deterioração de transtornos psiquiátricos preexistentes.⁽⁶⁻⁹⁾ No entanto, a maioria dos estudos com o objetivo de explorar as sequelas da COVID-19 inclui dados clínicos, dados referentes à

função pulmonar e dados referentes à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), sem uma avaliação abrangente da saúde do sono e dos ritmos circadianos.

O ciclo sono-vigília está sob um ritmo circadiano, juntamente com vários outros processos, incluindo o controle da temperatura corporal e a secreção de hormônios como cortisol e melatonina.⁽¹⁰⁾ A COVID-19 e seu contexto associado podem, ao afetar o sono, afetar outros ritmos circadianos e processos relacionados ao sono, tais como a cognição e a função imunológica.⁽⁸⁾ Além disso, transtornos do sono como a apneia obstrutiva do sono (AOS) podem estar relacionados com ambos os processos.⁽¹¹⁾ A AOS também está relacionada com COVID-19 grave e piores desfechos durante a fase de recuperação.⁽¹²⁾ Portanto, é necessário investigar a relação que a saúde do sono e a interrupção do padrão circadiano de atividade e repouso têm com a gravidade da COVID-19. O objetivo do presente estudo foi descrever a prevalência e gravidade de transtornos do sono e

Endereço para correspondência:

Gonzalo Labarca. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 221 Longwood Avenue, Boston, MA, USA.

Tel.: 1 617 955-2145. Email: glabarca@bwh.harvard.edu

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da *National Research and Development Agency* (ANID, COVID1005), Governo do Chile, e do *CIBERES/COVID Project, Instituto de Salud Carlos III* (COV20/00110, ISCIII), Madrid, Espanha.

alterações circadianas em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo observacional transversal com dois hospitais no Chile (o *Hospital Regional Dr. Guillermo Grant Benavente* e o *Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz*), realizado em conformidade com diretrizes atuais para o relato de estudos observacionais.⁽¹³⁾ O protocolo do estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional do Serviço de Saúde de Biobío e do Serviço de Saúde de Concepción (Código CEC-SSC: 07-20-26).

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR entre abril e julho de 2020. Foram incluídos pacientes com COVID-19 de gravidade variada, conforme as definições da OMS⁽³⁾: COVID-19 grave — hipoxemia grave e registro de SDRA no prontuário médico, conforme a definição de Berlim⁽¹⁴⁾; COVID-19 moderada — evidências clínicas ou radiográficas de doença do trato respiratório inferior; COVID-19 leve — sintomas leves (febre, tosse e perda do paladar ou olfato, sem dispneia, por exemplo). Os pacientes com COVID-19 grave necessitaram de internação na UTI; aqueles com COVID-19 moderada necessitaram de hospitalização, mas não de ventilação mecânica; aqueles com COVID-19 leve foram monitorados clinicamente em âmbito ambulatorial e receberam cuidados paliativos. Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados quatro meses depois da fase aguda da COVID-19.

Foram excluídos os pacientes com comorbidades respiratórias prévias (asma, DPOC e outras doenças respiratórias), aqueles que estivessem recebendo suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica não invasiva depois de terem sido hospitalizados por COVID-19 e aqueles com mais de 70 anos de idade. Também foram excluídos os casos de perda de seguimento, transferência para outros hospitais ou municípios após a alta e deficiência mental que impedisse a realização de todas as avaliações.

Após terem assinado um termo de consentimento livre e esclarecido, todos os participantes foram submetidos a exame físico e coleta de amostra de sangue para análise adicional. Foram coletados dados demográficos (idade, sexo, escolaridade e local de residência), bem como o IMC (em kg/m²), circunferência da cintura (em cm), circunferência do pescoço (em cm), circunferência do quadril (em cm) e comorbidades na linha de base.

Saúde do sono

Na linha de base, os participantes do estudo preencheram um questionário autoaplicável com informações sobre seus hábitos de sono e sintomas relacionados ao sono, semelhante ao empregado por Mazzotti et al.⁽¹⁵⁾ Além disso, os participantes preencheram as versões em espanhol dos seguintes questionários:

1. A escala *satisfaction, alertness, timing, efficiency, and duration* (SATED, satisfação, estado de alerta, timing, eficiência e duração).⁽¹⁶⁾ Uma pontuação = 10 na escala SATED indica boa saúde do sono.
2. O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP). O IQSP varia de 0 a 21. Uma pontuação = 0 indica ausência de dificuldade em dormir, e uma pontuação = 21 indica dificuldade grave em dormir. Os participantes com pontuação = 5 no IQSP foram considerados saudáveis no que tange à qualidade do sono, ao passo que aqueles com pontuação > 5 foram considerados não saudáveis.⁽¹⁷⁾
3. A Escala de Sonolência de Epworth (ESE). Uma pontuação > 10 na ESE foi considerada indicativa de sonolência diurna, e uma pontuação ≤ 10 foi considerada indicativa de ausência de sonolência diurna.⁽¹⁷⁾
4. O *Insomnia Severity Index* (ISI, Índice de Gravidade da Insônia). O ISI avalia a presença e gravidade da insônia. Uma pontuação > 7 no ISI foi usada para indicar insônia.⁽¹⁸⁾
5. O questionário STOP-Bang. O questionário STOP-Bang foi usado para avaliar o risco de AOS. Uma pontuação = 0-2 foi considerada indicativa de risco baixo de AOS; uma pontuação = 3 ou 4 foi considerada indicativa de risco intermediário de AOS; uma pontuação = 5-8 foi considerada indicativa de risco alto de AOS.⁽¹⁹⁻²¹⁾
6. O *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ). O MEQ foi usado para avaliar os cronotipos. Uma pontuação = 16-30 no MEQ foi considerada indicativa de um cronotipo noturno extremo; uma pontuação = 31-41 foi considerada indicativa de um cronotipo noturno moderado; uma pontuação = 42-58 foi considerada indicativa de um cronotipo intermediário; uma pontuação = 59-69 foi considerada indicativa de um cronotipo matutino moderado; uma pontuação = 70-86 foi considerada indicativa de um cronotipo matutino extremo.⁽²²⁾

Avaliação da AOS e do padrão circadiano de atividade e repouso

A AOS foi avaliada por meio de um teste domiciliar de apneia do sono (TDAS). O TDAS foi realizado em conformidade com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono.⁽²³⁾ O TDAS foi pontuado manualmente por um pesquisador, que desconhecia os dados clínicos e dos questionários. O TDAS foi realizado com o dispositivo ApneaLink Air™ (ResMed, San Diego, CA, EUA) entre agosto e novembro de 2020. Foram coletados dados referentes às seguintes variáveis: índice de distúrbio respiratório (IDR; apneias ou hipopneias associadas à dessaturação de oxigênio de 3% por hora), média da SpO₂, nadir da SpO₂, tempo total com SaO₂ abaixo de 90% e índice de dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$. A definição de AOS foi um IDR ≥ 5 eventos/h, e a de não AOS foi um IDR ≤ 4 eventos/h.⁽²³⁾

A actigrafia de sete dias foi realizada com um actígrafo ActTrust 2 (Condor Instruments, São Paulo, Brasil) entre agosto e novembro de 2020. Os dados coletados pelo actígrafo foram extraídos por meio do software ActStudio (Condor Instruments).^(24,25) Foram examinados

os seguintes parâmetros: tempo na cama (em min); tempo total de sono (TTS, em min), definido como o número de minutos gastos dormindo durante o tempo gasto na cama; latência do sono (em min), definida como o número de minutos entre a hora de dormir e o primeiro minuto pontuado como sono; eficiência do sono (em %), definida como a razão entre o TTS e o tempo gasto na cama; tempo de vigília após o início do sono (em min), definido como o número de minutos em vigília após o início do sono; despertares (em n).⁽²⁶⁾

Para descrever a forma e consistência do padrão de 24 h de atividade e repouso, foram obtidas contagens de atividade de 30 s, e foi realizada uma análise não paramétrica do ritmo circadiano.⁽²⁷⁾ Foram extraídos os seguintes dados: estabilidade interdiária (EI), que varia de 0 a 1 e representa a sincronização entre o ritmo interno de atividade e repouso e os diferentes *zeitgebers* (sincronizadores); variabilidade intradiária (VI), que varia de 0 a 2 e representa a fragmentação do ritmo de atividade e repouso dentro de cada período de 24 h; as 10 horas mais ativas (M10, do inglês *the most active 10-h period*); as 5 horas menos ativas (L5, do inglês *the least active 5-h period*); amplitude relativa, que varia de 0 a 1 e representa a diferença em magnitude de atividade entre as fases ativa e de repouso ($M10 - L5 / M10 + L5$); índice de função circadiana, que varia de 0 a 1 e é calculado como a média entre EI, VI e amplitude relativa (os valores de VI foram invertidos e normalizados entre 0 e 1). Foram também extraídas, por meio de análise de cosinor, as seguintes variáveis: mesor, que representa a média de atividade; amplitude, que representa a diferença em magnitude de atividade entre o maior valor de atividade e a média de atividade; acrofase, que representa o horário em que ocorre o pico de atividade.^(28,29)

Avaliação da saúde mental

A QVRS foi avaliada por meio do *12-Item Short-Form Health Survey* (SF-12), e os resultados foram apresentados nos domínios de saúde física e saúde mental.⁽³⁰⁾ A qualidade de vida foi medida pela *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). Uma pontuação = 0-7 indicou qualidade de vida normal, uma pontuação = 8-10 indicou qualidade de vida anormal limítrofe e uma pontuação = 11-21 indicou qualidade de vida anormal.⁽³¹⁾ A depressão foi medida por meio do Inventário de Depressão de Beck. Uma pontuação = 0-13 indicou depressão mínima, uma pontuação = 14-19 indicou depressão leve, uma pontuação = 20-28 indicou depressão moderada e uma pontuação = 29-62 indicou depressão grave.⁽³²⁾ Finalmente, a fadiga foi avaliada por meio da Escala de Fadiga de Chalder.^(33,34)

Análise estatística

Neste estudo, aventamos a hipótese de que a gravidade da COVID-19 apresentava relação com risco de AOS e sono não saudável. Com base em um estudo de Perger et al.,⁽³⁵⁾ que relataram AOS não diagnosticada em 75% dos pacientes com COVID-19

grave, em uma prevalência de AOS de 25% na linha de base no Chile,⁽³⁶⁾ em um poder de 90% e em um valor de $p = 0,05$ (erro tipo I), o tamanho da amostra foi calculado em 16 por grupo.

As variáveis quantitativas com distribuição normal ou não normal foram expressas em forma de médias e desvios-padrão. As variáveis qualitativas foram expressas em forma de frequências absolutas e relativas. A normalidade da distribuição dos dados foi examinada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos estabelecidas pelas variáveis clínicas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado e ANOVA de uma via (para variáveis paramétricas) ou do teste de Kruskal-Wallis ou teste exato de Fisher (para variáveis não paramétricas). A ANCOVA foi realizada para analisar os dados obtidos por meio dos questionários do sono e os resultados do TDAS. IMC e idade foram usados como covariáveis. Fatores relacionados com maior probabilidade de AOS foram identificados por meio de análise de regressão logística. A análise foi ajustada para levar em conta o sexo, a idade (19-36, 37-46, 47-56 e 57-69 anos) e o estado nutricional. Os resultados da análise foram apresentados em forma de OR e seus respectivos IC95%. Uma OR > 1 indicou maior probabilidade de AOS, e uma OR < 1 indicou menor probabilidade de AOS. Para todos os testes, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 25 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Dados sociodemográficos e comorbidades

Foram incluídos no estudo 60 pacientes com COVID-19. Destes, 17 tiveram COVID-19 leve, 18 tiveram COVID-19 moderada e 25 tiveram COVID-19 grave. A Tabela 1 apresenta dados sociodemográficos, antropométricos e de comorbidade, distribuídos de acordo com a gravidade da COVID-19. Os pacientes com COVID-19 grave eram mais velhos do que aqueles com COVID-19 leve ou moderada. A prevalência de obesidade foi de 64,7% no grupo COVID-19 moderada e de 64% no grupo COVID-19 grave. Além disso, a prevalência de obesidade central foi alta nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave (66,7%, 82,4% e 76,0%, respectivamente). As prevalências de diabetes mellitus, resistência a insulina e hipertensão foram maiores no grupo COVID-19 moderada (35,2%, 29,4% e 47,0%, respectivamente).

Saúde do sono e o padrão circadiano de atividade e repouso em pacientes com COVID-19 durante a fase de recuperação

A Tabela 2 mostra os dados de autorrelato sobre sintomas relacionados ao sono. A sonolência diurna excessiva e o cansaço diurno foram mais prevalentes no grupo COVID-19 leve do que nos grupos COVID-19 moderada e grave, embora a diferença não tenha sido

Tabela 1. Características da população do estudo na linha de base (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Idade, anos	39,8 ± 13,8 ^a	47,6 ± 11,3 ^a	50,2 ± 10,6 ^b	0,020
Sexo				
Masculino	33,3%	64,7%	60,0%	0,121
Feminino	66,7%	35,7%	40,0%	
Escolaridade, anos de estudo				0,230
< 8 anos	22,2%	29,4%	56,0%	
8-12 anos	33,3%	17,6%	16,0%	
> 12 anos	44,5%	52,9%	28,0%	
Residente em zona não urbana	5,6%	17,6%	8,0%	
Antropometria				
IMC	29,5 ± 5,1	31,3 ± 2,6	32,1 ± 5,9	0,238
Normal	16,7%	0%	8,0%	0,271
Sobrepeso	44,4%	35,3%	28,0%	
Obesidade	38,9%	64,7%	64,0%	
Circunferência do quadril, cm	98,1 ± 13,4	104,6 ± 9,8	107,0 ± 13,2	0,072
Obesidade central, n (%)	6 (33,3%)	3 (17,6%)	6 (24,0%)	0,557
Circunferência do pescoço, cm	40,1 ± 5,5	42,5 ± 3,9	42,8 ± 5,7	0,212
Circunferência da cintura, cm	107,8 ± 8,8	106,6 ± 8,6	110,4 ± 10,4	0,415
Comorbidades				
Hipertensão	11,1%	47,0%	36,0%	0,350
Diabetes mellitus	5,5%	35,2%	20,0%	0,030
Resistência a insulina	0%	29,4%	4,0%	0,020
Smoking status				
Não fumante, n (%)	17 (66,6)	20 (52,9)	20 (58,8)	0,480
Fumante, n (%)	4 (22,2)	1 (5,8)	3 (8,8)	0,240
Ex-fumante, n (%)	2 (11,1)	7 (38,8)	11 (32,3)	0,280
Carga tabágica, anos-maço	5,6 ± 7,5	8,1 ± 9,3	8,6 ± 9,3	0,470

^aDados expressos em forma de %, n (%) ou média ± dp. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado, com ajuste da ANOVA para levar em conta as variáveis de confusão (idade, sexo e IMC). Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre grupos (ANOVA de uma via e análise *post hoc* por meio do teste de Bonferroni). Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

significativa. No grupo COVID-19 moderada, houve alta prevalência de dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono e acordar cedo demais. No grupo COVID-19 grave, houve alta prevalência de dificuldade em manter o sono e acordar cedo demais. A média de horas de sono relatada pelos pacientes variou de 6,4 h a 6,9 h.

O risco de AOS avaliado pelo questionário STOP-Bang foi maior nos grupos COVID-19 grave e moderada (p = 0,038). A prevalência de AOS avaliada pelo TDAS foi de 60% (27,8%, 64,7% e 80,0% nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave, respectivamente; Tabela 3). A análise de regressão logística mostrou que pacientes com COVID-19 na faixa etária de 57 a 69 anos apresentavam maior probabilidade de ter AOS do que aqueles na faixa etária de 19 a 36 anos (OR = 22,709; p = 0,003). Nem o estado nutricional nem o sexo aumentaram a probabilidade de ter AOS (Figura 1).

Observou-se que a qualidade do sono foi prejudicada em todos os três grupos de pacientes com COVID-19. A média da pontuação obtida na escala SATED foi de

6,3 ± 3,0 no grupo COVID-19 leve, 5,2 ± 2,3 no grupo COVID-19 moderada e 6,1 ± 2,2 no grupo COVID-19 grave. Além disso, o IQSP mostrou que todos os três grupos apresentaram alta prevalência de sono não saudável. Uma pontuação > 10 na ESE foi observada em 38,9% dos pacientes do grupo COVID-19 leve, em 47,1% dos pacientes do grupo COVID-19 moderada e em 36,0% dos pacientes do grupo COVID-19 grave. A prevalência de insônia avaliada pelo ISI foi elevada em todos os três grupos (50,0%, 82,4% e 56,0% nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave, respectivamente).

A actigrafia revelou um TTS < 7 h nos três grupos (5 h 47 min e 54 s no grupo COVID-19 leve, 6 h 04 min e 06 s no grupo COVID-19 moderada e 6 h 25 min e 30 s no grupo COVID-19 grave). A eficiência do sono variou de 86,3% a 87,4%. Observou-se que a função circadiana foi prejudicada em todos os três grupos. Foram observadas diferenças significativas entre os três grupos no que tange à VI, que foi maior no grupo COVID-19 moderada do que nos grupos COVID-19 leve e grave (0,72 ± 0,11, 0,62 ± 0,09 e 0,64 ± 0,11, respectivamente). No entanto, não houve

Tabela 2. Dados de autorrelato sobre sintomas relacionados ao sono na população do estudo (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Sonolência diurna excessiva	52,9%	23,5%	24,0%	0,15
Adormecer involuntariamente durante o dia	52,9%	35,3%	28,0%	0,25
Cochilar ao volante	5,9%	5,9%	8,00%	0,95
Dificuldade em adormecer	41,2%	70,6%	36,0%	0,07
Dificuldade em manter o sono	47,1%	64,7%	56,0%	0,58
Acordar cedo demais	35,3%	58,8%	52,0%	0,36
Tirar uma soneca	17,6%	5,9%	24,0%	0,30
Cansaço diurno	58,8%	64,7%	48,0%	0,54
Sudorese noturna intensa	47,1%	47,1%	52,0%	0,93
Apneias observadas	11,8%	17,6%	20,0%	0,78
Cefaleias matinais	47,1%	52,9%	36,0%	0,53
Número de horas de sono (nos dias da semana)	6,9 ± 0,9	6,4 ± 1,4	6,7 ± 1,9	0,58
Número de horas de sono (nos fins de semana)	8,2 ± 1,5	6,7 ± 1,5	7,6 ± 2,4	0,09
Noctúria	41,2%	70,6%	64,0%	0,17
Apneia durante a noite	23,5%	35,3%	36,0%	0,66
Síndrome das pernas inquietas	47,1%	47,1%	52,0%	0,93
Ronco grave	23,5%	23,5%	28,0%	0,92
Uso de remédios para dormir	17,6%	35,3%	24,0%	0,48

^aDados expressos em forma de % ou média ± dp. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

diferenças significativas entre os três grupos quanto às demais variáveis. A acrofase foi = 15:33:05 no grupo COVID-19 leve, 15:44:00 no grupo COVID-19 moderada e 15:17:33 no grupo COVID-19 grave.

Saúde clínica e mental

A Tabela 4 mostra os resultados referentes à fadiga, QVRS, humor e depressão, distribuídos de acordo com a gravidade da COVID-19. Foram observadas diferenças significativas entre o grupo COVID-19 moderada e os demais grupos no que tange à pontuação obtida no domínio de ansiedade da HADS. A média da pontuação obtida no domínio de ansiedade da HADS no grupo COVID-19 moderada foi de 8,6 ± 3,8, e 47% dos pacientes desse grupo relataram valores anormais, em comparação com 16,7% e 12% dos pacientes dos grupos COVID-19 leve e grave, respectivamente. No que tange à QVRS, foram observadas diferenças significativas entre os grupos; a saúde mental revelou-se melhor no grupo COVID-19 leve do que nos grupos COVID-19 moderada e grave. Além disso, observou-se fadiga grave em todos os três grupos (em 61,1% dos pacientes do grupo COVID-19 leve, em 88,2% dos pacientes do grupo COVID-19 moderada e em 72,0% dos pacientes do grupo COVID-19 grave).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são os seguintes: 1) A saúde do sono está gravemente comprometida quatro meses depois da fase aguda da COVID-19. 2) A prevalência geral de AOS foi de 60%, chegando a 80% no grupo COVID-19 grave. 3) No que tange ao padrão circadiano de atividade e repouso,

o grupo COVID-19 moderada apresentou maior VI e menor índice de função circadiana, M10, L5, EI, mesor e amplitude, além de pior qualidade do sono pelo IQSP. Além disso, o grupo COVID-19 moderada apresentou maior prevalência de insônia, cronotipo intermediário (determinado pelo MEQ) e maior ansiedade (avaliada pela HADS).

Após a fase aguda da COVID-19, todos os três grupos apresentaram má qualidade do sono, baixos valores de TTS e insônia prevalente. No que tange à pontuação obtida no SF-12, os grupos COVID-19 moderada e grave apresentaram qualidade de saúde física e mental menor do que a do grupo COVID-19 leve. Evidências recentes mostram que pacientes com COVID-19 grave apresentam fatores de risco de AOS semelhantes.⁽³⁷⁾ Demonstramos anteriormente que distúrbios respiratórios do sono não diagnosticados apresentam relação com COVID-19 grave durante a fase aguda.⁽¹²⁾ As evidências atuais sugerem que a AOS é um fator de risco independente de apresentações graves de COVID-19 e risco aumentado de hospitalização.⁽¹²⁾

O presente estudo confirmou as consequências físicas e psicológicas da COVID-19. Os sintomas da fase aguda, quatro meses depois da alta médica, podem ser mais significativos do que o que se pensava que fossem essencialmente transtornos relacionados com o sono. Investigamos distúrbios respiratórios do sono, distúrbios da qualidade do sono e padrões de sono em pacientes com COVID-19 quatro meses após a alta, fornecendo evidências prospectivas da relação entre distúrbios respiratórios do sono e a gravidade da COVID-19. Além disso, observamos que todos os pacientes com COVID-19 no presente estudo apresentavam

Tabela 3. Dados obtidos por meio de questionários do sono e resultados do teste domiciliar de apneia do sono na população do estudo (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Questionários do sono				
Pontuação na escala SATED	6,3 ± 3,0	5,2 ± 2,3	6,1 ± 2,2	0,470
Pontuação no IQSP	8,5 ± 4,2 ^a	12,3 ± 4,4 ^b	9,3 ± 4,5 ^a	0,049
Sono saudável (≤ 5)	16,7%	11,8%	12,0%	0,883
Sono não saudável (> 5)	83,3%	88,2%	88,0%	
Pontuação na ESE	7,5 ± 5,5	9,2 ± 5,2	8,2 ± 5,1	0,511
Não sonolento (≤ 10)	61,1%	52,9%	64,0%	0,768
Sonolento (> 10)	38,9%	47,1%	36%	
ISI	8,2 ± 6,9	12,9 ± 6,2	9,4 ± 6,1	0,082
Sem insônia	50%	17,6%	44,0%	0,108
Com insônia	50%	82,4%	56%	
Pontuação no questionário STOP-Bang	2,2 ± 1,7 ^a	3,5 ± 2,2 ^a	3,6 ± 1,6 ^b	0,047
Sem risco de AOS	27,8%	0%	4,0%	0,038
Risco baixo de AOS	27,8%	41,2%	16,0%	
Risco intermediário de AOS	33,3%	35,3%	48,0%	
Risco alto de AOS	11,1%	23,5%	32,0%	
Pontuação no MEQ	54,1 ± 8,7	55,2 ± 7,9	59,5 ± 7,4	0,208
Teste domiciliar de apneia do sono				
IDR	7,3 ± 10,2	12,2 ± 10,5	12,6 ± 9,5	0,779
0-4 eventos/h (não AOS)	72,2%	35,3%	20,0%	0,002
≥ 5 eventos/h (AOS)	27,8%	64,7%	80,0%	
Apneias obstrutivas, eventos/h	1,79 ± 2,87	1,41 ± 2,70	2,89 ± 5,53	0,686
Apneias centrais, eventos/h	2,3 ± 4,5	3,8 ± 7,8	2,1 ± 3,5	0,595
Índice de hipopneias, eventos/h	4,92 ± 7,16	6,91 ± 8,59	7,12 ± 5,18	0,747
IDO ≥ 3%	7,2 ± 11,7	11,2 ± 11,9	11,6 ± 9,7	0,489
Eventos de ronco	608,6 ± 950,8	966,8 ± 1,591,9	958,7 ± 1,207,2	0,499
T90%	2,4 ± 5,6	7,5 ± 14,6	12,1 ± 22,0	0,352
Média da SpO ₂	95,2 ± 1,2 ^a	93,9 ± 1,5 ^b	93,6 ± 1,8 ^b	0,041
Nadir da SpO ₂	85,8 ± 7,6	83,9 ± 5,6	82,4 ± 5,6	0,475
Actigrafia				
Tempo na cama, min	400,9 ± 101,0	410,1 ± 96,2	434,5 ± 99,4	0,445
Tempo total de sono, min	347,9 ± 105,3	364,1 ± 96,3	385,5 ± 90,6	0,399
Latência do sono, min	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,7	2,2 ± 2,3	0,965
Eficiência do sono, %	87,4 ± 5,7	86,3 ± 8,4	86,9 ± 6,2	0,912
WASO, min	42,2 ± 20,0	42,9 ± 19,2	47,2 ± 26,0	0,759
Despertares	7,7 ± 3,9	7,1 ± 3,6	7,3 ± 4,3	0,948
Ritmo circadiano				
IFC	0,73 ± 0,06	0,71 ± 0,05	0,73 ± 0,06	0,520
M10	6.371,0 ± 1.170,3	6.024,0 ± 1.237,6	6.227,1 ± 1.629,6	0,794
L5	79,9 ± 48,5	62,0 ± 27,3	69,6 ± 36,7	0,435
AR	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,02	0,959
EI	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,428
VI	0,62 ± 0,09 ^a	0,72 ± 0,11 ^b	0,64 ± 0,11 ^a	0,030
Mesor	3.012,5 ± 635,3	2.777,8 ± 785,4	2.789,8 ± 701,7	0,593
Amplitude	2.417,7 ± 682,5	2.162,7 ± 585,2	2.416,0 ± 688,8	0,441
Acrofase	15:33:05	15:44:00	15:17:33	

SATED: *satisfaction, alertness, timing, efficiency, and duration* (satisfação, estado de alerta, timing, eficiência e duração); IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; ISI: *Insomnia Severity Index* (Índice de Gravidade da Insônia); AOS: apneia obstrutiva do sono; MEQ: *Morningness-Eveningness Questionnaire*; IDR: índice de distúrbio respiratório; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; T90%: tempo total com SaO₂ abaixo de 90%; WASO: *wake after sleep onset* (tempo de vigília após o início do sono); IFC: índice de função circadiana; M10: *the most active 10-h period* (as 10 horas mais ativas); L5: *the least active 5-h period* (as 5 horas menos ativas); AR: amplitude relativa; EI: estabilidade interdiária; e VI: variabilidade intradiária.

^aDados expressos em forma de média ± dp ou %. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre grupos (ANOVA de uma via e análise *post hoc* por meio do teste de Bonferroni). A ANCOVA foi realizada para analisar os dados obtidos por meio dos questionários do sono e os resultados do teste domiciliar de apneia do sono. IMC e idade foram usados como covariáveis. Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

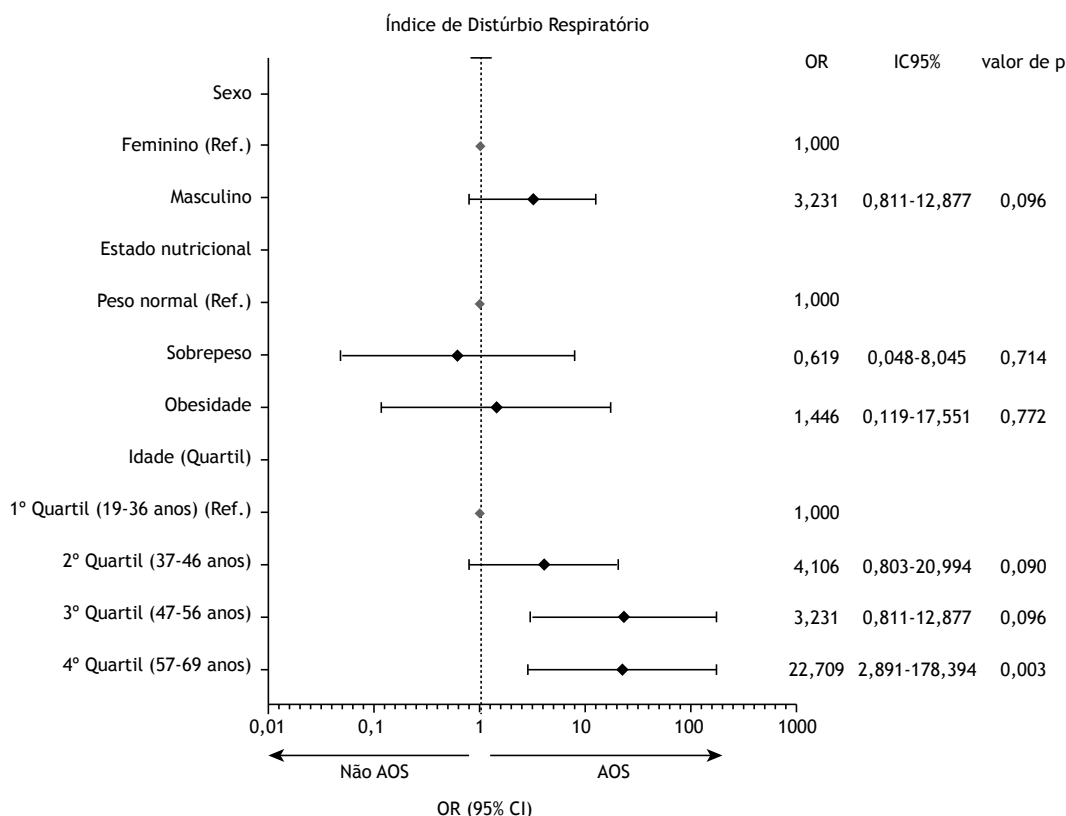


Figura 1. Análise de regressão logística da probabilidade de apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença. Os resultados foram apresentados em forma de OR e seus respectivos IC95%. A análise foi ajustada para levar em conta o sexo, a idade e o estado nutricional. Uma OR > 1 indicou maior probabilidade de AOS, e uma OR < 1 indicou menor probabilidade de AOS. Um valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

distúrbios do sono, independentemente da gravidade da doença. Essas evidências podem contribuir para um perfil mais preciso das sequelas da COVID-19 e para o desenvolvimento de programas de intervenção abrangentes e de longo prazo que abordem esses problemas de saúde.

Em nosso estudo, exploramos diferentes parâmetros de ritmos circadianos de atividade e repouso. No grupo de pacientes com COVID-19 moderada, a avaliação da VI revelou fragmentação significativa do ritmo de atividade e repouso. Esse achado pode ser explicado pela alta prevalência de comorbidades no grupo COVID-19 moderada. Distúrbios circadianos e transtornos do sono têm sido associados a desfechos deletérios de saúde em pacientes não COVID-19, incluindo distúrbios cardiometabólicos e cognitivos.⁽³⁷⁾ Interrupções do ciclo sono-vigília podem influenciar os ritmos circadianos e a homeostase.⁽³⁸⁾

Evidências recentes indicam que as pessoas que se recuperam da COVID-19 continuam a apresentar sintomas durante meses (síndrome pós-COVID-19 ou COVID-19 longa). No presente estudo, a prevalência de transtornos do sono foi alta. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever a saúde do sono após a COVID-19 aguda. Além disso, observamos sintomas

associados à saúde mental (depressão e ansiedade), fadiga e comprometimento da QVRS.⁽⁶⁾

Nosso estudo mostrou uma alta prevalência de má qualidade do sono e insônia em todos os três grupos de pacientes com COVID-19, além de uma diminuição do número de horas de sono (que estavam abaixo do recomendado para uma saúde ideal).⁽³⁹⁾ Além disso, nosso estudo mostrou baixa qualidade de vida nos domínios de saúde física e mental do SF-12, além de alta prevalência de fadiga severa.

Estudos anteriores avaliaram o risco de sequelas da COVID-19, com foco em parâmetros clínicos, testes de função pulmonar e parâmetros de qualidade de vida.⁽³⁻⁶⁾ Nosso estudo abre outra dimensão a ser explorada durante a fase de recuperação da COVID-19 (isto é, a saúde do sono), e nossos resultados são relevantes para a prática clínica atual.

Uma das limitações do presente estudo é que o tamanho da amostra foi pequeno (60 pacientes). Estudos que venham a explorar os sintomas da COVID-19 em coortes maiores devem incluir a saúde do sono em suas avaliações. Outra limitação é a falta de um grupo controle, o que significa que não pudemos comparar os efeitos da gravidade da COVID-19 nas variáveis do estudo.

Tabela 4. Qualidade de vida relacionada à saúde, humor, depressão e fadiga na população do estudo (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Saúde mental				
Pontuação na HADS-A	5,6 ± 4,6 ^a	8,6 ± 3,8 ^b	5,6 ± 3,7 ^a	0,042
Normal	77,8%	47,1%	72,0%	0,067
Anormal limítrofe	5,6%	5,9%	16,0%	
Anormal	16,7%	47,1%	12,0%	
Pontuação na HADS-D	5,0 ± 4,6	5,9 ± 3,6	3,4 ± 2,9	0,096
Normal	72,2%	70,6%	84,0%	0,305
Anormal limítrofe	11,1%	11,8%	16,0%	
Anormal	16,7%	17,6%	0%	
Pontuação no IDB	8,2 ± 9,4	12,1 ± 8,1	8,9 ± 6,8	0,308
Sem depressão	77,8%	76,5%	72,0%	0,744
Depressão leve	11,1%	5,9%	20,0%	
Depressão moderada	5,6%	11,8%	8,0%	
Depressão grave	5,6%	5,9%	0%	
Qualidade de vida relacionada à saúde				
Pontuação no SF-12, saúde mental	50,26 ± 7,77 ^a	40,37 ± 11,44 ^b	41,21 ± 10,09 ^b	0,005
Pontuação no SF-12, saúde física	45,0 ± 11,06	43,33 ± 12,44	49,86 ± 8,93	0,123
Fadiga				
Pontuação na Escala de Fadiga de Chalder	4,4 ± 3,4	6,6 ± 2,3	5,1 ± 2,7	0,079
Pontuação total	13,3 ± 10,2	19,8 ± 6,9	15,4 ± 8,0	0,079
Fadiga grave	61,1%	88,2%	72,0%	0,189

HADS-A: *Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety domain* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, domínio de ansiedade); HADS-D: *Hospital Anxiety and Depression Scale, depression domain* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, domínio de depressão); IDB: Inventário de Depressão de Beck; e SF-12: *12-Item Short-Form Health Survey*. ^aDados expressos em forma de média ± dp ou %. ^{*}ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre grupos (ANOVA de uma via e análise *post hoc* por meio do teste de Bonferroni). Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

Observamos uma alta prevalência de sintomas relacionados ao sono no grupo de pacientes com COVID-19 moderada. Estudos que venham a investigar pacientes assim devem examinar as sequelas psicológicas e do sono da COVID-19. Os pacientes com COVID-19 moderada no presente estudo apresentaram pior qualidade do sono e maior ansiedade do que aqueles com COVID-19 leve ou grave. Isso pode ter ocorrido em virtude da alta prevalência de resistência a insulina, diabetes mellitus e hipertensão no grupo COVID-19 moderada. Demonstrou-se recentemente que uma alta carga de comorbidades está relacionada com sono de baixa qualidade e ansiedade elevada. ^(39,40)

Outra limitação é que usamos medidas subjetivas de diferentes parâmetros de sono. No entanto, a prevalência de transtornos do sono no presente estudo foi alta nos três grupos de pacientes.

Nossos achados mostram vários sintomas relacionados ao sono, alterações do padrão circadiano de atividade e repouso e comprometimento da saúde mental em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença. Mais estudos são necessários para

confirmar esses achados e compreender os mecanismos subjacentes.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a *Condor Instruments* (São Paulo, Brasil) sua colaboração. Gostaríamos também de expressar nossa gratidão a Luis Filipe Rossi, Rodrigo T. Okamoto e Jhony Collis pelo suporte técnico.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GL: desenho do estudo e autor responsável pelo artigo; MH-B, JL, DE, IC e EN-L: extração e análise dos dados; GL, IC e MH-B: análise estatística; MH-B, IC, EN-L, GL, AT e FB: redação do manuscrito; GL, EN-L, AT e FB: revisão crítica do manuscrito; MH-B, GL, IC, DE, JL, EN-L, AT e FB: aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):640. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05371-2>

2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
3. Worldometer [homepage on the Internet]. Dover (DE): Worldometers. info [cited 2021 Feb 23]. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
5. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest*. 2021;160(1):187-198. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.062>
6. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 [published correction appears in JAMA. 2021 Nov 9;326(18):1874]. *JAMA*. 2021;325(15):1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
8. Mello MT, Silva A, Guerreiro RC, da-Silva FR, Esteves AM, Poyares D, et al. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci*. 2020;13(3):199-209.
9. Yelin D, Margalit I, Yahav D, Runold M, Bruchfeld J. Long COVID-19: it's not over until?. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):506-508. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.001>
10. Andreani TS, Itoh TQ, Yildirim E, Hwangbo DS, Allada R. Genetics of Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin*. 2015;10(4):413-421. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.007>
11. Truong KK, Lam MT, Grandner MA, Sassoon CS, Malhotra A. Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1144-1154. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-125FR>
12. Labarca G, Henriquez-Beltrán M, Llerena F, Erices G, Lastra J, Enos D, et al. Undiagnosed sleep disorder breathing as a risk factor for critical COVID-19 and pulmonary consequences at the midterm follow-up [published online ahead of print, 2021 Feb 19]. *Sleep Med*. 2021;S1389-9457(21)00128-3. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.029>
13. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
14. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material [published correction appears in Intensive Care Med. 2012 Oct;38(10):1731-2]. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
15. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(4):493-506. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1509OC>
16. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter?. *Sleep*. 2014;37(1):9-17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
17. Mollavey T, Thuraijah P, Burton K, Mollavey S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;25:52-73. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.01.009>
18. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
19. Chung F, Liao P, Farney R. Correlation between the STOP-Bang Score and the Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1436-1437. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000665>
20. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):951-958. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4022>
21. Perez Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M. Concerns about the validation of the Berlin Questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2009;110(1):194-195. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318190b08e>
22. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110. <https://doi.org/10.1037/t02254-000>
23. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
24. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*. 2003;26(3):342-392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
25. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(11):1549-1561. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6288>
26. Rensen N, Steur LMH, Wijnen N, van Someren EJW, Kaspers GJL, van Litsenburg RRL. Actigraphic estimates of sleep and the sleep-wake rhythm, and 6-sulfatoxymelatonin levels in healthy Dutch children. *Chronobiol Int*. 2020;37(5):660-672. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1727916>
27. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep*. 1992;15(5):461-469. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.5.461>
28. Thomas KA, Burr RL. Circadian research in mothers and infants: how many days of actigraphy data are needed to fit cosinor parameters?. *J Nurs Meas*. 2008;16(3):201-206. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.16.3.201>
29. Gonçalves BS, Adamowicz T, Louzada FM, Moreno CR, Araújo JF. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Med Rev*. 2015;20:84-91. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.002>
30. Vera-Villarreal P, Silva J, Celis-Atenas K, Pavez P. Evaluation of the SF-12: usefulness of the mental health scale [Article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2014;142(10):1275-1283. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014001000007>
31. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3)
32. Jackson-Koku G. Beck Depression Inventory. *Occup Med (Lond)*. 2016;66(2):174-175. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv087>
33. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAF MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAF NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S263-S266. <https://doi.org/10.1002/acr.20579>
34. Jackson C. The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occup Med (Lond)*. 2015;65(1):86. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu168>
35. Perger E, Soranna D, Pengo M, Meriggi P, Lombardi C, Parati G. Sleep-disordered Breathing among Hospitalized Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):239-241. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3886LE>
36. Saldías Peñafiel F, Brockmann Veloso P, Santín Martínez J, Fuentes-López E, Leiva Rodríguez I, Valdivia Cabrera G. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Chilean adults. A sub-study of the national health survey, 2016/17 [Article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2020;148(7):895-905. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000700895>
37. Silva FRD, Guerreiro RC, Andrade HA, Stieler E, Silva A, de Mello MT. Does the compromised sleep and circadian disruption of night and shiftworkers make them highly vulnerable to 2019 coronavirus disease (COVID-19)? *Chronobiol Int*. 2020;37(5):607-617. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1756841>
38. Consensus Conference Panel, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(6):591-592. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4758>
39. Zhu B, Vincent C, Kapella MC, Quinn L, Collins EG, Ruggiero L, et al. Sleep disturbance in people with diabetes: A concept analysis. *J Clin Nurs*. 2018;27(1-2):e50-e60. <https://doi.org/10.1111/jocn.14010>
40. Zampogna E, Ambrosino N, Saderi L, Sotgiu G, Bottini P, Pignatti P, et al. Time course of exercise capacity in patients recovering from COVID-19-associated pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2021;47(4):e20210076. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210076>



Qualidade do sono em pacientes com DPOC: correlação com gravidade da doença e estado de saúde

Danielle Cristina Silva Clímaco^{1,2}, Thais C Lustosa²,
Marcus Vinícius de França Pereira Silva², Ozeas L Lins-Filho²,
Valesca Kehrle Rodrigues³, Luiz de Albuquerque P de Oliveira-Neto³,
Audes Diógenes Magalhães Feitosa⁴, Fernando José Pinho Queiroga Jr³,
Marília Montenegro Cabral², Rodrigo P Pedrosa^{2,4}

1. Clínica de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
2. Laboratório do Sono e Coração, Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco – PROCAPE – Universidade de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
3. Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife (PE) Brasil.
4. Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco – PROCAPE – Universidade de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

Recebido: 26 agosto 2021.

Aprovado: 19 janeiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os preditores clínicos de má qualidade do sono em pacientes com DPOC, com e sem apneia obstrutiva do sono (AOS). **Métodos:** Pacientes estáveis consecutivos com DPOC foram avaliados quanto à AOS por meio de polissonografia noturna; quanto à qualidade do sono por meio do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) e quanto ao impacto da doença por meio do Teste de Avaliação da DPOC. A gravidade da DPOC foi classificada conforme as diretrizes de 2020 da GOLD. Os preditores de má qualidade do sono foram avaliados por meio de análise de regressão logística multivariada. **Resultados:** Foram estudados 51 pacientes com DPOC apenas e 51 pacientes com DPOC e AOS. Ambos os grupos eram semelhantes quanto à idade ($66,2 \pm 9,2$ anos vs. $69,6 \pm 10,7$, $p = 0,09$) e limitação do fluxo aéreo ($p = 0,37$). Sono de má qualidade esteve presente em 74,8% dos participantes, sem diferença significativa entre os pacientes com DPOC, com e sem AOS, quanto à pontuação no IQSP ($p = 0,73$). A polissonografia mostrou aumento do estágio 1 do sono *non-rapid eye movement* e do índice de despertares, bem como redução da eficiência do sono e do estágio 3 do sono *non-rapid eye movement* nos pacientes com DPOC e AOS ($p < 0,05$). Os preditores independentes de má qualidade do sono foram DPOC grau C/D da GOLD (OR = 6,4; IC95%: 1,79-23,3; $p < 0,01$), pontuação ≥ 10 no Teste de Avaliação da DPOC (OR = 12,3; IC95%: 4,1-36,5; $p < 0,01$) e menor $\text{SaO}_2 < 80\%$ ($p < 0,0001$). **Conclusões:** O sono de má qualidade é bastante comum em pacientes com DPOC e apresenta relação com DPOC grave e estado de saúde ruim, além de ter impacto negativo na qualidade de vida global. Não obstante as alterações na polissonografia, a AOS aparentemente não tem impacto na qualidade do sono referida por pacientes com DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Qualidade do sono; Apneia obstrutiva do sono; Nível de saúde.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença respiratória comum caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo e associada a respostas inflamatórias anormais nos pulmões.⁽¹⁾ A DPOC associa-se também a alta morbidade, mortalidade e custos de cuidados de saúde. Alterações da mecânica pulmonar resultam nas principais manifestações clínicas de dispneia, tosse e expectoração crônica.^(2,3)

A DPOC aumenta a suscetibilidade a distúrbios do sono. A predisposição ao sono de má qualidade em pacientes com DPOC possivelmente ocorre em virtude de anormalidades das vias aéreas superiores e inferiores. Pacientes com DPOC e apneia obstrutiva do sono (AOS) podem apresentar sintomas como ronco, apneias observadas, dificuldade em adormecer e sono fragmentado.⁽⁴⁾ Alterações noturnas na ventilação e sintomas respiratórios podem resultar

em dificuldade em manter o sono e causar sonolência diurna, alterações cognitivas e alterações da função imunológica.⁽⁵⁾ A doença grave está relacionada com redução da qualidade do sono, incluindo diminuição do tempo total de sono, diminuição da eficiência e maior fragmentação do sono.^(6,7) Algumas das potenciais causas de distúrbios do sono em pacientes com DPOC são a função pulmonar prejudicada e a hiperinsuflação, que se exacerbam durante o sono.⁽⁸⁾ Além disso, a AOS pode ocorrer em 10-30% dos pacientes com DPOC. A co-ocorrência de DPOC e AOS tem sido associada a desfechos de saúde ruins.⁽⁹⁾ O uso de corticosteroides e o aumento do edema das vias aéreas superiores causado pelo deslocamento do fluido rostral em decúbito dorsal, com consequente aumento da circunferência do pescoço, podem contribuir para essa co-ocorrência. Esses efeitos juntos podem aumentar o trabalho respiratório

Endereço para correspondência:

Danielle Cristina Silva Clímaco. Hospital Otávio de Freitas, Serviço de Pneumologia. Rua Aprígio Guimarães, s/n, Tejipió, Recife, PE, Brasil.
Tel.: 55 81 3182-8500. E-mail: daniellecilmaco@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de Financiamento 001). Thais C Lustosa é bolsista da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE; Processo IBPG-1780-4.01/16). Rodrigo P Pedrosa é bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 307386/2018-0).

e, consequentemente, os despertares e os distúrbios do sono.⁽¹⁰⁾

A qualidade do sono é um dos principais determinantes do estado de saúde e da qualidade de vida globais. Embora a importância do sono em pacientes com DPOC tenha sido amplamente estudada, os sintomas noturnos e suas consequências diurnas não são frequentemente relatados pelos pacientes e podem passar despercebidos pelos médicos.⁽⁷⁾

Nossa hipótese é a de que a qualidade do sono de pacientes com DPOC + AOS é pior que a daqueles com DPOC apenas. Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever a qualidade do sono, medida pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), em pacientes com DPOC, com e sem AOS, de três centros de referência, bem como avaliar os preditores clínicos de má qualidade do sono e suas possíveis relações com a gravidade da doença

MÉTODOS

Para este estudo transversal recrutamos pacientes com DPOC provenientes de três centros de referência. Todos os pacientes foram avaliados consecutivamente, constituindo uma amostra de conveniência.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 68781017.3.0000.5192) e foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos pacientes na faixa etária de 44 a 91 anos com diagnóstico confirmado de DPOC e sem hospitalização nos últimos três meses. A DPOC foi definida com base na prova de função pulmonar, da seguinte maneira: relação $VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 < 80\%$ do valor previsto.⁽¹¹⁾ Foram excluídos pacientes com doenças respiratórias que não a DPOC, pacientes com diagnóstico prévio de AOS, pacientes obesos (isto é, com $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), pacientes com doenças neurológicas, pacientes em uso de oxigenoterapia domiciliar e pacientes que não conseguiram ir ao laboratório do sono.

Todos os pacientes foram submetidos à polissonografia noturna em laboratório do sono com equipamento-padrão (Alice 6; Philips Respironics, Murrysville, PA, EUA), sendo submetidos aos seguintes procedimentos: eletroencefalografia, eletro-oculografia, eletromiografia submentoniana, eletromiografia dos músculos tibiais anteriores esquerdo e direito, eletrocardiografia, pletismografia por indutância com duas cintas toracoabdominais, medição do fluxo aéreo oronasal com termistor e cânula de pressão nasal, oximetria de pulso e monitoramento da posição do corpo. O sono e os estágios do sono foram determinados por um observador experiente, em conformidade com as recomendações da *American Academy of Sleep Medicine*. A apneia foi definida como uma redução do fluxo aéreo $> 90\%$ durante mais de 10 s, e a hipopneia foi definida como uma redução do fluxo aéreo $> 30\%$ com dessaturação de oxigênio $> 3\%$ ou despertar do

sono.⁽¹²⁾ A DPOC + AOS foi definida como um índice de apneias e hipopneias (IAH) ≥ 15 eventos/h.

A gravidade da DPOC foi classificada em A, B, C ou D, conforme as diretrizes de 2020 da GOLD.^(2,13)

A qualidade do sono foi avaliada por meio do IQSP⁽¹⁴⁾ e da Escala de Sonolência de Epworth.⁽¹⁵⁾ O IQSP fornece uma medida sensível e específica da qualidade do sono. Uma pontuação global ≥ 5 no IQSP foi usada para identificar os participantes cujo sono era de má qualidade. A gravidade da DPOC foi classificada com base na pontuação obtida no *COPD Assessment Test* (CAT, Teste de Avaliação da DPOC), na escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* e na frequência de exacerbações no último ano, que se relaciona com a gravidade da doença em pacientes com DPOC.^(16,17)

Análise estatística

A distribuição normal foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, e os resultados foram expressos em forma de média $\pm$ dp, mediana (IIQ) ou porcentagem, conforme apropriado. O teste t não pareado bicaudal ou o teste U de Mann-Whitney bicaudal foram usados para variáveis independentes, e o teste do qui-quadrado foi usado para comparações entre os grupos. Modelos de regressão logística univariada e multivariada foram usados para avaliar a presença de má qualidade do sono e seus preditores, que incluíram idade > 65 anos, sexo, DPOC graus C e D da GOLD, pontuação ≥ 10 no CAT, presença de hipertensão e diabetes, $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, $IAH \geq 15$ eventos/h e pontuação > 10 na Escala de Sonolência de Epworth. Um valor de p bilateral $< 0,05$ foi considerado significativo. O gerenciamento dos dados e as análises estatísticas foram realizados por intermédio do programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Como se pode observar na Figura 1, dos 115 pacientes com DPOC incluídos no estudo, 13 foram excluídos da análise, sendo incluídos na análise, portanto, um total de 102 pacientes com DPOC. A amostra incluiu 51 pacientes com DPOC apenas e 51 pacientes com DPOC + AOS (média de idade: $66,2 \pm 9,2$ anos vs. $69,6 \pm 10,7$ anos, $p > 0,05$). Suas características clínicas basais, classificação espirométrica, classificação da GOLD, eficiência do sono e dados referentes ao oxigênio avaliados por polissonografia são apresentados na Tabela 1. Os dados da polissonografia mostraram aumento do estágio 1 do sono *non-rapid eye movement* (non-REM) e do índice de despertares, bem como redução da eficiência do sono e do estágio 3 do sono não REM nos pacientes com DPOC + AOS ($p < 0,05$).

Havia mais homens no grupo DPOC + AOS do que no grupo DPOC (72,5% vs. 47,1%; $p < 0,01$). Todos os pacientes usavam agonistas beta-adrenérgicos de longa duração e broncodilatadores anticolinérgicos de longa duração, e a adesão aos medicamentos

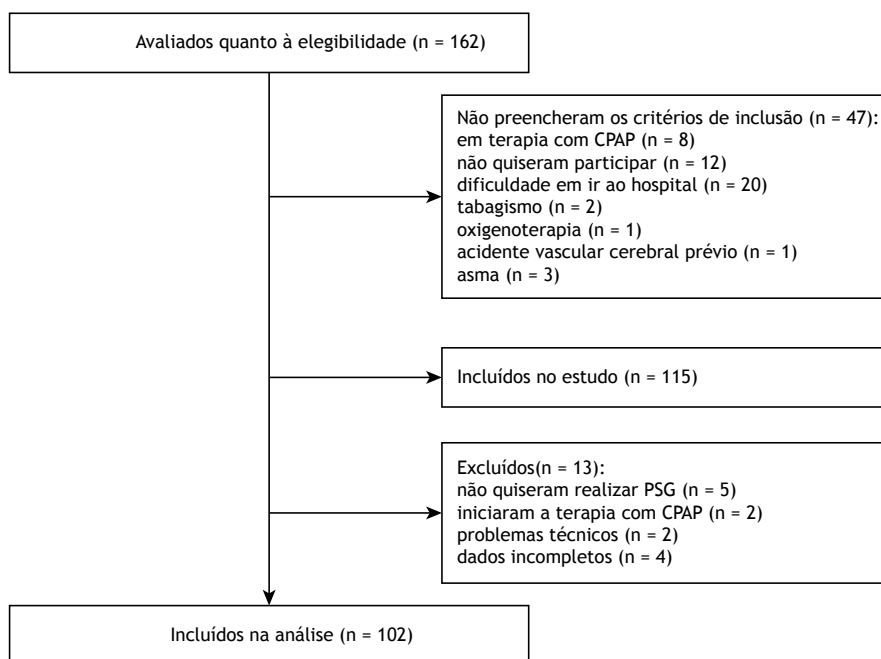


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo. PSG: polissonografia.

inalatatórios foi verificada. Aqueles com DPOC grau D da GOLD (com histórico de duas ou mais exacerbações) também usavam corticosteroides inalatórios. Houve diferença significativa entre os grupos DPOC e DPOC + AOS quanto à menor SaO_2 avaliada pela polissonografia ($p = 0,0153$).

A Tabela 2 apresenta as associações entre a pontuação global obtida no IQSP e a pontuação obtida em cada um de seus componentes em ambos os grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à pontuação obtida nos componentes do IQSP. No entanto, foram observadas pontuações globais elevadas no IQSP em ambos os grupos.

A Tabela 3 apresenta os resultados das análises de regressão logística univariada e multivariada. DPOC grau C/D da GOLD e pontuação ≥ 10 no CAT relacionaram-se independentemente com sono de má qualidade (IQSP ≥ 5), assim como o fez a menor $\text{SaO}_2 < 80\%$ ($p < 0,0001$). A qualidade do sono não apresentou relação significativa com AOS, comorbidades ou IMC.

DISCUSSÃO

No presente estudo demonstramos o impacto negativo da DPOC na qualidade do sono em uma amostra grande composta por pacientes de três centros de referência. Observamos que: 1) sono de má qualidade é muito comum em pacientes com DPOC, mesmo naqueles sem AOS; 2) a AOS não tem impacto nas queixas de sono de má qualidade em pacientes com DPOC; 3) exacerbações frequentes (DPOC grau C/D da GOLD) e DPOC grave (pontuação ≥ 10 no CAT) associam-se a sono de má qualidade.

O sono tem efeitos importantes na respiração e nas trocas gasosas em pacientes com DPOC. A eficiência

da contração diafragmática pode diminuir durante o sono, o que faz com que se dependa mais dos músculos acessórios para manter a ventilação.^(18,19) Além disso, a hipoxemia noturna pode ocorrer em pacientes com DPOC não obstante a oxigenação adequada durante a vigília; ela ocorre frequentemente durante o sono REM, resultando em desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão.⁽²⁰⁾ Além disso, a posição supina piora a obstrução do fluxo aéreo, o que exacerba a hiperinsuflação e a hipoventilação.⁽²¹⁾ Esses fatores aumentam a suscetibilidade a distúrbios do sono. No entanto, não se tem dado atenção suficiente aos efeitos que os prejuízos causados pela DPOC têm na qualidade do sono.⁽¹⁰⁾

Também examinamos o impacto da AOS na qualidade do sono em pacientes com DPOC. A má qualidade do sono, medida pelo IQSP, foi observada, independentemente da comorbidade com AOS. Esse achado está de acordo com dados que mostram que indivíduos com DPOC dormem mal.^(4,6) A AOS esteve presente em metade da amostra, embora nenhum dos participantes tivesse recebido diagnóstico prévio de AOS, o que sugere que essa população não estava ciente da AOS. Observamos que os pacientes com DPOC + AOS apresentaram dessaturação de oxigênio mais pronunciada durante o sono. Assim, o tratamento da AOS evitaria o aumento da dessaturação da oxihemoglobina e a interferência na qualidade do sono em pacientes com DPOC. Silva Junior et al.⁽²⁰⁾ mostraram que 60% dos pacientes com DPOC sem hipoxemia diurna apresentavam algum transtorno do sono; além disso, os autores constataram que a $\text{SaO}_2 = 90\text{-}94\%$ durante a vigília era um preditor de transtornos do sono.

No presente estudo, os pacientes com DPOC grau C/D da GOLD e a maioria dos pacientes sintomáticos (isto é, aqueles com pontuação ≥ 10 no CAT) apresentaram

Tabela 1. Características clínicas dos participantes do estudo.^a

Variável	Total (N = 102)	Grupo		p
		DPOC (n = 51)	DPOC + AOS (n = 51)	
Idade, anos		66,2 ± 9,1	69,6 ± 10,7	0,1546*
Homens	59 (57,8)	24 (47,1)	35 (68,6)	0,0359†
Hipertensão	40 (39,2)	23 (45,1)	17 (33,3)	0,3106†
Diabetes mellitus	80 (78,4)	43 (84,3)	37 (72,5)	0,2287†
Dados espirométricos				
VEF ₁ , L		1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,4	0,0717‡
VEF ₁ , % do previsto		44,6 ± 0,2	46,6 ± 0,2	0,2872‡
CVF, L		2,0 ± 0,6	2,2 ± 0,8	0,0943‡
CVF, % do previsto		35,5 ± 15,4	61,5 ± 0,2	0,0902‡
VEF ₁ /CVF, % do previsto		55,3 ± 15,6	57,2 ± 14,4	0,2639‡
Classificação espirométrica				
Leve	26 (25,5)	12 (23,5)	14 (27,5)	0,1091†
Moderada	36 (35,3)	14 (27,5)	22 (43,1)	
Grave	40 (39,2)	25 (49,0)	15 (29,4)	
Pontuação na mMRC				
< 2	61 (59,8)	31 (60,8)	30 (58,8)	1,000†
≥ 2	41 (40,2)	20 (39,2)	21 (41,2)	
Pontuação no CAT				
< 10	22 (21,6)	11 (21,6)	11 (21,6)	0,8098†
≥ 10	80 (78,4)	40 (78,4)	40 (78,4)	
COPD grau A/B da GOLD	65 (63,7)	35 (68,6)	30 (58,8)	0,4101†
COPD grau C/D da GOLD	37 (36,3)	16 (31,4)	21 (41,2)	
VEF ₁ , % do previsto				
< 40	43 (42,2)	25 (49,0)	18 (35,3)	0,3734*
41-59	34 (33,3)	15 (29,4)	19 (37,2)	
> 60	25 (24,5)	11 (21,6)	14 (27,5)	
Dados de PSG				
Eficiência do sono, %				
< 85	79 (77,4)	39 (76,5)	40 (78,4)	1,0000†
> 85	23 (22,6)	12 (23,5)	11 (21,6)	
Mediana da SaO ₂ , %				
≥ 90	93 (91,2)	48 (47,1)	45 (44,1)	0,4851†
< 90	9 (8,8)	3 (2,9)	6 (5,9)	
Menor SaO ₂ , %				
≥ 90	17 (16,7)	10 (9,8)	7 (6,9)	0,0153*
80-89	63 (61,8)	36 (35,3)	27 (26,5)	
< 80	22 (21,5)	05 (4,9)	17 (16,6)	
Sono estágio 1, %		9,8 ± 6,0	20,7 ± 14,6	< 0,0001‡
Sono estágio 2, %		52,7 ± 12,9	49,1 ± 12,9	0,0619 ‡
Sono estágio 3, %		20,3 ± 9,5	15,7 ± 9,5	0,0127‡
Sono REM, %		15,2 ± 8,57	14,4 ± 7,6	0,3219‡
Índice de despertares, eventos/h		19,5 ± 12,2	37,6 ± 21,2	< 0,0001‡
Eficiência do sono, %		73,0 ± 16,2	68,0 ± 17,0	< 0,0001‡
IAH, eventos/h		6,8 ± 4,3	34,1 ± 20,2	< 0,0001‡
IDO, eventos/h		5,1 ± 7,4	23,4 ± 21,6	< 0,0001‡

AOS: apneia obstrutiva do sono; mMRC: escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test* (Teste de Avaliação da DPOC); PSG: polissonografia; REM: *rapid eye movement*; IAH: índice de apneias e hipopneias; e IDO: índice de dessaturação de oxigênio. ^aDados apresentados em forma de média ± dp ou n (%). *Teste do qui-quadrado. **Teste do qui-quadrado com correção de Yates. †Teste t.

pontuações mais altas no IQSP. Isso está de acordo com relatos anteriores de que a má qualidade do sono em pacientes com DPOC está relacionada com pior estado de saúde, doença mais grave e capacidade prejudicada de realizar atividades cotidianas.^(8,22-24)

Os resultados de um estudo com 480 pacientes com DPOC mostraram que pontuações mais altas no IQSP apresentaram relação com maior risco de exacerbações durante os 18 meses de acompanhamento do estudo.⁽²⁵⁾ Os pacientes com pontuação alta no

Tabela 2. Pontuação global obtida no Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh e em cada um de seus componentes nos pacientes com DPOC apenas e naqueles com DPOC e apneia obstrutiva do sono.^a

Componentes do IQSP	Grupos		p
	DPOC (n = 51)	DPOC + AOS (n = 51)	
Qualidade subjetiva do sono	1 (1-2)	1 (1-2)	0,59
Latência do sono	1 (0-2)	1 (0-2)	0,27
Duração do sono	1 (1-2,25)	1 (1-2)	0,98
Eficiência do sono	1 (0-3)	1 (0-2)	0,84
Distúrbios do sono	1,5 (1-2)	1 (1-2)	0,41
Uso de medicamentos para dormir	0 (0-1)	0 (0-0)	0,35
Disfunção diurna	0 (0-1)	0 (0-2)	0,17
Pontuação global no IQSP	7,5 (5-11)	7 (4-11)	0,73
IQSP ≥ 5 ^b	39 (78)	38 (74,5)	0,68

IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; e AOS: apneia obstrutiva do sono. ^aDados apresentados em forma de mediana (IIQ), exceto onde indicado. ^bDados apresentados em forma de n (%).

Tabela 3. OR não ajustadas e ajustadas referentes às associações entre variáveis clínicas e a qualidade do sono em pacientes com DPOC e apneia obstrutiva do sono e naqueles com DPOC apenas.

Variável	Análise univariada		Coeficiente (β)	ep	Análise multivariada		p
	OR (IC95%)	p			OR (IC95%)	p	
Idade > 65 anos	0,52 (0,20-1,33)	0,17					
Sexo feminino	1,10 (0,45-2,74)	0,82					
COPD grau C/D da GOLD	6,47 (1,80-23,40)	< 0,01	1,53	3,25	4,64 (1,18-18,28)	0,02	
Pontuação ≥ 10 no CAT	12,32 (4,16-36,50)	< 0,01	2,30	5,70	9,92 (3,22-30,54)	< 0,01	
Hipertensão	0,76 (0,30-1,92)	0,57					
Diabetes	0,54 (0,20-1,47)	0,22					
IMC > 25 kg/m ²	1,05 (0,43-2,58)	0,90					
Menor SaO ₂ < 80% (PSG)	0,20 (0,05-0,82)	0,04	1,00	0,27	4,45 (3,91-4,96)	< 0,0001	
AOS (IAH > 15 eventos/h)	0,78 (0,32-1,94)	0,60					
Pontuação > 10 na ESE	1,57 (0,60-1,20)	0,36					
Constante			-2,53	0,07	0,08 (0,01-0,50)	0,07	

CAT: *COPD Assessment Test* (Teste de Avaliação da DPOC); PSG: polissonografia; AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneias e hipopneias; e ESE: Escala de Sonolência de Epworth.

IQSP apresentaram menor tempo até a exacerbação sintomática e maior risco de hospitalização. Além disso, há relatos de que a privação crônica do sono e a má qualidade do sono têm impacto na função imunológica e aumentam a suscetibilidade a infecções.⁽²⁶⁾ Ainda, a produção frequente de escarro tem sido associada a distúrbios do sono com maior fragmentação desse.⁽²⁷⁾ Em nosso estudo, os pacientes com DPOC grau C/D da GOLD eram aqueles com exacerbações frequentes e sintomas respiratórios mais instáveis, que têm impacto negativo na qualidade do sono. Consequentemente, a má qualidade do sono pode ser um marcador de um fenótipo exacerbador da DPOC e indicar a necessidade de acompanhamento mais próximo. Por outro lado, a promoção do sono de melhor qualidade pode reduzir o risco de exacerbações e melhorar a sobrevida

Comorbidades podem piorar o prognóstico em pacientes com DPOC. A AOS tem alta incidência, e pacientes com DPOC + AOS podem apresentar prognóstico pior do que o daqueles com DPOC ou AOS apenas.⁽²³⁾ A redução da tolerância ao exercício pode resultar em obesidade e fraqueza muscular, que podem contribuir para um maior colapso das vias aéreas superiores. Esses fatores

também podem contribuir para a ocorrência tanto de DPOC como de AOS.^(9,28-30) Kapur et al.⁽¹²⁾ descreveram o impacto negativo da AOS no sono e na qualidade de vida. Nosso estudo demonstrou que pacientes com DPOC dormem mal, independentemente de terem ou não AOS. Conceitos atuais a respeito de endótipos da AOS (tais como limiar de despertar e redução da função dilatadora da faringe) e fenótipos da AOS (tais como queixas de insônia, cansaço e sonolência diurna) desempenham um papel importante nas diferentes manifestações clínicas e nas queixas subjetivas a respeito do sono.⁽³¹⁾ Essa variabilidade da expressão clínica da AOS pode ter influenciado nossos achados no que tange à qualidade do sono relatada pelos pacientes. Portanto, é essencial identificar a AOS para prevenir seus efeitos negativos na qualidade do sono em pacientes com DPOC, além de prever complicações da doença e orientar o manejo clínico.⁽³²⁾

Uma possível limitação do presente estudo é que não foram avaliados depressão, ansiedade e outros aspectos psicológicos da DPOC, e é possível que eles tenham impacto no controle da doença e na qualidade do sono. Outra limitação é o desenho transversal de

nosso estudo, que nos permite inferir uma associação, porém não causalidade, entre a gravidade da DPOC e a má qualidade do sono. A ausência de um grupo controle sem DPOC é mais uma limitação do estudo. No entanto, a força de nosso estudo reside no grande tamanho da amostra, no uso de um protocolo rigoroso, na realização de polissonografia completa e na caracterização detalhada dos pacientes com DPOC.

No presente estudo, a AOS não teve impacto na piora dos problemas de sono (pontuação no IQSP), embora tenham sido observadas alterações na polissonografia. Sintomas noturnos relacionados à DPOC e despertares frequentes podem ter impacto na qualidade de vida.⁽⁵⁾ Portanto, acreditamos que é importante dar atenção maior a esse tema e identificar os preditores de sono ruim e sua relação com os desfechos clínicos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe da Clínica de Pneumologia do Hospital Otávio de Freitas, em Recife (PE), a autorização

para incluir pacientes no estudo. Agradecemos também a Suely Maciel de Melo o apoio na coleta de dados.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DCSC: concepção e desenho do estudo e análise e interpretação dos dados; TCL e MVFP: concepção e desenho do estudo; OLLF: redação e revisão do manuscrito, concepção do estudo e análise e interpretação dos dados; VKR, LAPON e ADMF: concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados e aprovação da versão final enviada para apreciação; FJPQJ: concepção e desenho do estudo, redação do manuscrito e aprovação da versão final enviada para apreciação; MMC: desenho do estudo, redação do manuscrito e aprovação da versão final enviada para apreciação; RPP: concepção e desenho do estudo e aprovação da versão final enviada para apreciação.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.010>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2021 Jan 2]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report. Available from: <https://goldcopd.org>
- Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2020;25(11):4547-4557. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.00222019>
- McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190064. <https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2019>
- Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;6:1-12. <https://doi.org/10.2147/COPD.S15666>
- Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2011;12(4):367-372. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.08.017>
- Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;2(121):183-194. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004311>
- Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD*. 2009;6(6):441-445. <https://doi.org/10.3109/15412550903433000>
- Spicuzza L, Campisi R, Crimi C, Frasca E, Crimi N. Prevalence and determinants of co-morbidities in patients with obstructive apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*. 2019;69:e15-e16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.020>
- Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, Owens RL, DeYoung P, Han MK, et al. Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):289-299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2510ST>
- Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1557-1569. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18>
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-883. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>
- Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P, et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177289>
- Tsiligianni IG, Alma HJ, de Jong C, Jelusic D, Wittmann M, Schuler M, et al. Investigating sensitivity, specificity, and area under the curve of the Clinical COPD Questionnaire, COPD Assessment Test, and Modified Medical Research Council scale according to GOLD using St George's Respiratory Questionnaire cutoff 25 (and 20) as reference. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1045-1052. <https://doi.org/10.2147/COPD.S99793>
- Xie A. Effect of sleep on breathing - Why recurrent apneas are only seen during sleep. *J Thorac Dis*. 2012;4(2):194-197. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2011.04.04>
- Sowho M, Amatoory J, Kirkness JP, Patil SP. Sleep and respiratory physiology in adults. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):469-481. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.002>
- Silva JLR Júnior, Conde MB, Corrêa KS, Rabahi H, Rocha AA, Rabahi MF. Sleep-disordered breathing in patients with COPD and mild hypoxemia: prevalence and predictive variables. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):176-182. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000051>
- Badr C, Elkins MR, Ellis ER. The effect of body position on maximal expiratory pressure and flow. *Aust J Physiother*. 2002;48(2):95-102. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60203-8](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60203-8)
- D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G. Sleep disordered breathing in motor neurone disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 1):S86-S93.

- <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.19>
23. de Carvalho Junior LCS, Trimer R, Zangrando KL, Arêas GPT, Caruso FR, Bonjorno Junior JC, et al. Overlap syndrome: the coexistence of OSA further impairs cardiorespiratory fitness in COPD. *Sleep Breath*. 2020;24(4):1451-1462. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-02002-2>
 24. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015 Mar 15;11(3):259-70. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4540>
 25. Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, Jen R, Malhotra A, Ayas N, et al. Impaired Sleep Quality in COPD Is Associated With Exacerbations: The CanCOLD Cohort Study. *Chest*. 2019;156(5):852-863. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.132>
 26. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):121-137. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>
 27. Hartman JE, Prinzen J, van Lummel RC, Ten Hacken NH. Frequent sputum production is associated with disturbed night's rest and impaired sleep quality in patients with COPD. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1125-1133. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1111-9>
 28. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest*. 2017;152(6):1318-1326. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.160>
 29. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, Yip AC, Yong VF, Tiew PY, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(4):285-298. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1305895>
 30. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1219-1225. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-336OC>
 31. Malhotra A, Mesarwi O, Pepin JL, Owens RL. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):609-614. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000724>
 32. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev*. 2017;35:113-123. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.002>



Impacto da invasão microvascular na sobrevida global em 5 anos do câncer de pulmão não pequenas células ressecado

Andreia Salarini Monteiro¹, Sérgio Ricardo de Carvalho Araújo²,
Luiz Henrique Araújo³, Mirian Carvalho de Souza²

1. Seção de Cirurgia Torácica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Divisão de Pesquisa Populacional, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido: 14 julho 2021.
Aprovado: 7 novembro 2021.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

Objetivos: O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) é um tipo incidental e agressivo de câncer. Embora o tratamento curativo possa ser oferecido, a taxa de recidiva é relativamente alta. A identificação de fatores que têm impacto prognóstico pode orientar mudanças no TNM e recomendações para terapia adjuvante. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da invasão microvascular na sobrevida global (SG) em 5 anos de pacientes com CPNPC ressecado tratados em um centro de referência em câncer. **Métodos:** Este estudo de coorte retrospectivo e observacional incluiu pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio inicial (estágios clínicos I-IIIa), tratados com cirurgia com intenção curativa no Instituto Nacional de Câncer entre 2010 e 2016.

Resultados: Foram incluídos 91 pacientes tratados com cirurgia, a maioria mulheres e brancos, com média de idade de 62 anos (variação entre 29-83). Os casos foram distribuídos em estágios I, II e IIIa em 55%, 29% e 16%. Adenocarcinoma foi o subtipo histológico predominante (67%), e a invasão microvascular esteve presente em 25% dos pacientes. A probabilidade de SG em 5 anos foi de 60% (IC 95%, 48,3-68,9). Dentre todas as características analisadas, estágios mais avançados ($p = 0,001$) e a presença de invasão microvascular ($p < 0,001$) foram relacionados a uma pior SG em 5 anos. Após ajustar para faixa etária e estágio patológico, a presença de invasão microvascular foi associada a um aumento de 4 vezes no risco de morte (RR 3,9, IC 95%, 1,9-8,2).

Conclusão: A presença de invasão microvascular foi um fator independente relacionado a uma pior sobrevida e, portanto, deve ser avaliada rotineiramente em espécimes ressecados.

Palavras-chave: câncer de pulmão de células não pequenas, cirurgia torácica, análise de sobrevida, invasão microvascular.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais frequente entre os homens e a terceira mais frequente entre as mulheres, com estimativa de 2 milhões de novos casos em todo o mundo em 2020.⁽¹⁾ A sobrevida global (SG) em cinco anos é considerada baixa (10-20%), principalmente quando comparada a outros tumores malignos frequentes, como os de cólon (60-69%), de próstata (70-100%) e de mama (85%).⁽²⁾ A gravidade da doença no diagnóstico influencia tanto a decisão do tratamento quanto o prognóstico. Em menos de 20% dos casos, o diagnóstico é realizado quando o tumor ainda está localizado, fato que limita consideravelmente o número de pacientes que podem ser tratados primariamente com cirurgia com intenção curativa.^(3,4) Estima-se que tal percentual aumentará nos próximos anos devido ao aumento do rastreamento do câncer de pulmão.⁽⁵⁾ Mesmo quando um tratamento curativo pode ser oferecido, a taxa de recidiva é relativamente alta (30-70%) e, na maioria dos casos (80%), ocorre nos primeiros 2 anos de acompanhamento.⁽⁶⁾

Algumas características têm sido associadas a um melhor prognóstico, incluindo estágios não avançados da doença, bom performance status (PS), pouca perda ponderal (<5% do peso corporal) e sexo feminino.^(7,8) A identificação de fatores que tenham impacto no prognóstico pode levar a mudanças no estadiamento e nas indicações de terapia adjuvante, melhorando a qualidade do tratamento e o desfecho.⁽⁷⁾ A descrição da invasão microvascular, determinada pela presença de células malignas no interior do lúmen dos vasos, tem sido associada há mais de uma década a menor sobrevida livre de doença e SG de pacientes operados. Alguns autores propuseram terapia adjuvante na presença desse achado, mesmo na ausência de acometimento linfonodal ou tumores primários avançados,⁽⁷⁾ como já é praticado em outros tipos de câncer.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da invasão microvascular na sobrevida global (SG) em 5 anos de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ressecado atendidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Endereço para correspondência:

Luiz H. Araújo. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rua André Cavalcanti, 37, 5º andar, prédio anexo, Centro, CEP 20231-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-6650. Fax: 55 21 3207-6566. E-mail: luiz.lima@inca.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo observacional de pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio inicial (estágios clínicos I-IIIa) tratados com cirurgia com intenção curativa no INCA entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, tratamento prévio em outras instituições, histórico de outros tumores malignos nos últimos 5 anos e com diagnóstico de câncer dos seguintes tipos histológicos: carcinoma sarcomatóide, carcinoma mucoepidermóide, tumores neuroendócrinos e tumores de glândulas salivares. O prontuário hospitalar foi a principal fonte de coleta de dados. A triagem dos pacientes foi realizada por meio do sistema de banco de dados do hospital e do banco de dados de cirurgia torácica. Uma lista de todos os pacientes potencialmente elegíveis foi fornecida pelo registro de câncer da instituição.

Um formulário eletrônico de pesquisa clínica foi criado para anotar todas as informações relevantes, tais como características do paciente e do tumor e os desfechos. O status de ex-tabagista foi definido como pacientes que pararam de fumar pelo menos 1 ano antes do diagnóstico. Foi utilizada a escala de PS do *Eastern Cooperative Oncology Group*.⁽⁹⁾ O valor máximo de captação padronizado (SUV_{máx}) foi selecionado para determinar a avidade do tumor por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) de F18-fluorodesoxiglicose (FDG). O estadiamento foi estabelecido de acordo com a sétima edição da UICC/IASLC/AJCC (*Union for International Cancer Control/International Association for the Study of Lung Cancer/American Joint Committee on Cancer*).⁽¹⁰⁾ Os laudos cirúrgicos patológicos foram padronizados na rotina da instituição durante o período do estudo, incluindo relatos sistemáticos de invasão microvascular. Resumidamente, os espécimes cirúrgicos foram fixados em formol a 10% e incorporados em parafina. Secções seriadas foram coradas com hematoxilina-eosina (H&E), e a invasão microvascular foi definida como a presença de células malignas no interior dos vasos. A análise foi exclusiva para invasão de vasos sanguíneos, e a invasão linfática não foi anotada rotineiramente.

Análise Estatística

Para descrever a população do estudo, foram elaboradas tabelas com frequências absolutas e relativas. Estatísticas descritivas (mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão) foram calculadas para idade e SUV tumoral. O estadiamento foi usado como uma única variável ao invés de cada descritor TNM para a análise de sobrevida. Para estimar a probabilidade de SG em 5 anos, foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier. A SG foi definida como o intervalo de tempo entre a data da cirurgia e o óbito. O teste de hipótese *log-rank* foi utilizado para determinar a existência de diferenças entre as curvas de sobrevida estimadas. As variáveis que apresentaram valores-p

inferiores a 0,20 neste teste foram incluídas nos modelos de risco proporcional de Cox. Aquelas que representavam menos de dez pacientes não foram apresentadas ou analisadas. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 15 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX, EUA: StataCorp LLC).

Considerações Éticas

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local do INCA. A dispensa do consentimento informado também foi aprovada, uma vez que nenhuma intervenção foi planejada.

RESULTADOS

Características dos Pacientes e das Amostras

De janeiro de 2010 a dezembro de 2016, um total de 3.489 pacientes foram diagnosticados com câncer de pulmão no INCA. Entre eles, 207 eram casos de pacientes com CPNPC que haviam sido submetidos a ressecção cirúrgica (6%). Trinta e seis pacientes foram excluídos da análise do estudo devido ao estágio da doença (IIIB ou IV), 45 devido ao subtipo histológico, 20 tiveram outras neoplasias nos últimos 5 anos, 2 realizaram tratamento prévio em outras instituições e 13 tinham registros patológicos insuficientes para determinar o status da invasão microvascular (Figura 1).

Noventa e um pacientes foram incluídos no estudo, a maioria do sexo feminino e brancos, com média de idade de 62 anos (variação entre 29-83). Aproximadamente 85% tinham história de tabagismo e, em 70%, a carga tabágica era superior a 40 maços-ano. O PS foi 0 ou 1 em todos os casos, com 64% classificados como levemente sintomáticos (PS de 1). Setenta e nove pacientes foram estadiados por PET-TC, e o SUV_{máx} médio foi de 10. Os casos foram distribuídos em estágios I, II e IIIa em 55%, 29% e 16%. Adenocarcinoma foi o subtipo histológico predominante (67%), e a invasão microvascular esteve presente em 25% dos pacientes (Tabela 1). A presença de invasão microvascular foi associada a um estágio nodal patológico ($p < 0,001$) e estadiamento ($p = 0,003$) mais avançados. As ressecções cirúrgicas incluíram lobectomia em 75 casos (82%), enquanto pneumectomia foi realizada em 9 (10%), bilobectomia em 5 (5%) e segmentectomia ou ressecção em cunha em 1 caso. A quimioterapia foi realizada em 48 pacientes, 10 (11%) como tratamento neoadjuvante e 38 (42%) como tratamento adjuvante.

Análise de Sobrevida

O acompanhamento mediano foi de 83 meses (IC 95%, 54-97 meses), e a probabilidade de SG em 5 anos foi estimada em 60% (IC 95%, 48,3-68,9). Não houve diferença na sobrevida entre as faixas etárias ($p = 0,211$), homens e mulheres ($p = 0,683$) e entre brancos e não brancos ($p = 0,618$). A história de tabagismo, assim como maiores cargas tabágicas, não interferiram na SG em 5 anos ($p = 0,997$ e $p = 0,456$, respectivamente). Não houve diferenças

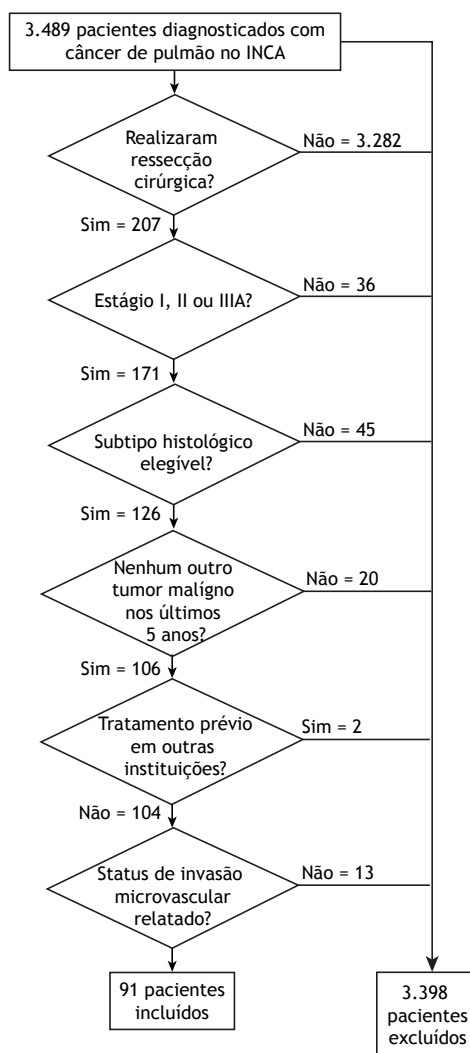


Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção e análise dos pacientes.

estatisticamente significativas na SG em 5 anos de acordo com o PS ($p = 0,188$), o SUVmáx ($p = 0,588$), o tamanho do tumor ($p = 0,093$) e o subtipo histológico ($p = 0,878$). Dentre todas as características analisadas, apenas estágios mais avançados ($p = 0,001$) a presença de invasão microvascular ($p < 0,001$) foram associados a uma menor probabilidade de sobrevida em 60 meses (Tabela 2).

À medida que o estágio da doença se torna mais avançado, a probabilidade de sobrevida a longo prazo diminui. A maior diferença na SG em 5 anos foi observada no estágio IIIA quando comparado aos demais grupos de estadiamento e foi mais pronunciada após o primeiro ano de acompanhamento (Figura 2). Os pacientes cujos tumores apresentavam invasão microvascular evoluíram com menor sobrevida em comparação àqueles sem invasão microvascular. Novamente, a magnitude da diferença foi observada principalmente após o segundo ano de acompanhamento (Figura 3).

Os resultados obtidos com o modelo de Cox, ajustado para faixa etária, estágio patológico e a presença de invasão microvascular, indicaram que pacientes com 60 anos ou mais tiveram o dobro do risco de morte em 60 meses quando comparados a pacientes mais jovens (RR 1,9, IC 95%, 0,9-3,9). Indivíduos com doença em estágio patológico IIIA também apresentaram maior risco de morte em 60 meses quando comparados àqueles com tumores em estágio I (RR 2,8, IC 95%, 1,2-6,5), enquanto não foi observada diferença entre os estágios I e II (RR 0,8, IC 95%, 0,3-1,8). A presença de invasão microvascular aumentou em 4 vezes o risco de morte em relação aos pacientes sem invasão microvascular (RR 3,9, IC 95%, 1,9-8,2). A magnitude do risco causado pela presença de invasão microvascular aumentou e manteve a significância estatística após o ajuste no modelo completo (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado para avaliar a influência da invasão microvascular na sobrevida de pacientes submetidos a cirurgia para tratamento de câncer de pulmão. Foram avaliados 91 pacientes operados em nosso hospital e observado que a presença de invasão microvascular reduziu a sobrevida em 5 anos desses pacientes. Foi estimado um risco 4 vezes maior de morte, mesmo após ajuste para idade e estágio patológico.

Embora a cirurgia represente a maior chance de cura, menos de 20% dos casos de CPNPC são ressecáveis ao diagnóstico.⁽⁴⁾ A identificação de fatores prognósticos pode permitir decisões de tratamento mais adequadas, por exemplo, para ajudar a definir se a quimioterapia adjuvante é necessária.⁽¹¹⁾ A presença de invasão microvascular é considerada um forte indicador prognóstico negativo, independente do subtipo histológico.^(7,12-15) Em 2011, uma metanálise mostrou que o risco de recidiva em pacientes com invasão microvascular foi 4 vezes maior em comparação com pacientes sem invasão microvascular, e o risco de morte foi 2 vezes maior.⁽⁷⁾ Além disso, a invasão microvascular também foi relacionada a um risco aumentado de recidiva tardia.^(13,16)

Em 2014, outra metanálise concluiu que a presença de invasão linfovascular aumentava o risco de recidiva e morte, mesmo no estágio I.⁽¹⁷⁾ A invasão microvascular e linfática têm sido descritas como um único fator patológico (invasão linfovascular), mas os dois achados parecem ter pesos diferentes.⁽¹¹⁾ Hishida et al. (2013) analisaram 1.039 pacientes operados nos estágios T1A-3N0M0 e encontraram invasão microvascular e linfática em 34% e 20%, respectivamente.⁽¹⁸⁾ Segundo os autores, pacientes com recidiva e invasão microvascular apresentaram mais metástases à distância do que aqueles apenas com invasão linfática, concluindo que a invasão microvascular tem um impacto pior no prognóstico.⁽¹⁸⁾ Miyoshi et al. (2009) observaram um pior prognóstico em pacientes com invasão microvascular e pleural dentro do mesmo estágio patológico, sugerindo que

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016.

Características	Invasão microvascular					Total	
	Ausente		Presente		Valor-p	N	%
	N	%	N	%			
Total	68	74,7	23	25,3	-	91	100,0
Faixa etária							
< 60 anos	22	32,4	10	43,5	0,334	32	35,2
≥ 60 anos	46	67,6	13	56,5		59	64,8
Sexo							
Masculino	30	44,1	10	43,5	0,957	40	44,0
Feminino	38	55,9	13	56,5		51	56,0
Raça							
Branca	41	60,3	16	69,6	0,427	57	62,6
Não branca	27	39,7	7	30,4		34	37,4
Status tabágico							
Nunca fumou	11	16,2	3	13,0	0,500	14	15,4
Fumante ou ex-fumante	57	83,8	20	87,0		77	84,6
Carga tabágica							
< 40 maços-ano	18	31,6	5	25,0	0,898	23	29,9
40-59 maços-ano	17	29,8	7	35,0		24	31,2
≥ 60 maços-ano	22	38,6	8	40,0		30	39,0
Performance Status (PS)							
0	27	39,7	6	26,1	0,240	33	36,3
1	41	60,3	17	73,9		58	63,7
SUV máximo							
< 10	38	64,4	8	40,0	0,056	46	58,2
≥ 10	21	35,6	12	60,0		33	41,8
Tamanho do tumor							
pT1	21	30,9	4	17,4	0,157	25	27,5
pT2	37	54,4	11	47,8		48	52,7
pT3	8	11,8	6	26,1		14	15,4
pT4	2	2,9	2	8,7		4	4,4
pN							
pN0	61	89,7	12	52,2	< 0,001	73	80,2
pN1	2	2,9	8	34,8		10	11,0
pN2	5	7,4	3	13,0		8	8,8
Estágio patológico							
IA	21	30,9	2	8,7	0,003	23	25,3
IB	24	35,3	3	13,0		27	29,7
IIA	8	11,8	7	30,4		15	16,5
IIB	8	11,8	3	13,0		11	12,1
IIIA	7	10,3	8	34,8		15	16,5
Subtipo histológico							
Adenocarcinoma	46	67,6	15	65,2	0,191	61	67,0
Carcinoma de células escamosas	20	29,4	5	21,7		25	27,5
Outro	2	2,9	3	13,0		5	5,5

Abreviações: N, número de pacientes; SUV, valor de captação padronizado; pN, descritor nodal do estadiamento patológico.

estudos prospectivos devem ser realizados para avaliar a quimioterapia adjuvante para câncer em estágio I com invasão microvascular ou pleural.^(19,20) No presente estudo, a invasão linfática não foi sistematicamente anotada; apenas a invasão microvascular foi avaliada.

Os autores do consenso da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dos Estados Unidos

recomendaram que a quimioterapia adjuvante seja considerada em pacientes de alto risco, mesmo no estágio IB (oitava edição do TNM).⁽²¹⁾ As características consideradas de alto risco incluem tumores pouco diferenciados, invasão microvascular, ressecção em cunha, tumores maiores que 4 cm, envolvimento pleural visceral e status linfonodal desconhecido.⁽²¹⁾

Tabela 2. Probabilidade de sobrevida global em 60 meses em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016.

Características	SG 5a	IC _{95%}	Valor-p log-rank
Global	59,4	(48,3-68,9)	n.a.
Faixa etária			
< 60 anos	67,8	(48,1-81,3)	0,211
≥ 60 anos	54,9	(41,1-66,8)	
Sexo			
Masculino	59,4	(42,4-72,9)	0,683
Feminino	59,5	(44,3-71,8)	
Raça			
Branca	62,6	(48,5-73,8)	0,618
Não branca	53,9	(35,2-69,4)	
Status tabágico			
Nunca fumou	64,3	(34,3-83,3)	0,997
Fumante ou ex-fumante	58,7	(46,6-68,9)	
Carga tabágica			
< 40 maços-ano	69,3	(46,1-84,0)	0,456
40-59 maços-ano	47,1	(25,5-66,1)	
≥ 60 maços-ano	59,1	(39,2-74,4)	
Performance Status (PS)			
0	69,3	(50,3-82,2)	0,188
1	53,8	(39,7-65,9)	
SUV máximo			
< 10	62,9	(46,3-75,6)	0,588
≥ 10	60,6	(42,0-74,9)	
Tamanho do tumor			
pT1	59,4	(37,6-75,8)	0,093
pT2	67,4	(51,6-79,0)	
pT3	42,9	(17,7-66,0)	
pN			
pN0	67,5	(55,1-77,1)	0,001
pN1	15,0	(1,0-45,7)	
pN2	37,5	(8,7-67,4)	
Estágio patológico			
I	68,9	(53,5-80,0)	0,001
II	61,0	(39,6-76,9)	
IIIA	25,0	(6,9-48,8)	
Subtipo histológico			
Adenocarcinoma	61,3	(47,5-72,4)	0,878
Carcinoma de células escamosas	58,6	(36,6-75,3)	
Invasão microvascular			
Ausente	70,8	(58,0-80,4)	< 0,001
Presente	26,1	(10,6-44,7)	

Abreviações: SG 5a, sobrevida global em 5 anos; IC, intervalo de confiança; SUV, valor de captação padronizado; pN, descritor nodal do estadiamento patológico.

Vale ressaltar que a oitava edição do TNM, publicada em dezembro de 2016 e atualmente em uso em todo o mundo, não deve ser substituído pela nona edição até 2024.⁽²²⁾

A ocorrência de recidiva em um quinto dos pacientes com estágio inicial, tratados com cirurgia curativa, margens livres e sem doença linfonodal mostra que ainda se pode melhorar a forma como esses pacientes são estadiados e tratados. Há necessidade de melhor estratificação desses casos para que tratamentos mais

agressivos possam ser oferecidos aos subgrupos com maior chance de recidiva. A identificação de fatores de mau prognóstico vai permitir que estratégias diferentes não apenas de tratamento, mas também de seguimento possam ser implementadas. Um exemplo seria monitorar esses pacientes de alto risco com intervalos menores entre consultas, com exames de imagem mais frequentes ou adicionais, talvez incluindo até ressonância magnética do cérebro para pacientes com risco de metástase à distância. Um maior

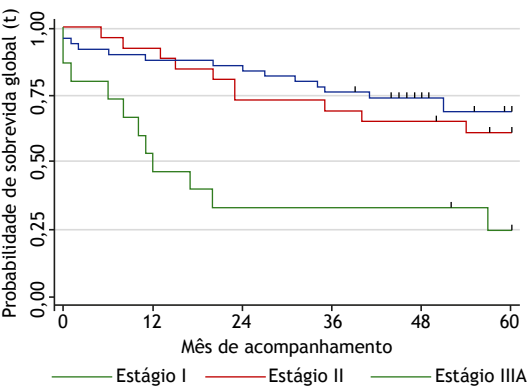


Figura 2. Curvas de probabilidade de sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016 de acordo com o estágio patológico.

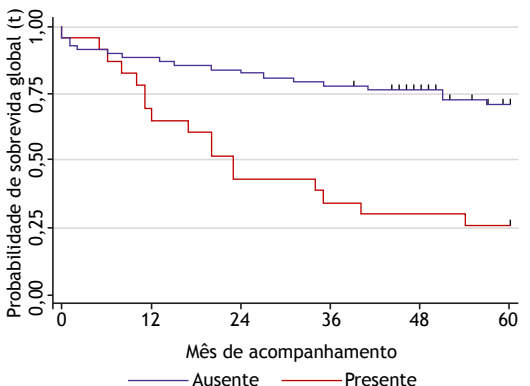


Figura 3. Curvas de probabilidade de sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016 de acordo com a presença de invasão microvascular.

Tabela 3. Risco de morte em 60 meses em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016.

Características	Razão de Risco (RR)					
	RR	IC _{95%}	Bruta	Valor-p	Ajustada	Valor-p
Faixa etária						
< 60 anos	1,0				1,0	
≥ 60 anos	1,6	(0,8-3,3)		0,217	1,9	(0,9-3,9) 0,101
Estágio patológico						
I	1,0				1,0	
II	1,3	(0,6-2,9)		0,521	0,8	(0,3-1,8) 0,555
IIIA	4,0	(1,8-8,8)		0,001	2,8	(1,2-6,5) 0,017
Invasão microvascular						
Ausente	1,0				1,0	
Presente	3,7	(1,9-7,1)		< 0,001	3,9	(1,9-8,2) < 0,001

Abreviações: IC, intervalo de confiança.

conhecimento dos fatores prognósticos é essencial para discutir melhorias no atendimento ao paciente, visando torná-lo cada vez mais ajustado e eficiente.

A resposta definitiva de como a invasão microvascular deve ser utilizada na prática requer um grande ensaio clínico, adequadamente projetado, e que analise a invasão microvascular e outros fatores patológicos, e o tratamento adjuvante. Além disso, a invasão microvascular deve ser rotineiramente estudada em ensaios avaliando novas terapias adjuvantes, como o bloqueio de *checkpoints* imunológicos e terapias direcionadas. Tais ensaios clínicos requerem um esforço multicêntrico, que estava além do escopo do presente estudo. Para estimar o impacto da invasão microvascular, os dados aqui coletados foram inseridos no banco de dados do IASLC para construção da nona edição do TNM. Espera-se que esses dados contribuam para provar o papel da invasão microvascular no estadiamento do CPNPC.

Uma limitação deste estudo foi o tamanho relativamente pequeno da amostra, que influenciou o poder estatístico de potenciais fatores prognósticos, incluindo idade mais avançada e presença de sintomas.

No entanto, o número de pacientes ressecados reflete a realidade de como o câncer de pulmão se apresenta em estágios tardios em centros terciários de referência da rede pública de saúde. Como a invasão microvascular foi sistematicamente avaliada na rotina da patologia, as lâminas tumorais não foram revisadas pelos pesquisadores do estudo. Consequentemente, fatores prognósticos contemporâneos, como a disseminação tumoral pelos espaços aéreos⁽²³⁾ e padrões histológicos⁽²⁴⁾ não foram analisados. Ademais, uma quantidade significativa de dados sobre o grau de diferenciação tumoral estava faltando, fato que impactou a análise.

Outra limitação do presente estudo foi a utilização da sétima edição do TNM na análise. Isso ocorreu porque essa era a edição vigente quando a coorte foi tratada. Além disso, a análise foi baseada em dados do mundo real, faltando, assim, o controle de qualidade de um ensaio clínico. No entanto, todos os pacientes foram atendidos na mesma instituição, um centro oncológico de referência na América do Sul, com sólida experiência no cuidado e na pesquisa do câncer de pulmão. É importante ressaltar que o

acompanhamento a longo prazo foi alcançado graças à forte adesão dos pacientes.

Considerando que o CPNPC é um dos tipos de câncer de maior incidência e mais agressivos, com mortalidade elevada mesmo em estágios iniciais, a identificação de fatores prognósticos é de extrema

relevância e deve possibilitar aos profissionais de saúde oferecer um tratamento mais adequado a cada paciente. A presença de invasão microvascular foi um fator independente relacionado a um pior prognóstico e, portanto, deve ser avaliada rotineiramente em espécimes ressecados.

REFERÊNCIAS

- Union for International Cancer Control. 2020 Apr. 12, 2021. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. Available from: < <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>>. Accessed on: Apr. 12, 2021.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
- NIH National Cancer Institute. 2021 Apr. 14, 2021. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available from: < <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>>. Accessed on: Apr. 14, 2021.
- Chen CY, Wu BR, Chen CH, Cheng WC, Chen WC, Liao WC et al. Prognostic Value of Tumor Size in Resected Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2020;9(5):1307. <https://doi.org/10.3390/jcm9051307>.
- Thornblade LW, Mulligan MS, Odem-Davis K, Hwang B, Waworuntu RL, Wolff EM et al. Challenges in Predicting Recurrence After Resection of Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(5):1460-1467. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.022>.
- Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C et al. Survival after recurrent non-small cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):409-17; discussion 417-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.046>.
- Wang J, Chen J, Chen X, Wang B, Li K, Bi J. Blood vessel invasion as a strong independent prognostic indicator in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028844>.
- Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl*. 2013;11(2):137-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.023>.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. PMID: 7165009.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):785-793. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.02.108>.
- Sung SY, Kwak YK, Lee SW, Jo IY, Park JK, Kim KS et al. Lymphovascular Invasion Increases the Risk of Nodal and Distant Recurrence in Node-Negative Stage I-IIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2018;95(3):156-162. <https://doi.org/10.1159/000488859>.
- Patel AJ, Daniel G, Naidu B, Bishay E. The significance of microvascular invasion after complete resection of early-stage non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(1):101-5. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv287>.
- Yun JK, Lee HP, Lee GD, Kim HR, Kim YH, Kim DK et al. Recent Trends in Demographics, Surgery, and Prognosis of Patients with Surgically Resected Lung Cancer in a Single Institution from Korea. *J Korean Med Sci*. 2019;34(45):e291. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e291>.
- Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res*. 2013;185(1):250-4. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.104>.
- Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, Nishiwaki Y et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest* 2010;138(1):145-50 doi 10.1378/chest.09-2361.
- Mollberg NM, Bennette C, Howell E, Backhus L, Devine B, Ferguson MK. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3):965-71. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.11.002>.
- Hishida T, Yoshida J, Maeda R, Ishii G, Aokage K, Nishimura M et al. Prognostic impact of intratumoural microvascular invasion and microlymphatic permeation on node-negative non-small-cell lung cancer: which indicator is the stronger prognostic factor? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(4):772-7. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs396>.
- Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T, Nawa S. Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):429-34. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.007>.
- Moon Y, Choi SY, Park JK, Lee KY. Prognostic factors in stage IB non-small cell lung cancer according to the 8th edition of the TNM staging system after curative resection. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5352-5361. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.11.71>.
- National Comprehensive Cancer Network. 2021 Apr. 12, 2021. Non-small cell lung cancer (version 4.2021). Available from: < https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf>. Accessed on: Apr. 12, 2021.
- Ruffini E, Fang W, Guerrero F, Huang J, Okumura M, Kim DK et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Tumors Staging Project: The Impact of the Eighth Edition of the Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer TNM Stage Classification of Thymic Tumors. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):436-447. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.013>.
- Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Ujii H, Rizk NP, Jones DR et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):806-814. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486>.
- Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1599-1610. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001>.



Achados clínicos, radiológicos e de biópsia transbrônquica em pacientes com COVID-19 prolongada: série de casos

Bruno Guedes Baldi¹, Alexandre Todorovic Fabro², Andreia Craveiro Franco³,
Marília Helena C Machado³, Robson Aparecido Prudente³,
Estefânia Thomé Franco³, Sergio Ribeiro Marrone⁴, Simone Alves do Vale³,
Talita Jacon Cezare³, Marcelo Padovani de Toledo Moraes²,
Eloara Vieira Machado Ferreira⁵, André Luis Pereira Albuquerque¹,
Marcio Valente Yamada Sawamura⁶, Suzana Erico Tanni³

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
4. Disciplina de Radiologia, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
5. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
6. Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 25 outubro 2021.

Aprovado: 19 fevereiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

RESUMO

Esta comunicação breve demonstra a correlação de sintomas respiratórios persistentes com achados funcionais, tomográficos e de biópsia pulmonar transbrônquica em pacientes com COVID-19 que tiveram um longo período de acompanhamento. Relatamos uma série de seis pacientes com COVID-19 com acometimento pulmonar que apresentavam dispneia persistente após 4-15 meses da alta. Realizamos biópsias transbrônquicas, e o padrão histopatológico consistentemente demonstrou remodelação peribrônquica com fibrose pulmonar intersticial. Portanto, a biópsia pulmonar pode ser útil na abordagem de pacientes com COVID-19 prolongada, embora o tipo de procedimento, suas indicações precisas e o momento de sua realização ainda não estejam esclarecidos.

(Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC; número de identificação: RBR-8j9kqy [http://www.ensaiosclinicos.gov.br])

Descritores: COVID-19; COVID-19/patologia; Fibrose pulmonar; Testes de função respiratória; Biópsia.

A prevalência de acometimento pulmonar na COVID-19 aguda grave é elevada, e há preocupação quanto à ocorrência de sequelas pulmonares em longo prazo.^(1,2) No entanto, o risco, a prevalência e a gravidade da fibrose pulmonar pós-COVID-19 ao longo do tempo ainda são incertos.^(1,3) Ainda há um baixo número de laudos histopatológicos de lesões pulmonares, sendo eles em sua maioria baseados em explantes e necropsias.⁽⁴⁻¹⁰⁾ Além disso, laudos patológicos de doença pulmonar intersticial secundária à COVID-19 em longo prazo são ainda mais escassos.

Pacientes com COVID-19 podem apresentar três principais padrões histopatológicos pulmonares: lesões epiteliais e dano alveolar difuso (DAD); lesões vasculares; e fibrose intersticial. Esses padrões podem coexistir no mesmo paciente durante a história natural da doença.^(9,11) O padrão histopatológico mais comum descrito em casos agudos e graves é o DAD. As fases progressivas do DAD incluem um padrão exsudativo precoce com edema e formação de membrana hialina, uma transição para uma fase de organização, seguida mais tarde de uma fase fibrosante.^(9,12)

Uma melhor compreensão das sequelas pulmonares das lesões nos pulmões em longo prazo é necessária para a determinação de uma proposta terapêutica mais direcionada e otimizada. O objetivo deste estudo foi relatar achados histopatológicos pulmonares obtidos por meio de biópsia transbrônquica em uma série de pacientes com COVID-19 que tiveram longos períodos de acompanhamento.

Incluímos seis pacientes com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR positivo de uma amostra de swab nasal, que apresentavam sintomas respiratórios persistentes e anormalidades pulmonares intersticiais na TC após pelo menos 4 meses da alta e suspeita de fibrose pulmonar pós-COVID-19. Todos os pacientes foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE n. 31258820.5.1001.5411) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (número de identificação: RBR-8j9kqy). A broncoscopia com biópsia transbrônquica⁽¹³⁾

Endereço para correspondência:

Suzana Erico Tanni. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Rubião Junior, CEP 18600-000, Botucatu, SP, Brasil. Tel.: 55 14 3880-1171. Fax: 55 14 3882-2238. E-mail: suzanapneumo@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

foi realizada após discussão multidisciplinar baseada na presença de sintomas ou comprometimento da função pulmonar e persistência de anormalidades pulmonares intersticiais na TC. As amostras pulmonares (tamanho médio = 3,8 mm²) foram avaliadas por um patologista pulmonar experiente. O diagnóstico final foi definido por uma equipe multidisciplinar, com base principalmente na combinação de características clínicas, tomográficas e histopatológicas. Seleccionamos pacientes que não estavam em tratamento imunossupressor nem em uso de corticoide sistêmico após a alta. As seguintes variáveis foram coletadas de todos os pacientes antes da biópsia: *baseline dyspnea index* (BDI, índice de dispneia basal); espirometria pós-broncodilatador; D_{LCO} ; CPT; Pa_{O_2} em ar ambiente; SpO_2 em ar ambiente; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6); e pontuação no *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

A Figura 1 mostra as TCs dos participantes do estudo antes e após a alta, enquanto a Figura 2 mostra os achados histopatológicos das biópsias dos pacientes.

Paciente 1: mulher de 62 anos de idade, ex-fumante, com diabetes mellitus, teve sintomas de COVID-19 por 15 dias antes da internação e recebeu alta 25 dias depois sem oxigênio suplementar. O fluxo máximo de oxigênio suplementar máximo (OSM) durante o uso da ventilação mecânica foi de $F_{I_{O_2}} = 90\%$ e $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} < 100$. Quinze meses após a alta, apresentava dispneia (BDI = 7), pontuação no SGRQ de 32,2 e D_{LCO} reduzida (57%). Apresentava espirometria, SpO_2 , Pa_{O_2} e DTC6 (440 m) normais. Em comparação com a TC de tórax na admissão hospitalar (Figura 1A), a realizada 15 meses após a alta (Figura 1B) mostrou melhora, demonstrando discretas opacidades em vidro fosco (OVF) periféricas e posteriores. A análise histopatológica das biópsias mostrou espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular associada à distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (Figuras 2A e 2B).

Paciente 2: mulher de 69 anos de idade com hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus e demência teve sintomas de COVID-19 por 15 dias antes da internação e recebeu alta 9 dias depois. O fluxo de OSM por cateter nasal foi de 4 L/min. Sete meses após a alta, a paciente relatava dispneia persistente (BDI = 7). Apresentava espirometria pós-broncodilatador, SpO_2 , e Pa_{O_2} normais, mas CPT (75%), D_{LCO} (52%), DTC6 (389 m/78,8% do previsto) e pontuação no SGRQ (15,7) reduzidas. As TCs na admissão hospitalar e 7 meses após a alta são apresentadas nas Figuras 1C e 1D, respectivamente, e houve melhora tomográfica no acompanhamento, embora houvesse anormalidades pulmonares residuais. A análise histopatológica pulmonar demonstrou leve remodelação peribrônquica hialina com extensão septal e espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular (Figuras 2C e 2D).

Paciente 3: mulher de 65 anos de idade com hipotireoidismo teve sintomas de COVID-19 por 14 dias

antes da internação e recebeu alta 8 dias depois. Utilizou cateter nasal (fluxo de $O_2 = 4$ L/min). Seis meses após a alta, ainda relatava dispneia (BDI = 9), e a DTC6 foi de 502 m. Apresentava espirometria, SpO_2 e Pa_{O_2} normais. A D_{LCO} estava levemente reduzida (62%), e a pontuação no SGRQ foi de 30,8. Em comparação com a TC na admissão hospitalar, a realizada 6 meses após a alta mostrou melhora, demonstrando discretas OVF dispersas (Figuras 1E e 1F, respectivamente). Os achados histopatológicos pulmonares evidenciaram proeminente remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular (Figura 2E). Destacou-se a distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (Figura 2F).

Paciente 4: mulher de 44 anos de idade com asma e HAS começou a apresentar sintomas de COVID-19 7 dias antes da internação e recebeu alta 14 dias depois. Utilizou máscara sem reinalação com fluxo máximo de O_2 de 6 L/min. Quatro meses após a alta, apresentava dispneia (BDI = 8) e pontuação no SGRQ de 40,3. Apresentava espirometria, CPT, D_{LCO} (76%), SpO_2 e Pa_{O_2} normais. Em comparação com a TC na admissão hospitalar (Figura 1G), a realizada 4 meses após a alta mostrou apenas lesões residuais (Figura 1H). Histopatologicamente, a distorção da arquitetura ao redor da remodelação peribrônquica hialina promoveu reação símile-descamativa focal (Figura 2G). Note o desarranjo e hipertrofia da camada do músculo liso brônquico (Figura 2H).

Paciente 5: homem de 85 anos de idade com sintomas de HAS teve sintomas de COVID-19 por 7 dias antes da internação e recebeu alta 16 dias depois. Utilizou cateter nasal com fluxo de OSM de 2 L/min. Dez meses após a alta, ainda apresentava qualidade de vida reduzida (pontuação no SGRQ = 62,0) e DTC6 reduzida (226 m/43,4% do previsto). Não conseguiu realizar a espirometria. Apresentava SpO_2 e Pa_{O_2} normais. A comparação das TCs na admissão e 10 meses após a alta revelou melhora, esta última mostrando apenas lesões pulmonares residuais (Figuras 1I e 1J, respectivamente). A análise histopatológica foi compatível com proeminente remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular e pequena calcificação (Figuras 2I e 2J).

Paciente 6: mulher de 44 anos de idade com histórico de histerectomia apresentou sintomas de COVID-19 por 7 dias antes da internação e recebeu alta 21 dias depois. O fluxo de OSM com máscara sem reinalação foi de 10 L/min. Sete meses após a alta, relatava dispneia persistente (BDI = 7), e sua pontuação no SGRQ foi de 41,7. A espirometria sugeriu padrão restritivo. Apresentava SpO_2 e Pa_{O_2} normais e DTC6 reduzida (375 m/69,0% do previsto). A TC de acompanhamento demonstrou melhora em comparação com a da admissão hospitalar (Figuras 1K e 1L, respectivamente), mostrando apenas lesões pulmonares residuais. A análise histopatológica pulmonar foi compatível com remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular (Figuras 2K e 2L).

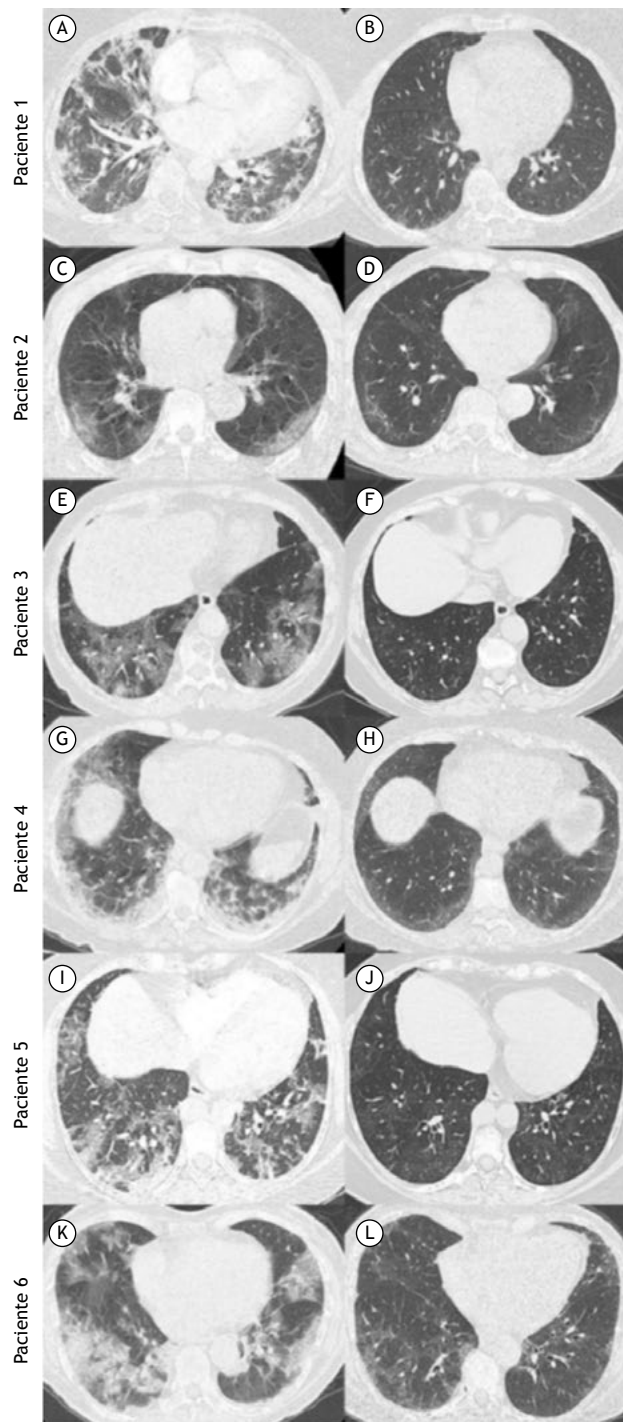


Figura 1. Imagens de TC de tórax dos pacientes estudados. Paciente 1: em A, imagem durante a fase aguda mostrando opacidades em vidro fosco (OVF) bilaterais, consolidações e bandas parenquimatosas; em B: imagem após 15 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF periféricas e posteriores. Paciente 2: em C, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e periféricas; em D, imagem após 7 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF com linhas curvilíneas subpleurais e pequenos bronquíolos dilatados no lobo inferior direito. Paciente 3: em E, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e padrão de pavimentação em mosaico; em F, imagem após 6 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF dispersas. Paciente 4: imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e periféricas e consolidações; em H, imagem após 4 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF bilaterais e periféricas. Paciente 5: em I, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais; em J, imagem após 10 meses de acompanhamento mostrando discretas OVF e atenuação em mosaico no parênquima pulmonar. Paciente 6: em K, imagem durante a fase aguda mostrando OVF bilaterais e consolidações; em L, imagem após 7 meses de acompanhamento mostrando OVF bilaterais com alguns bronquíolos dilatados.

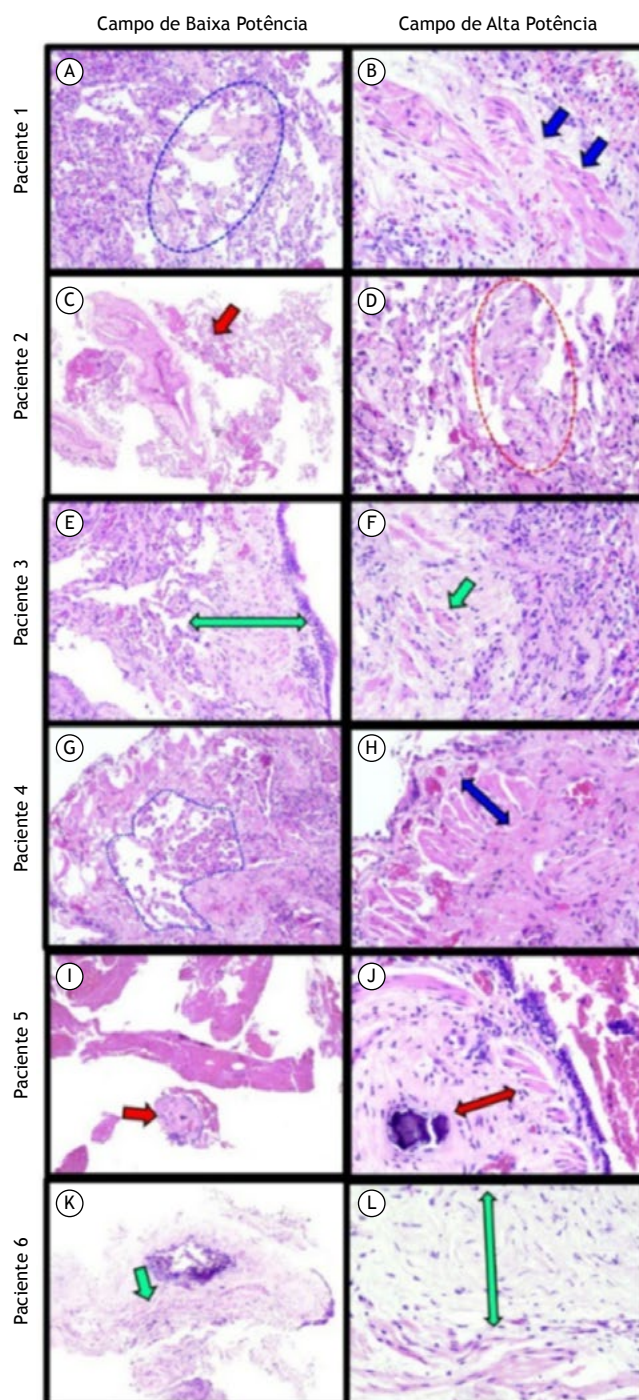


Figura 2. Painel histopatológico das biópsias transbrônquicas coletadas dos pacientes estudados (H&E; campo de baixa potência, 4×, e campo de alta potência, 40×). Todos os pacientes apresentaram remodelação peribrônquica hialina com extensão septal. Paciente 1: espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular (elipse tracejada azul em A) associada a distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (setas azuis em B). Paciente 2: leve remodelação peribrônquica hialina com extensão septal (seta vermelha em C). Note o espessamento septal focal por proeminente deposição de matriz extracelular (elipse tracejada vermelha em D). Paciente 3: proeminente remodelação peribrônquica com extensa deposição de matriz extracelular (seta verde dupla em E). Destaca-se a distorção da arquitetura da camada do músculo liso brônquico (seta verde em F). Paciente 4: a distorção arquitetural ao redor da remodelação peribrônquica hialina promoveu reação símile-descamativa focal (área delimitada pela linha tracejada azul em G). Note o desarranjo e hipertrofia da camada do músculo liso brônquico (seta dupla azul em H). Paciente 5: proeminente remodelação peribrônquica (seta vermelha em I) com extensa deposição de matriz extracelular (seta vermelha dupla em J) e pequena calcificação. Paciente 6: proeminente remodelação peribrônquica (seta verde em K) com extensa deposição de matriz extracelular (seta verde em L).

Poucos estudos descreveram achados histopatológicos pulmonares em pacientes com COVID-19 após um longo período de acompanhamento. A maioria das séries de casos detalhou características durante a fase aguda e baseou seus achados em tecido pulmonar obtido de necropsias ou de transplantes.⁽⁴⁻¹⁰⁾ Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar características histopatológicas obtidas de biópsias transbrônquicas durante a fase tardia do acometimento pulmonar por COVID-19, 4-15 meses após a infecção aguda. O principal achado do nosso estudo foi que a análise histológica dos seis pacientes com COVID-19 prolongada e anormalidades pulmonares persistentes na TCAR demonstrou sinais de pneumonia intersticial bronquiocêntrica, a maioria deles apresentando distorção da arquitetura e remodelação peribrônquica com deposição de matriz extracelular.

Embora todos os pacientes de nossa série tenham apresentado melhora tomográfica, a dispneia e as anormalidades tomográficas pulmonares ainda permaneceram. Apenas um caso preencheu os critérios para SDRA. No entanto, os achados tomográficos e funcionais tardios desse caso com SDRA foram semelhantes aos dos demais. Não está completamente claro, no entanto, quando é definida a presença de fibrose pulmonar irreversível pós-COVID-19 e quais pacientes podem apresentar melhora tomográfica e funcional ao longo do tempo. Além disso, permanece incerto em qual cenário após a COVID-19 a biópsia pulmonar deve ser considerada para análise histopatológica.^(1,3,14,15)

Descrições anteriores de caracterização histopatológica pulmonar da COVID-19 foram obtidas principalmente de necropsias e de pulmões explantados.^(1,5-7,9,10) Os principais padrões identificados isoladamente ou em associação foram DAD exsudativo e em organização, hemorragia, trombose, deposição de fibrina intra-alveolar, infiltrados linfóides e pneumonia em organização. No entanto, na fase fibrosante do DAD, nosso grupo já demonstrou um fenótipo fibrótico com deposição excessiva de matriz extracelular e colágeno e distorção da arquitetura pulmonar, corroborando outros estudos.⁽⁷⁻¹²⁾ Da mesma forma, alguns casos de necropsia e de pulmão explantado demonstraram fibrose intersticial e bronquiolar, com deposição de colágeno, metaplasia brônquica e remodelação vascular pulmonar. Alguns casos demonstraram áreas de faveolamento microscópico.⁽⁵⁻⁹⁾ Uma recente série de casos reforçou a presença de fibrose intersticial difusa e áreas de faveolamento microscópico em pacientes após um período de acompanhamento de 4 meses.⁽⁸⁾ Nossos achados demonstraram algumas semelhanças, já que identificamos predominantemente pneumonite intersticial bronquiocêntrica. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo descreveu características histológicas e seus padrões após COVID-19 com acometimento pulmonar durante um longo período de acompanhamento, o que contribuiria para uma melhor compreensão desse processo.

Pacientes com doença pulmonar intersticial secundária à COVID-19 podem precisar de monitoramento por mais tempo, preferencialmente por meio de uma abordagem multidisciplinar.⁽³⁾ As lesões pulmonares podem persistir em longo prazo após a COVID-19, embora uma porcentagem significativa dos pacientes possa apresentar melhora funcional e tomográfica progressiva durante o acompanhamento.⁽¹⁵⁾

Nosso estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, houve um número pequeno de pacientes incluídos para conclusões robustas. Em segundo lugar, a biópsia transbrônquica não permite a avaliação de lesões periféricas, que podem apresentar padrões histológicos diferentes dos identificados. Em terceiro lugar, todos os pacientes apresentaram melhora tomográfica no acompanhamento, e não podemos concluir que o padrão aqui encontrado seria o mesmo que os encontrados em pacientes que permanecem estáveis ou pioram durante o acompanhamento.

Em conclusão, achados compatíveis com pneumonia intersticial bronquiocêntrica foram identificados por meio de biópsias transbrônquicas de pacientes com COVID-19 prolongada. Pacientes com acometimento pulmonar secundário à COVID-19 que necessitam de biópsia durante o período de acompanhamento precisam ser mais bem definidos. Com base em nossa série, a biópsia transbrônquica pode ser um passo inicial na avaliação de pacientes com fibrose pulmonar pós-COVID-19 na presença de sintomas ou comprometimento da função pulmonar e persistência de anormalidades pulmonares intersticiais na TC. Mais estudos são necessários para determinar os padrões histopatológicos em um número maior de amostras de tecido pulmonar obtidas por meio de criobiópsia transbrônquica ou biópsia cirúrgica e em pacientes que permanecem estáveis ou apresentam piora do acometimento pulmonar associado à COVID-19. Também será importante avaliar as indicações e respostas ao tratamento medicamentoso em tais cenários, incluindo o uso de corticóides e antifibróticos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os pacientes e suas famílias que contribuíram para o presente artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BB, ATF e SET: conceituação do estudo; interpretação clínica, radiológica e histológica; e redação do manuscrito. RAP, ETF, ACF, MHCM, SAV, TJC e MPTM: realização de todos os procedimentos e coleta de dados. MVYS e SRM: interpretação radiológica. EVMF, ALPA, MVYS, BB, ATF e SET: revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):791-803. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472>
2. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
3. Baldi BG, Tanni SE. Pulmonary fibrosis and follow-up of COVID-19 survivors: an urgent need for clarification. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):e20210213. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210213>
4. Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M, Rossi G, Dubini A, Pedica F, et al (2021) Covid-19 Interstitial Pneumonia: Histological and Immunohistochemical Features on Cryobiopsies. *Respiration.* 2021;100(6):488-498. <https://doi.org/10.1159/000514822>
5. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, et al (2020) Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(574):eabe4282. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe4282>
6. Chen XJ, Li K, Xu L, Yu YJ, Wu B, He YL, et al. Novel insight from the first lung transplant of a COVID-19 patient. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1):e13443. <https://doi.org/10.1111/eci.13443>
7. Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, Redsted S, Christensen S, Madsen LB. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol.* 2020;jclinpath-2020-206879. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>
8. Aesif SW, Bribresco AC, Yadav R, Nugent SL, Zubkus D, Tan CD, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(4):506-514. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa264>
9. Li Y, Wu J, Wang S, Li X, Zhou J, Huang B, et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology.* 2021;78(4):542-555. <https://doi.org/10.1111/his.14249>
10. Flikveert AW, Grootenboers MJJH, Yick DCY, du Mée AWF, van der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *J Crit Care.* 2020;59:149-155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.002>
11. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128-2138. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>
12. Nicholson AG, Osborn M, Devaraj A, Wells AU. COVID-19 related lung pathology: old patterns in new clothing?. *Histopathology.* 2020;77(2):169-172. <https://doi.org/10.1111/his.14162>
13. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013;68 Suppl 1:i1-i44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
14. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
15. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res.* 2021;22(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6>



Radioterapia estereotáxica corporal vs. cirurgia para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial: meta-análise atualizada envolvendo 29.511 pacientes incluídos em estudos comparativos

Gustavo Arruda Viani¹, André Guimarães Gouveia², Michael Yan³,
Fernando Konjo Matsuura¹, Fabio Ynoe Moraes³

1. Departamento de Imagens Médicas, Oncologia e Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Departamento de Radioterapia, Américas Centro de Oncologia Integrado, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Department of Oncology, Division of Radiation Oncology, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston (ON) Canada.

Recebido: 24 setembro 2021.

Aprovado: 11 fevereiro 2022.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal) vs. cirurgia para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial por meio de uma meta-análise de estudos comparativos. **Métodos:** Seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* e *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*, foram realizadas buscas no PubMed, MEDLINE, Embase e Cochrane Library por estudos elegíveis. A meta-análise comparou as razões de risco (RR) para sobrevida global (SG), sobrevida específica para câncer (SEC) e controle local (CL). As análises de subgrupo e metarregressão avaliaram a associação de extensão da ressecção cirúrgica, ano de publicação do estudo, estadiamento do tumor, correspondência de escore de propensão, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal com SEC e SG. **Resultados:** Trinta estudos envolvendo 29.511 pacientes foram incluídos (grupo cirurgia: 17.146 pacientes e grupo SBRT: 12.365 pacientes). Houve diferença significativa a favor da cirurgia vs. SBRT na SG em 3 anos (RR = 1,35; IC95%: 1,22-1,44; $I^2 = 66\%$) e na SEC em 3 anos (RR = 1,23; IC95%: 1,09-1,37; $I^2 = 17\%$), mas não no CL em 3 anos (RR = 0,97; IC95%: 0,93-1,08; $I^2 = 19\%$). Na análise de subgrupo para SG, nenhuma diferença significativa entre os grupos cirurgia e SBRT foi observada no subgrupo T1N0M0 (RR = 1,26; IC95%: 0,95-1,68; $I^2 = 0\%$). Na análise de subgrupo para SEC, nenhuma diferença significativa foi detectada entre o subgrupo ressecção sublobar e o grupo SBRT (RR = 1,21; IC95%: 0,96-1,53; $I^2 = 16\%$). **Conclusões:** A cirurgia geralmente resultou em melhor SG e SEC em 3 anos do que a SBRT; no entanto, vies de publicação e heterogeneidade podem ter influenciado esses achados. Já a SBRT produziu resultados de CL semelhantes aos da cirurgia, independentemente da extensão da ressecção cirúrgica. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes para pacientes com comorbidades, idade avançada, baixa reserva pulmonar e outros fatores que possam contraindicar a cirurgia.

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas/cirurgia; Radiocirurgia; Metanálise.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) é a principal causa de morte por câncer no mundo, com 2.206.771 novos casos e 1.796.144 mortes em 2020.⁽¹⁾ O CPCNP representa quase 87% dos diagnósticos de câncer de pulmão, e apenas 15% dos pacientes apresentam doença em estágio inicial.⁽²⁾ A introdução do rastreamento do câncer de pulmão na prática clínica, no entanto, resultará em mais pacientes sendo diagnosticados com doença em estágio inicial.⁽³⁾ No *National Lung Screening Trial*, aproximadamente 70% dos pacientes com câncer de pulmão diagnosticados por rastreamento por TC apresentam CPCNP em estágio I.⁽³⁾

Atualmente, a cirurgia é o tratamento padrão para pacientes com CPCNP em estágio inicial operável (estágios I ou II).⁽⁴⁾ No entanto, o CPCNP geralmente afeta pacientes idosos. Em um estudo com 27.844 pacientes com CPCNP submetidos a cirurgia, a mediana de idade foi de 67,2 anos. Além disso, nessa população, a incidência de complicações maiores foi de 9,1%.⁽⁵⁾ Idade mais avançada ($p < 0,001$) e doenças associadas ao tabagismo, como doença arterial coronariana ($p = 0,011$) e doença vascular periférica ($p \leq 0,001$), foram preditores de morbidade e mortalidade após a cirurgia.⁽⁵⁾

Nos últimos anos, resultados encorajadores com *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia

Endereço para correspondência:

Gustavo Arruda Viani. Rua Dr. Rubem Aloysio Monteiro Moreira, 155, CEP 14021-686, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3402-6584. Fax: 55 16 3402-1744. E-mail: gusviani@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

estereotáxica corporal) em pacientes com CPCNP inoperável despertaram o interesse em uma comparação direta entre cirurgia e SBRT em pacientes clinicamente operáveis.⁽⁶⁾ O curso padrão de SBRT para CPCNP em estágio I consiste em 1-5 tratamentos ao longo de 1 a 2 semanas com uma dose por fração de 10-34 Gy.^(7,8) A dose ablativa por fração utilizada com a SBRT aumenta a conveniência do paciente em virtude da redução da duração do tratamento, enquanto se traduz em uma *biologically effective dose* (BED, dose biologicamente eficaz) mais elevada, o que provavelmente produzirá uma melhor taxa de controle local do tumor.⁽⁹⁾

Ensaio randomizados iniciais comparando cirurgia e SBRT foram encerrados prematuramente em virtude do baixo número de pacientes participantes.⁽⁹⁾ Consequentemente, vários estudos e meta-análises comparando ambas as modalidades foram publicados.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ No entanto, os estudos publicados anteriormente careciam de rigor metodológico, e alguns aspectos clínicos básicos estavam ausentes. Portanto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma meta-análise de estudos comparando cirurgia e SBRT em pacientes com CPCNP em estágio inicial a fim de explorar aspectos clínicos e identificar possíveis diferenças para orientar futuros estudos relevantes.

MÉTODOS

Seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE), foram realizadas buscas eletrônicas no PubMed, MEDLINE, Embase e Cochrane Library por estudos elegíveis publicados antes de 1º de janeiro de 2020. Os seguintes descritores ou termos médicos foram utilizados: ("non-small cell lung carcinoma" OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung neoplasms" OR "lung adenocarcinoma" OR "lung squamous cell carcinoma" OR "large cell lung cancer") AND ("surgery" OR "lobectomy" OR "sublobar resection" OR "limited resection" OR "sublobectomy" OU "segmentectomy" OU "wedge resection") AND ("stereotactic ablative radiotherapy" OR "stereotactic body radiotherapy" OR "SBRT" OR "SABR"). Apenas artigos em inglês foram incluídos, e as listas de referências dos estudos relevantes foram pesquisadas manualmente em busca de artigos potencialmente elegíveis.

Inclusão de estudos

Incluímos estudos comparativos de SBRT e cirurgia (lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha) em pacientes com CPCNP em estágio inicial (T1-3N0M0). Apenas estudos que utilizaram esquema de SBRT com mediana da BED ≥ 100 Gy10 foram incluídos na meta-análise final. Estudos randomizados e observacionais que utilizaram análise de escore de propensão ou outros métodos de ajuste estatístico para redução de vies foram incluídos na meta-análise. Meta-análises publicadas anteriormente foram incluídas adicionalmente na síntese quantitativa. Estudos sem comparações entre SBRT/radioterapia ablativa estereotáxica e cirurgia, relatos de caso e revisões foram excluídos.

Desfechos

Os desfechos estudados na meta-análise foram sobrevida global (SG), sobrevida específica para câncer (SEC) e controle local (CL) em 3 anos. Estudos que combinaram tratamentos em um dos braços comparativos ou estudos sem dados sobre SG, SEC e CL em 3 anos também foram excluídos.

Coleta de dados e avaliação da qualidade

Dois revisores (GAV e AGG) realizaram a triagem e a extração de dados dos estudos de forma independente utilizando um método padronizado, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor (FKM). Foram coletadas as seguintes informações: autor, ano de publicação, desenho do estudo, estadiamento, dose de SBRT, fracionamento do esquema de SBRT, características clínicas (sexo, idade, histologia e acompanhamento) e desfechos clínicos.

Análise estatística

A meta-análise dos resultados foi realizada com o ProMeta 3.⁽¹⁵⁾ Razões de risco (RR) e respectivos IC95% foram utilizados para a análise de dados dicotômicos. Os dados das curvas de sobrevida foram extraídos de acordo com os métodos descritos por Tierney et al.⁽¹⁶⁾ Quando os cálculos não foram possíveis ou não estavam disponíveis, as RR foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Utilizamos o algoritmo iterativo proposto por Guyot et al.⁽¹⁷⁾ para encontrar soluções numéricas para as equações de Kaplan-Meier invertidas. A heterogeneidade foi estimada pelo cálculo do I^2 e pela estatística Q de Cochran. Na presença de heterogeneidade pelo modelo de efeito fixo, selecionou-se o modelo de efeitos aleatórios para estimar os resultados. A análise de sensibilidade foi realizada removendo individualmente cada estudo incluído. A análise de subgrupo foi realizada separando os estudos por tipo de cirurgia (lobectomia, ressecção sublobar ou ressecção cirúrgica mista), estadiamento T (T1N0M0, T1-2N0M0 ou T1-3N0M0), técnica cirúrgica (*video-assisted thoracic surgery* [VATS, videotoracoscopia] ou técnica cirúrgica mista) e uso de correspondência de escore de propensão (sim ou não). A análise de metarregressão foi realizada para determinar o efeito do ano de publicação, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal na SEC e na SG. Essas variáveis foram tratadas como variáveis contínuas. O vies de publicação foi avaliado por meio do teste de Egger, e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.⁽¹⁸⁾

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 3.632 estudos. Após a exclusão de duplicatas e de publicações irrelevantes, 30 estudos foram selecionados para a meta-análise (Figura S1). Três estudos tinham grupos controle diferentes (lobectomia ou ressecção sublobar); esses grupos foram contados duas vezes como coortes separadas, gerando um total de 33 coortes para síntese quantitativa. No total, foram 26 estudos retrospectivos

com correspondência de escore de propensão, 1 ensaio clínico randomizado, 1 estudo retrospectivo com ajuste para covariáveis prognósticas e 2 estudos retrospectivos sem ajuste para covariáveis.^(9,19-47)

Ao todo, foram incluídos 29.511 pacientes com CPCNP em estágio inicial, sendo 17.146 submetidos à cirurgia e 12.365 tratados com SBRT. Lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar foram comparadas

com SBRT em 11, 10 e 6 estudos, respectivamente. Além disso, 3 estudos compararam separadamente lobectomia e ressecção sublobar com SBRT. VATS foi empregada isoladamente em 4 estudos; nos demais, foram utilizadas toracotomia aberta e VATS (Tabela 1). A dose de SBRT variou de 45 a 60 Gy, em 3 a 12 frações. Detalhes do desenho do estudo, número de pacientes, características clínicas, características do

Tabela 1. Resumo das características de todos os estudos incluídos na meta-análise.

Variáveis	Estudos, n	Pacientes, n	Mediana (variação)
Ensaio e estudos comparativos			
Ensaio randomizado	1	58	
Retrospectivo, correspondência de escore de propensão	26	24.917	
Retrospectivo, ajuste para covariáveis prognósticas	1	340	
Retrospectivo, outro(a)	2	4.196	
Total		29.511	
SBRT		12.365	
Cirurgia		17.146	
Pacientes			
Idade			
SBRT			73 (66-82)
Cirurgia			72 (65-82)
Sexo feminino, %			
SBRT			42 (3-65)
Cirurgia			40 (3-62)
Histologia, %			
Adenocarcinoma			
SBRT			47 (9-100)
Cirurgia			53 (14-100)
Carcinoma de células escamosas			
SBRT			30 (0-46)
Cirurgia			31 (0-43)
SBRT			
Dose total, Gy			48 (45-60)
Fração, n			4 (3-12)
Dose por fração, Gy			14 (5-20)
Mediana da BED > 100	30		
Período de acompanhamento, meses			
SBRT			31 (18-58)
Cirurgia			43 (16-58)
Estágio clínico			
T1N0	4	3.334	
T1-2N0	21	24.757	
T1-3N0	4	620	
Estágio I	1	800	
Tipo de cirurgia ^a			
Mista	10	772	
Lobectomia	14	6.242	
Ressecção sublobar	9	10.132	
Técnica cirúrgica			
Mista	26	16.951	
Somente VATS	4	195	
Quimioterapia, %			
SBRT			1 (0-16)
Cirurgia			8 (0-15)
Acometimento linfonodal positivo			
SBRT			6,5 (1,0-75,7)
Cirurgia			11,0 (4,0-37,8)

SBRT: *stereotactic body radiotherapy* (radioterapia estereotáxica corporal); BED: *biologically effective dose* (dose biologicamente eficaz); e VATS: *video-assisted thoracic surgery* (videotoracoscopia). ^aTrês estudos relataram o uso de lobectomia e de ressecção sublobar.

tratamento e desfechos nos estudos incluídos estão descritos na Tabela S1. A Tabela S2 mostra um resumo das meta-análises anteriores⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ da literatura e da presente meta-análise.

Considerando os estudos que utilizaram correspondência de escore de propensão para melhorar o equilíbrio do grupo tratamento, constatamos que 16 covariáveis foram utilizadas para gerar modelos de escore de propensão. Idade, sexo e escolaridade foram as covariáveis mais utilizadas, enquanto estadiamento do tumor, localização do tumor, histologia e PET foram as menos comuns (Figura S2). Ao todo, 2 estudos utilizaram mais de 10 covariáveis no modelo de escore de propensão, enquanto 9 estudos utilizaram menos de 8 covariáveis (Figura S3).

SG

Trinta estudos, com um total de 29.511 pacientes, compararam cirurgia e SBRT e relataram a SG. Após a síntese quantitativa, a SG em 3 anos combinada foi significativamente maior no grupo cirurgia do que no grupo SBRT (RR = 1,35; IC95%: 1,22-1,44; I^2 = 66%); no entanto, houve heterogeneidade significativa nos estudos. Ao combinarmos os dados estratificados por extensão da ressecção cirúrgica, a SG em 3 anos permaneceu maior no grupo cirurgia em comparação com o grupo SBRT para todos os subgrupos. Foi observada heterogeneidade significativa no subgrupo lobectomia (I^2 = 66%; RR = 1,47; IC95%: 1,28-1,69), mas não nos subgrupos ressecção cirúrgica mista (I^2 = 0%; RR = 1,28; IC95%: 1,07-1,53) e ressecção sublobar (I^2 = 38%; RR = 1,24; IC95%: 1,06-1,46; Figura 1).

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises adicionais de subgrupo. Ao compararmos os procedimentos VATS e não VATS ou os estudos que utilizaram e que não utilizaram correspondência de escore de propensão, a cirurgia associou-se a uma SG em 3 anos significativamente maior. No entanto, ao estratificarmos os pacientes por estadiamento T, o subgrupo dos estudos que incluíram apenas pacientes T1N0M0 não mostrou diferença significativa na SG em 3 anos entre os grupos cirurgia e SBRT (RR = 1,26; IC95%: 0,95-1,68; I^2 = 0%), sem heterogeneidade observada entre os estudos incluídos. Além disso, na análise de metarregressão, ano de publicação, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal não apresentaram associações significativas com a SG (Tabela 2).

SEC

Dezesseis estudos envolvendo 11.387 pacientes relataram SEC em 3 anos como desfecho. Em comparação com a SBRT, a cirurgia associou-se a uma maior SEC em 3 anos (RR = 1,23; IC95%: 1,09-1,37; I^2 = 17%), e não foi detectada heterogeneidade significativa (Figura 2). Na análise de subgrupo estratificada por extensão da ressecção cirúrgica, apenas lobectomia isoladamente apresentou associação significativa com melhora da SEC em comparação com a SBRT (Figura

2 e Tabela 3). Ao avaliarmos ressecção sublobar, não houve diferença significativa em comparação com a SBRT nem heterogeneidade significativa (RR = 1,21; IC95%: 0,96-1,53; I^2 = 16%; Figura 2 e Tabela 3). Nas análises adicionais de subgrupo, a comparação dos estudos que utilizaram e que não utilizaram VATS e dos estudos que utilizaram e que não utilizaram correspondência de escore de propensão mostrou que a cirurgia foi significativamente superior à SBRT em relação à SEC em 3 anos (Tabela 3). No entanto, nos estudos que incluíram apenas pacientes T1N0M0, não foram observadas diferenças significativas entre cirurgia e SBRT (RR = 1,12; IC95%: 0,86-1,46; I^2 = 0%), e não houve heterogeneidade. Na análise de metarregressão, ano de publicação, porcentagem de quimioterapia e porcentagem de acometimento linfonodal não apresentaram nenhuma relação com a SEC em 3 anos (Tabela 3).

CL

Nove estudos envolvendo 912 pacientes relataram dados sobre CL em 3 anos. Cirurgia e SBRT mostraram CL em 3 anos equivalente (RR = 0,97; IC95%: 0,93-1,08; I^2 = 19%) e sem heterogeneidade (Figura 3).

Viés de publicação

O viés de publicação foi avaliado pelo método de Egger et al.⁽¹⁸⁾ Foi detectada significância estatística para viés de publicação para SG em 3 anos a favor da cirurgia (p = 0,027; Figura S4).

Correspondência de escore de propensão

Ao estratificarmos os estudos por uso de correspondência de escore de propensão, surpreendentemente encontramos alta heterogeneidade (I^2 = 61%). As covariáveis utilizadas para geração de modelo de correspondência de escore de propensão apresentaram variabilidade substancial entre os estudos (Figura S2). Vários estudos não incorporaram fatores de confusão clinicamente essenciais como estágio do tumor, tamanho do tumor, *performance status* (estado de desempenho) clínico e histologia ao modelo de escore de propensão (apenas 10% dos estudos; Figura S2). Além disso, o número de covariáveis utilizadas na geração do modelo de escore de propensão foi variável. Apenas 2 estudos utilizaram mais de 10 covariáveis, enquanto 9 utilizaram menos de 8 parâmetros (Figura S3). Embora a correspondência de escore de propensão possa minimizar os fatores de confusão conhecidos e melhorar o equilíbrio entre dois grupos, ela não pode realmente eliminá-los nem replicar os resultados de um estudo randomizado.

DISCUSSÃO

O presente estudo é a maior meta-análise examinando desfechos oncológicos da SBRT vs. cirurgia no CPCNP em estágio inicial. Em primeiro lugar, nossa análise confirmou que a cirurgia melhorou a SG em 3 anos em comparação com a SBRT, com baixo grau de heterogeneidade. O subgrupo lobectomia também

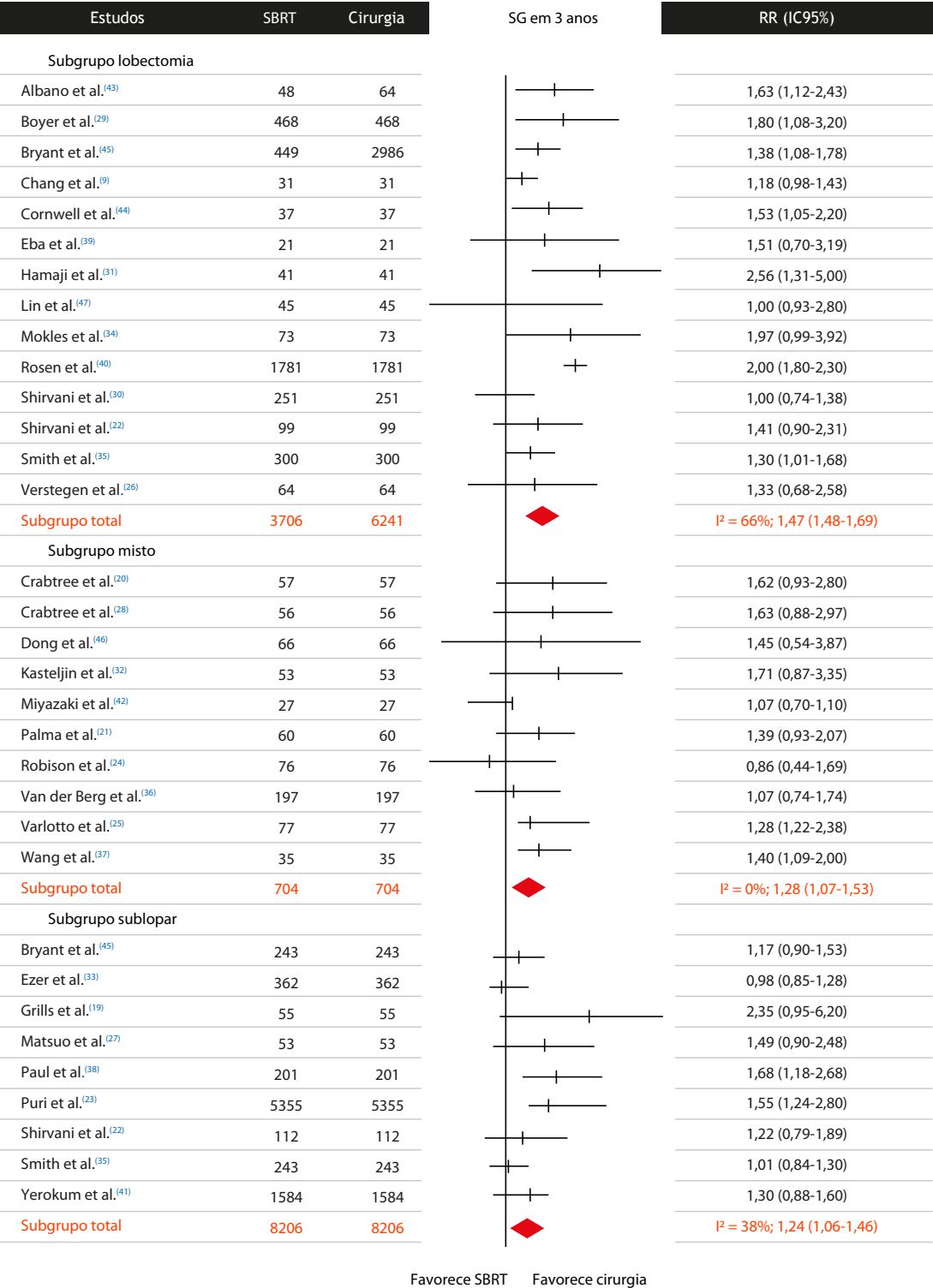


Figura 1. Análises da sobrevida global (SG) em 3 anos comparando os subgrupos lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar com o grupo *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotática corporal). A SG em 3 anos foi significativamente maior em todos os subgrupos cirúrgicos (RR = 1,35; IC95%: 1,22-1,44; I² = 66%). RR: razão de risco.

apresentou melhora da SG em comparação com o grupo SBRT; no entanto, houve um alto grau de heterogeneidade no resultado combinado. Em segundo

lugar, ao estratificarmos por tipo de cirurgia (VATS ou não VATS), a SG em 3 anos foi melhor do que no grupo SBRT. Não houve heterogeneidade no subgrupo VATS,

Tabela 2. Análises de subgrupo incluindo variáveis moderadoras categóricas e contínuas para sobrevida global em três anos.

Variáveis moderadoras categóricas	Número de estudos (pacientes)	RR (IC95%)	p	Heterogeneidade I ² , %	p
Tipo de cirurgia					
Lobectomia	7 (4.677)	1,47 (1,20-1,69)	< 0,001	66	0,0001
Mista	4 (390)	1,28 (1,07-1,53)	0,007	0	0,658
Ressecção sublobar	5 (6.320)	1,24 (1,06-1,46)	0,009	38	0,114
VATS					
Não	26 (16.951)	1,3 (1,2-1,4)	0,001	66	0,0001
Sim	4 (195)	1,7 (1,2-2,3)	0,002	0	0,528
Correspondência de escore de propensão					
Sim	26 (24.917)	1,37 (1,23-1,54)	0,001	61	0,001
Não	4 (4.594)	1,25 (1,01-1,54)	0,038	38	0,120
Estadiamento T					
T1	4 (3.334)	1,26 (0,95-1,68)	0,106	0	0,460
T1-2	21 (24.757)	1,33 (1,18-5,00)	0,0001	68	0,0001
T1-3	4 (620)	1,3 (1,2 -2,0)	0,048	0	0,40
Variáveis moderadoras contínuas	Número de estudos (pacientes)	Intercepto	Inclinação	p	
Ano de publicação					
2010-2019	30 (29.511)	-3,8	0,01	0,916	
Quimioterapia, % (mediana, 1-8)	12 (19.481)	0,75	-0,02	0,208	
Acometimento linfonodal, % (mediana, 6,5-11,0)	8 (8.969)	0,82	-0,042	0,279	

RR: razão de risco; VATS: *video-assisted thoracic surgery* (videotoracoscopia); e T: tumor.

indicando que a VATS não comprometeu o desfecho do tratamento. Em terceiro lugar, os estudos que incluíram apenas pacientes com estadiamento T1N0M0 não mostraram diferenças significativas na SG entre os grupos cirurgia e SBRT, sem heterogeneidade entre os estudos combinados. Esses achados não conseguiram mostrar diferença entre os dois tratamentos para os pacientes dessa população.

A SEC é menos sensível a variáveis externas do que a SG. Nossa análise mostra que a lobectomia é superior à SBRT para SEC em estudos ajustados e não ajustados por correspondência de escore de propensão (nenhum subgrupo apresentou heterogeneidade significativa). Para os pacientes estadiados como T1N0M0, não houve diferença significativa na SEC ao compararmos SBRT e lobectomia. Da mesma forma, não houve diferença na SEC ao compararmos SBRT e ressecção sublobar ou ressecção cirúrgica mista. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes para pacientes com comorbidades, idade avançada, baixa reserva pulmonar e outros fatores que possam contraindicar a cirurgia.

A *American Society of Radiation Oncology* publicou recentemente uma diretriz que não recomenda SBRT fora de ensaios clínicos para pacientes de baixo risco para lobectomia.⁽⁴⁸⁾ Nossos achados corroboram essa recomendação. Ambos os tratamentos, mesmo considerando o viés de publicação a favor da cirurgia, apresentaram bons resultados de SG e SEC, tornando o processo de decisão complexo e muitas vezes dependente do desejo do paciente.⁽⁴⁹⁾

Ao compararmos os resultados de nossa meta-análise com os de meta-análises publicadas anteriormente, três^(11,12,14) das cinco meta-análises anteriores mostraram que a cirurgia oferece taxas de SG superiores às da SBRT. No entanto, essas análises não avaliaram o viés de publicação nem a heterogeneidade dos estudos. Nossa meta-análise explorou a heterogeneidade e viés de publicação dos estudos, reforçando a necessidade de novos estudos com um desenho mais robusto, incluindo critérios claros de inclusão e exclusão, protocolos de acompanhamento e análises estatísticas ajustadas para variáveis de confusão, utilizando métodos como correspondência de escore de propensão e regressão multivariável. Em virtude do grande tamanho da amostra do presente estudo, é improvável que a inclusão de mais estudos observacionais comparando SBRT e cirurgia tenha impacto significativo em nossos achados.

Nossa meta-análise apresenta limitações que merecem menção. Nossa análise incluiu apenas 1 pequeno ensaio randomizado, enquanto os demais 29 estudos apresentam desenho observacional retrospectivo. Essas são limitações inerentes à literatura, embora nossa síntese quantitativa tenha melhorado o poder para detecção do tamanho do efeito global. No entanto, esses resultados foram significativamente influenciados pela heterogeneidade entre os estudos e pelo viés de publicação, apresentando assim incerteza para nossos resultados combinados. Da mesma forma, uma meta-análise anterior de Chen et al.⁽¹⁰⁾ relatando 16 estudos comparativos também encontrou heterogeneidade significativa e viés de publicação.

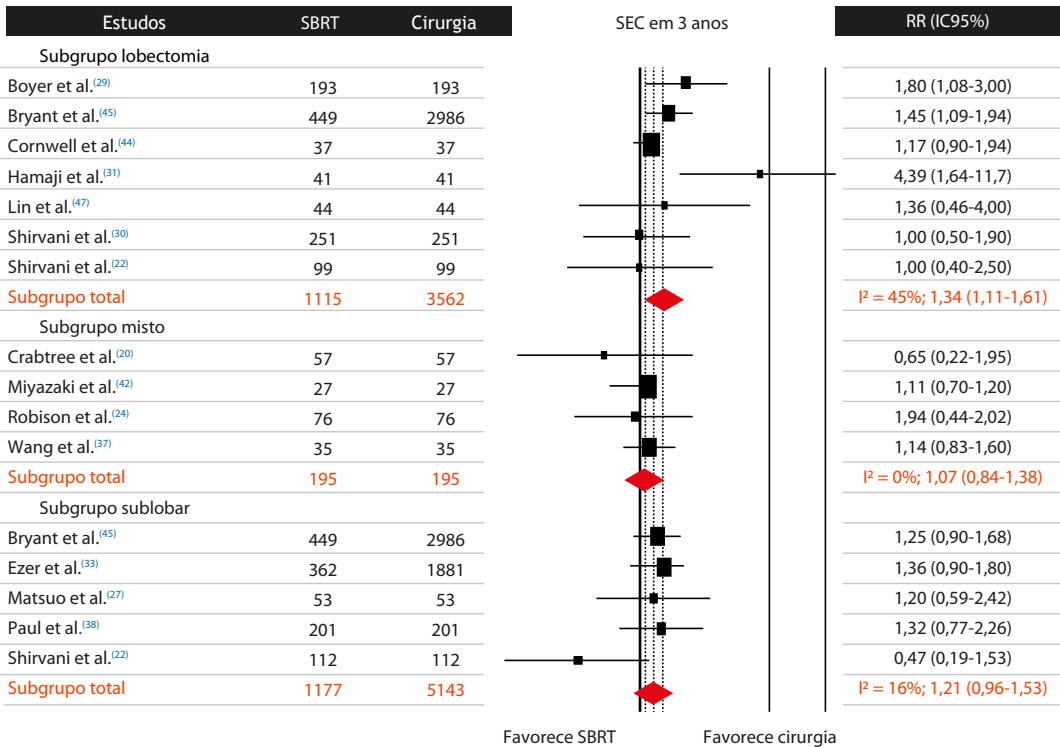


Figura 2. Análises da sobrevida específica para câncer (SEC) em 3 anos comparando os subgrupos lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar com o grupo *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal). A SEC em 3 anos foi significativamente maior em todos os subgrupos cirúrgicos (RR = 1,23; IC95%: 1,09-1,37; I² = 17%). RR: razão de risco.

Tabela 3. Análises de subgrupo incluindo variáveis moderadoras categóricas e contínuas para sobrevida específica para câncer em três anos.

Variáveis moderadoras categóricas	Número de estudos (pacientes)	RR (IC95%)	p	Heterogeneidade I ² , %	p
Tipo de cirurgia					
Lobectomia	7 (4.677)	1,34 (1,11-1,61)	0,002	45	0,09
Mista	4 (390)	1,07 (0,84-1,38)	0,573	0	0,77
Ressecção sublobar	5 (6.320)	1,21 (0,96-1,53)	0,112	16	0,309
VATS					
Não	4 (195)	1,26 (1,02-1,54)	0,029	48	0,06
Sim	26 (16.951)	1,24 (1,06-1,44)	0,006	61	0,001
Correspondência de escore de propensão					
Sim	26 (24.917)	1,15 (1,04-1,20)	0,017	15	0,295
Não	4 (4.594)	1,40 (1,18-1,67)	0,0001	0	0,670
Estadiamento T					
T1	4 (3.334)	1,12 (0,86-1,46)	0,380	0	0,902
T1-2	21 (24.757)	1,27 (1,10-1,46)	0,001	30	0,145
Variáveis moderadoras categóricas	Número de estudos (pacientes)	Intercepto	Inclinação	p	
Ano de publicação					
2010-2019	30 (29.511)	-102	0,05	0,447	
Quimioterapia, %					
0-20%	12 (19.481)	0,54	-0,05	0,922	
Acometimento linfonodal, %					
0-22%	8 (8.969)	0,5	-0,02	0,833	

RR: razão de risco; VATS: *video-assisted thoracic surgery* (videotoracoscopia); e T: tumor.

Os autores identificaram resultados favoráveis de = 1,48; IC95%: 1,26-1,72; p < 0,001), mas alta SG com a cirurgia em comparação com a SBRT (RR heterogeneidade (I² = 80,5%; p < 0,001).⁽¹⁰⁾

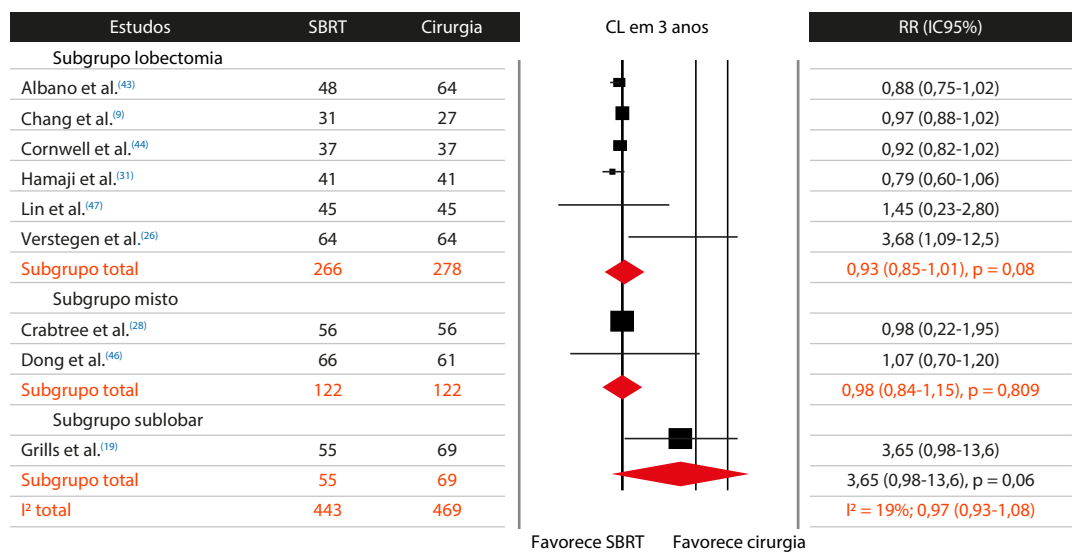


Figura 3. Análises do controle local (CL) em 3 anos comparando os subgrupos lobectomia, ressecção cirúrgica mista e ressecção sublobar com o grupo *stereotactic body radiotherapy* (SBRT, radioterapia estereotáxica corporal). Não houve diferenças significativas entre os subgrupos cirúrgicos e o grupo SBRT (RR = 0,97; IC95%: 0,93-1,08; I² = 19%). RR: razão de risco.

Também identificamos variações na análise de escore de propensão para correspondência em uma ampla gama de variáveis basais, como idade, tipo de cirurgia, tamanho do tumor, subtipo histológico, localização do tumor e outras, para construir dois grupos semelhantes para comparação. Consequentemente, os leitores devem ter em mente que a correspondência de escore de propensão não replica os resultados de ensaios randomizados e que, mesmo após o balanceamento, não é possível eliminar todas as fontes de viés; podem existir fatores de confusão não observados. Por fim, identificamos heterogeneidade moderada em várias das sínteses quantitativas, utilizando modelagem de efeitos aleatórios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após combinarmos os dados de 29.511 pacientes com CPCNP em estágio inicial, a cirurgia mostrou-se superior à SBRT em relação aos desfechos SG e SEC, mas nenhuma diferença foi encontrada em relação ao CL. No entanto, viés de publicação e heterogeneidade podem ter influenciado significativamente esses achados. Além disso, não houve diferença significativa na SG entre cirurgia e SBRT na análise do subgrupo T1N0M0,

o mesmo ocorrendo ao compararmos o subgrupo ressecção sublobar com o grupo SBRT em relação à SEC. SBRT e cirurgia apresentaram CL semelhante independentemente da extensão da ressecção cirúrgica. Nossas análises sugerem resultados equivalentes para a SBRT em subgrupos de pacientes com CPCNP em estágio inicial, e a SBRT parece ser uma opção viável para pacientes inoperáveis. Esses achados podem ter implicações clínicas importantes para pacientes com comorbidades, idade avançada, baixa reserva pulmonar e outros fatores que possam contraindicar a cirurgia.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GAV, AGG e FYM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final. MY: interpretação das evidências; e redação e revisão das versões preliminares e final. FKM: concepção e planejamento do estudo; interpretação das evidências; redação e revisão das versões preliminares e final; e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-4544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4859>
- National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1980-1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>
- Bertolaccini L, Terzi A, Ricchetti F, Alongi F. Surgery or stereotactic ablative radiation therapy: how will be treated operable patients with early stage not small cell lung cancer in the next future?. *Ann Transl Med.* 2015;3(2):25. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305->

- 5839.2015.01.06
5. Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, Park B, DeCamp MM, Seder C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes [published correction appears in *Ann Thorac Surg*. 2017 Aug;104(2):726]. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):370-377. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.098>
 6. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5153-5159. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0731>
 7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-1076. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
 8. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3290-3296. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.5681>
 9. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):e427]. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):630-637. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70168-3)
 10. Chen H, Laba JM, Boldt RG, Goodman CD, Palma DA, Senan S, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy Versus Surgery in Early Lung Cancer: A Meta-analysis of Propensity Score Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(1):186-194. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.064>
 11. Wen SW, Han L, Lv HL, Xu YZ, Li ZH, Wang MB, et al. A Propensity-Matched Analysis of Outcomes of Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated Surgically or with Stereotactic Radiotherapy: A Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2019;32(1):27-34. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1370519>
 12. Li M, Yang X, Chen Y, Yang X, Dai X, Sun F, et al. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*. 2017;10:2885-2892. <https://doi.org/10.2147/OTT.S138701>
 13. Zhang B, Zhu F, Ma X, Tian Y, Cao D, Luo S, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):250-255. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.031>
 14. Cao C, Wang D, Chung C, Tian D, Rimmer A, Huang J, et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(11):362-373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.075>
 15. IdoStatistics [homepage on the Internet]. c2020 [cited 2021 Feb 12] ProMeta 3. Available from: <https://idostatistics.com/prometa3/>
 16. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>
 17. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-9>
 18. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
 19. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):928-935. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
 20. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):377-386. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.054>
 21. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol*. 2011;101(2):240-244. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.029>
 22. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1060-1070. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354>
 23. Puri V, Crabtree TD, Bell JM, Broderick SR, Morgensztern D, Colditz GA, Kreisel D, et al. Treatment Outcomes in Stage I Lung Cancer: A Comparison of Surgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1776-1784. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000680>
 24. Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer [published correction appears in *J Thorac Oncol*. 2013 Oct;8(10):1343]. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):192-201. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827ce361>
 25. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2013;119(15):2683-2691. <https://doi.org/10.1002/cncr.28100>
 26. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis [published correction appears in *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2466] [published correction appears in *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2466]. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1543-1548. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt347>
 27. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):2932-2938. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.09.006>
 28. Crabtree TD, Puri V, Robinson C, Bradley J, Broderick S, Patterson GA, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(4):1183-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.057>
 29. Boyer MJ, Williams CD, Harpole DH, Onaitis MW, Kelley MJ, Salama JK. Improved Survival of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A VA Central Cancer Registry Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(12):1814-1823. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.1952>
 30. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg*. 2014;149(12):1244-1253. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.556>
 31. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.009>
 32. Kastelijin EA, El Sharouni SY, Hofman FN, Van Putte BP, Monnikhof EM, Van Vulpen M, et al. Clinical Outcomes in Early-stage NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgical Resection. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5607-5614.
 33. Ezer N, Veluswamy RR, Mhango G, Rosenzweig KE, Powell CA, Wisnivesky JP. Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1201-1206. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000600>
 34. Mokhles S, Versteegen N, Maat AP, Birim Ö, Bogers AJ, Mokhles MM, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis. *Lung Cancer*. 2015;87(3):283-289. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.005>
 35. Smith BD, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Cost-effectiveness of stereotactic radiation, sublobar resection, and lobectomy for early non-small cell lung cancers in older adults. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):324-331. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2015.05.002>
 36. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):826-831. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000483>
 37. Wang P, Zhang D, Guo XG, Li XM, Du LH, Sun BJ, et al. A

- propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5723. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005723>
38. Paul S, Lee PC, Mao J, Isaacs AJ, Sedrakyan A. Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. *BMJ*. 2016;354:i3570. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3570>
 39. Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, Suzuki K, Nagata Y, Koike T, et al. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA lung adenocarcinoma: comparison of survival outcomes in two clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A). *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(8):748-753. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw058>
 40. Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, Yu JB, Decker RH, Kim AW, et al. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(1):44-54.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.03.060>
 41. Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, Li X, Mulvihill MS, Gu L, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):675-686.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.02.065>
 42. Miyazaki T, Yamazaki T, Nakamura D, Sato S, Yamasaki N, Tsuchiya T, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for elderly stage I lung cancer? A propensity score matching analysis. *Surg Today*. 2017;47(12):1476-1483. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1536-4>
 43. Albano D, Biffiger T, Nemesure B. 1-, 3-, and 5-year survival among early-stage lung cancer patients treated with lobectomy vs SBRT. *Lung Cancer (Auckl)*. 2018;9:65-71. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S166320>
 44. Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, Mayor J, Casal RF, Bakaeen FG, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):395-402. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.07.065>
 45. Bryant AK, Mundt RC, Sandhu AP, Urbanic JJ, Sharabi AB, Gupta S, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Surgery for Early Lung Cancer Among US Veterans. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):425-431. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.048>
 46. Dong B, Wang J, Xu Y, Hu X, Shao K, Li J, et al. Comparison of the Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy versus Surgical Treatment for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer after Propensity Score Matching. *Transl Oncol*. 2019;12(8):1032-1037. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.04.015>
 47. Lin Q, Sun X, Zhou N, Wang Z, Xu Y, Wang Y. Outcomes of stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):98. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0858-y>
 48. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):710-719. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9671>
 49. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018;124(4):667-678. <https://doi.org/10.1002/cncr.31196>



Treinamento com simuladores de broncoscopia no mundo pós-pandemia

Lais Meirelles Nicoliello Vieira¹ , Paulo Augusto Moreira Camargos¹ ,
Cássio da Cunha Ibiapina¹

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 30 agosto 2021.
Aprovado: 18 fevereiro 2022.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

A broncoscopia é um procedimento importante para examinar as vias aéreas. O treinamento tradicional consiste em realizar o procedimento em humanos. Isso traz riscos, embora apenas raramente, e causa estresse nos broncoscopistas em formação. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura a respeito de simuladores de broncoscopia e seu uso e impacto na educação médica, apresentando perspectivas acerca do uso de simuladores no mundo pós-pandemia. A revisão baseou-se em artigos publicados em inglês em 2000-2021 e recuperados a partir de buscas realizadas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE (PubMed), Embase, SciELO e Google Acadêmico. Os simuladores de broncoscopia melhoraram muito ao longo dos anos, permitindo que o processo de ensino e aprendizagem ocorra em um ambiente livre de riscos. O treinamento com simuladores de broncoscopia é uma opção interessante para a avaliação das vias aéreas, principalmente nos próximos anos, já que a pandemia de COVID-19 ressaltou a necessidade de educação médica continuada.

Descritores: Broncoscopia; Aprendizagem; Ensino; Estudantes; Coronavírus.

INTRODUÇÃO

A broncoscopia é um procedimento extremamente importante realizado por especialistas como pneumologistas, otorrinolaringologistas e cirurgiões. O treinamento adequado para a realização da broncoscopia é essencial porque se trata de um procedimento complexo que exige domínio de habilidades cognitivas e motoras.⁽¹⁾ O método tradicional de ensino é o “veja um, faça um, ensine um”, pelo qual os profissionais em treinamento realizam o procedimento diretamente em humanos, sob a orientação de profissionais experientes.⁽¹⁾ Esse método é eficaz no treinamento de broncoscopistas há muito tempo. No entanto, pode ser necessário realizar o exame mais de uma vez em virtude de complicações, o que resulta em altos níveis de estresse nos aprendizes.⁽²⁾

Os avanços tecnológicos permitiram o uso de simuladores, que se tornaram uma ferramenta alternativa interessante. Além disso, a pandemia de COVID-19 trouxe muitos desafios. Diante da redução do número de alunos em treinamento para realizar procedimentos cirúrgicos e da necessidade de racionamento de equipamentos de proteção individual (EPI), o uso de simuladores para ensinar profissionais a realizar técnicas como a broncoscopia tornou-se especialmente importante.⁽³⁾

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura a respeito do desenvolvimento dos simuladores de broncoscopia e seu uso e impacto na educação médica, apresentando perspectivas acerca do uso de simuladores no mundo pós-pandemia.

PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

Investigamos os bancos de dados MEDLINE (PubMed), Embase, SciELO e Google Acadêmico em busca de artigos publicados em inglês entre 2000 e 2021. Os artigos foram selecionados inicialmente pelo título, depois pelo resumo e então pela leitura do texto integral.

SIMULADORES DE BRONCOSCOPIA

O primeiro estudo sobre simuladores de broncoscopia foi realizado em 1999 em suínos.⁽¹⁾ No mesmo ano, foi criado um simulador de realidade virtual denominado *PreOp Endoscopic Simulator*® (HT Medical Systems; Rockville, MD, EUA). Em 2001, foi realizado um estudo sobre a eficácia de simuladores no ensino e aprendizagem de broncoscopia.⁽⁴⁾ O simulador *AccuTouch*® (Immersion Medical; Gaithersburg, MD, EUA) foi elaborado e validado nesse período.⁽⁵⁾

Atualmente, diversas ferramentas são usadas. O uso de animais no ensino e aprendizagem de broncoscopia é conhecido como *wet lab simulation* (simulação em laboratório úmido/experimental). Algumas vantagens desse método são a semelhança da anatomia e a possibilidade de usar um broncoscópio real. As desvantagens incluem questões éticas a respeito do uso de animais no ensino e aprendizagem, o custo de criá-los e a possibilidade de danificar o equipamento de broncoscopia.⁽¹⁾

A simulação de baixa fidelidade consiste no uso de modelos inanimados das vias aéreas — que não simulam nem a resistência ao broncoscópio nem os movimentos respiratórios e que não são muito realistas anatomicamente

Endereço para correspondência:

Lais Meirelles Nicoliello Vieira. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
Tel.: 31 3409-9660. E-mail: laisnicoliello@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

— nos quais são inseridos broncoscópios reais. Existe uma gama de modelos, desde labirintos simples e não anatómicos até simuladores mais modernos.^(1,2) Os labirintos não anatómicos permitem que os aprendizes treinem o movimento do punho e das mãos, e até modelos da árvore brônquica feitos de papel de jornal e cola de vinil estão disponíveis. Os modelos mais atuais dessa categoria, feitos de silicone e materiais à base de plástico, consistem em um manequim composto por uma cabeça, uma laringe, uma árvore traqueobrônquica e um tórax, ao qual é fixado um painel para visualizar o procedimento externamente, como é o caso do *Laerdal Airway Management Trainer*[®] (Laerdal; Stavanger, Noruega; Figura 1) e do *Airway Larry*[®] (Nasco; Fort Atkinson, WI, EUA).⁽¹⁾ Há também o modelo *CLA Broncho Boy*[®] (CLA; Coburg, Alemanha), que possui uma árvore traqueobrônquica detalhada ao nível dos primeiros brônquios segmentares.⁽¹⁾

Outra classe de simuladores de baixa fidelidade é produzida por impressoras tridimensionais (3D).⁽⁶⁾ Um estudo avaliou seu desempenho no ensino e aprendizagem de broncoscopia e observou uma melhora significativa na velocidade do exame e no desempenho após o treinamento.⁽⁷⁾ São alternativas de baixo custo que permitem o uso de um broncoscópio real. No entanto, o equipamento pode ser danificado, e esses sistemas não proporcionam muito realismo.

A simulação de alta fidelidade baseia-se no uso de computadores para a projeção virtual das vias aéreas, também conhecidos como simuladores virtuais. O primeiro simulador é o *PreOp Endoscopy Simulator*[®] (HT Medical Systems; Rockville, MD, EUA).⁽¹⁾ Atualmente existe uma nova versão desse simulador, denominada *AccuTouch Endoscopy Simulator*[®] (Immersion Medical; Gaithersburg, MD, EUA; Figura 2) e composta por um endoscópio flexível e um computador com monitor e software para simular o procedimento. A interface é uma réplica da face humana, com área de acesso na região nasal para a inserção do endoscópio. Há também hardware para detectar os movimentos realizados pelo operador da máquina, capaz de simular

a resistência mecânica de um exame real, assim como a tosse e os movimentos respiratórios do paciente.⁽²⁾ No fim do exame, o equipamento fornece medidas relacionadas ao desempenho do aprendiz, tais como tempo de procedimento, tempo de “red out” (tempo gasto em contato com a mucosa), número de contatos com as paredes brônquicas, segmentos brônquicos inspecionados e uso do botão de sucção, garantindo assim o feedback.⁽²⁾ Além disso, é possível identificar as estruturas anatómicas exploradas, pois o aparelho projeta a localização do broncoscópio, injeta alíquotas de lidocaína, realiza biópsias e reproduz múltiplos cenários clínicos. Esse simulador foi usado na maioria dos estudos aqui revisados, com resultados positivos.

Outros modelos disponíveis são o *Gi-Bronch Mentor*[®] (Simbionix USA Corp; Cleveland, OH, EUA) e o *Orsim*[®] (Airway Limited; Auckland, Nova Zelândia).⁽¹⁾ São simuladores que reproduzem extrema realidade anatómica, garantindo aos aprendizes um ambiente propício a seu aprendizado. No entanto, apesar da complexidade do sistema de imagem, mesmo os modelos mais atualizados reproduzem a sensibilidade tátil do exame de maneira rudimentar, e a sensibilidade tátil é importante no processo de aprendizagem da broncoscopia.

Com o aprimoramento dos simuladores virtuais, tornou-se possível treinar habilidades com alto grau de realismo, permitindo que iniciantes aprendam com seus erros antes de ter contato direto com os pacientes. Assim, os alunos podem melhorar seu desempenho em situações desafiadoras, como o acesso à via aérea pediátrica e a realização de broncoscopia em pacientes com COVID-19.⁽⁸⁾

Como a broncoscopia é um procedimento que gera aerossóis, são necessárias estratégias para mitigar os riscos de contaminação durante o procedimento, tais como o uso de uma barreira de acrílico durante a intubação e o uso de cortinas descartáveis para criar uma tenda ao redor do paciente.⁽⁸⁾ Assim, o treinamento com simuladores elimina o risco de infecção em um ambiente pandêmico.



Figura 1. *Laerdal Airway Management Trainer*[®] (Laerdal; Stavanger, Noruega), um simulador de broncoscopia de baixa fidelidade.



Figura 2. AccuTouch Endoscopy Simulator® (Immersion Medical; Gaithersburg, MD, EUA), um simulador de broncoscopia de alta fidelidade.

SIMULADORES VIRTUAIS NA AVALIAÇÃO DE BRONCOSCOPISTAS

O ensino da broncoscopia ainda não foi padronizado. São recomendados pelo menos 100 procedimentos supervisionados para a aquisição da competência básica.⁽⁹⁾ No entanto, esse método tem sido questionado.

Em um estudo realizado por Crawford & Colt,⁽⁹⁾ pediu-se aos residentes de pneumologia que identificassem os segmentos brônquicos por meio de um simulador virtual. Os broncoscopistas em formação identificaram 71% dos segmentos; 50% dos broncoscopistas experientes identificaram todos os segmentos e os iniciantes não conseguiram identificar todos os segmentos necessários. Essa grande variabilidade indicou a necessidade de rever os métodos de avaliação no ensino da broncoscopia.

As diretrizes foram atualizadas, e foi recomendado que o progresso de cada aprendiz fosse avaliado com simuladores. Demonstrou-se inicialmente que as medidas fornecidas pelos simuladores permitem a diferenciação entre iniciantes e broncoscopistas experientes.⁽⁴⁾ No entanto, propôs-se posteriormente que essas medidas não deveriam ser o único método de avaliação, questionando-se a precisão do software.⁽¹⁰⁾

Nesse contexto, foram desenvolvidos dois instrumentos: o *Bronchoscopy Skills and Tasks Assessment Tool* (BSTAT) e o *Bronchoscopy Step-by-Step Evaluation Tool* (BSET).⁽¹¹⁾ O BSTAT fornece uma pontuação baseada na postura e no conhecimento de anatomia, bem como em tarefas como biópsia

transbrônquica e lavagem broncoalveolar. O BSET avalia o manuseio do broncoscópio em níveis crescentes de dificuldade. Observou-se alta correlação entre os dois instrumentos (0,86 para o BSTAT e 0,85 para o BSET), com diferenças claras entre iniciantes e especialistas. No entanto, não houve diferenças significativas entre os aprendizes de nível intermediário.⁽¹¹⁾

Em outro estudo, baseado em filmagens de aprendizes realizando broncoscopia simulada e avaliados por meio de uma lista de verificação (checklist), foi possível distinguir os iniciantes dos aprendizes de nível intermediário e expertos.⁽¹⁰⁾ Em outro estudo, um sistema automático de análise de movimentos foi usado para analisar os movimentos do endoscópio.⁽¹²⁾ Os maiores desvios foram observados entre os iniciantes, e os menores, entre os operadores experientes; o sistema de análise de movimentos foi, portanto, capaz de distinguir os iniciantes dos operadores de nível intermediário e expertos.⁽¹²⁾ A Tabela 1 resume os estudos que examinaram o papel dos simuladores virtuais na avaliação de broncoscopistas em formação.

O uso de simuladores virtuais em broncoscopia tornou-se uma importante opção para a avaliação de profissionais em formação, pois os simuladores virtuais permitem a avaliação de medidas objetivas e o aprimoramento individual em um ambiente livre de riscos. Isso se torna relevante no contexto da pandemia do COVID-19, já que os simuladores virtuais permitem que se avalie o desempenho dos aprendizes sem qualquer risco de exposição ao coronavírus.

Tabela 1. Estudos nos quais se examinou o papel dos simuladores virtuais na avaliação de broncoscopistas em formação.

Estudo	Objetivo	População	Amostra	Método	Resultado	Conclusão
Crawford et al. ⁽⁹⁾	Avaliar habilidades técnicas específicas por meio de um simulador de broncoscopia de realidade virtual	Residentes de pneumologia	5	Estudo prospectivo no qual os participantes foram avaliados durante a identificação e inserção do broncoscópio em cinco segmentos brônquicos específicos	Os aprendizes identificaram 71% dos brônquios corretamente. Daqueles que haviam realizado mais de 200 broncoscopias, 50% exploraram todos os segmentos	Observou-se grande variabilidade, o que sugere que essas habilidades não se correlacionam nem com os anos de treinamento nem com o número de broncoscopias realizadas
Colt et al. ⁽⁴⁾	Avaliar se o treinamento de iniciantes com simulador de broncoscopia permitiria a aquisição de habilidades básicas, em comparação com médicos experientes, que receberam treinamento tradicional	Residentes de pneumologia e de terapia intensiva	5	Estudo prospectivo no qual um grupo de iniciantes em treinamento com simulador de broncoscopia foi comparado a um grupo de médicos experientes que realizaram mais de 200 broncoscopias	Os iniciantes não conseguiram identificar todos os segmentos. Os iniciantes melhoraram significativamente sua destreza após o treinamento, igualando ou até superando o desempenho dos especialistas	As medidas de avaliação fornecidas pelo simulador foram capazes de distinguir broncoscopistas iniciantes daqueles de nível intermediário e de especialistas, o que sugere que as habilidades clínicas estão correlacionadas com o ambiente de simulação
Davoudi et al. ⁽¹¹⁾	Avaliar as habilidades de broncoscopia por meio de dois novos instrumentos: o BSTAT e o BSET	Estudantes de medicina, residentes de pneumologia, residentes de terapia intensiva, intensivistas e cirurgiões torácicos	22	Estudo prospectivo de coorte no qual dois avaliadores independentes simultaneamente atribuíram pontos aos participantes durante a broncoscopia simulada	Observou-se alta correlação (0,86 para o BSTAT e 0,85 para o BSET) para ambos os métodos. Houve diferenças claras entre iniciantes e especialistas	Ambas as ferramentas apresentaram alta confiabilidade e validade simultânea em distinguir iniciantes de especialistas. Não foi possível discriminar significativamente os aprendizes de nível intermediário
Konge et al. ⁽¹⁰⁾	Explorar a validade de um método de avaliação para treinamento com simulador de broncoscopia	Médicos especialistas, médicos residentes e estudantes de medicina	42	Estudo prospectivo no qual os participantes foram filmados enquanto realizavam seis broncoscopias simuladas, de dificuldade crescente. Seu desempenho foi avaliado por dois avaliadores “cegos”, por meio de uma lista de verificação (check-list)	Observou-se alta confiabilidade interexaminadores. O método de avaliação diferenciou os três grupos quanto a seu desempenho ($p < 0,001$)	O procedimento de avaliação diferenciou iniciantes de aprendizes de nível intermediário e especialistas
Colella et al. ⁽¹²⁾	Avaliar se existe correlação entre os movimentos do endoscópio e a experiência do operador por meio de um sistema automático de análise de movimentos	Médicos residentes e estudantes de medicina	29	Estudo prospectivo de coorte no qual foi usado um sistema automático de análise de movimentos para medir o desvio total do endoscópio durante a broncoscopia simulada	Os maiores desvios foram observados nos iniciantes, e os menores, nos aprendizes mais experientes	O sistema de análise de movimentos consegue discriminar os níveis de experiência

BSTAT: *Bronchoscopy Skills and Tasks Assessment Tool*; e BSET: *Bronchoscopy Step-by-Step Evaluation Tool*.

TREINAMENTO COM SIMULADORES VIRTUAIS

Os simuladores virtuais permitem que se avalie o aprendizado da broncoscopia por meio das medidas do próprio equipamento. Em um estudo, observou-se melhora evidente após o treinamento, tanto na destreza, com menos contatos com as paredes brônquicas ($p = 0,022$), como na eficiência, com maior porcentagem de brônquios analisados ($p = 0,029$).⁽⁴⁾ Mesmo um curso introdutório curto com simuladores mostrou melhora significativa no desempenho dos residentes ($p = 0,017$).⁽¹³⁾ Em outro estudo, foram obtidos resultados semelhantes, com redução significativa do tempo de procedimento ($p = 0,002$) e melhora no desempenho geral ($p = 0,002$).⁽¹⁴⁾

Também foram investigados os efeitos do treinamento prévio com simuladores no desempenho em pacientes reais. Observou-se que o uso da broncoscopia simulada aumenta a velocidade de aquisição de habilidades, com melhor pontuação no BSTAT ($p < 0,05$).⁽¹⁵⁾ Ost et al. obtiveram resultados semelhantes; especificamente, redução do tempo necessário para a realização do procedimento ($p = 0,001$) e aumento da porcentagem de brônquios identificados ($p = 0,03$).⁽⁵⁾ Mesmo uma sessão curta de treinamento com um simulador de broncoscopia melhora a intubação endotraqueal pediátrica, com redução do tempo gasto para a realização da intubação ($p < 0,001$) e aumento da porcentagem de visualização das vias aéreas ($p = 0,004$).⁽¹⁶⁾

Em uma meta-análise publicada em 2017,⁽¹⁷⁾ o treinamento com simuladores virtuais de broncoscopia foi avaliado por meio da análise de artigos originais publicados entre 2000 e 2016. Foram incluídos oito estudos, e os autores concluíram que o treinamento com simuladores de broncoscopia melhora as habilidades técnicas e que os simuladores podem ser uma importante ferramenta de aprendizagem.⁽¹⁷⁾ Em uma revisão sistemática,⁽¹⁸⁾ foram investigadas a estrutura do treinamento com simuladores de broncoscopia e a avaliação da competência no treinamento para a realização de broncoscopia. A revisão mostrou que a simulação de broncoscopia é eficaz, que o treinamento deve ser estruturado, que a prática em duplas contribui para aumentar o uso de simuladores e que é importante avaliar os aprendizes por meio de instrumentos validados.⁽¹⁸⁾ A Tabela 2 resume os estudos que avaliaram o impacto dos simuladores virtuais no ensino e aprendizagem de broncoscopia.

A eficácia do treinamento com simuladores é um fato de reconhecida relevância na era pós-COVID-19 porque garante a educação continuada independentemente do estágio da pandemia, que ainda está em curso. Mais evidências a respeito da eficácia do treinamento com simuladores de broncoscopia auxiliam os educadores a tomar decisões, sendo necessários, portanto, mais estudos sobre o assunto.

METODOLOGIAS DE ENSINO DE BRONCOSCOPIA

Em virtude da relevância dos simuladores virtuais no ensino e aprendizagem de broncoscopia, novas metodologias de ensino surgiram nos últimos anos.

Relatou-se que um único dia de treinamento com simulador de broncoscopia tem a mesma eficácia que uma semana de treinamento ($p > 0,36$), um achado que sugere que o treinamento com simuladores de broncoscopia pode ser realizado como quer que seja melhor para os aprendizes e centros de treinamento.⁽¹⁹⁾

O autodidatismo, isto é, instruir-se por meio das instruções do fabricante, também é uma opção. Um estudo mostrou uma melhora significativa na pontuação obtida no BSTAT após quatro sessões de autotreinamento com um simulador virtual ($p < 0,0001$).⁽²⁾ Veaudor et al.⁽¹⁴⁾ obtiveram resultados semelhantes com residentes autodidatas, que adquiriram habilidades básicas semelhantes às de broncoscopistas experientes ($p = 0,002$).

Houve um aumento de evidências a respeito do uso de simuladores de broncoscopia no treinamento de residentes. No entanto, pouco se sabe sobre o impacto do treinamento com simuladores de broncoscopia em estudantes de medicina, embora alguns estudos recentes tenham investigado essa questão.

Em um estudo, não houve diferença entre a eficácia do treinamento de estudantes de medicina em duplas e a do treinamento individual ($p < 0,16$).⁽²⁰⁾ O treinamento com simuladores de broncoscopia realizado em duplas foi considerado mais eficaz porque os mesmos recursos usados individualmente podem ser usados em duplas.⁽²⁰⁾

Estudantes de medicina foram avaliados quanto à intubação realizada por meio de simuladores de fibrobroncoscopia, sem diferença significativa entre iniciantes e especialistas quanto às habilidades técnicas após o treinamento.⁽²¹⁾ Também foi avaliado o exemplo de modelo, por meio do qual os aprendizes observam o procedimento realizado pelo instrutor durante o treinamento com simuladores de broncoscopia.⁽²²⁾ Após o treinamento, o grupo que observou os exemplos de modelo saiu-se significativamente melhor que o grupo controle ($p < 0,0001$), um achado que demonstra a eficácia desse método.⁽²²⁾ A Tabela 3 resume os estudos que examinaram os métodos de treinamento com simuladores de broncoscopia.

Assim, observa-se que vários estudos estabeleceram uma base sólida para o uso de simuladores no ensino e aprendizagem de broncoscopia.

BRONCOSCOPIA SIMULADA E COVID-19

A educação médica foi profundamente afetada pela COVID-19. Foi preciso reduzir o número de profissionais permitidos na sala de exame, limitando assim o treinamento de residentes. Além disso, em virtude da necessidade de administrar leitos e medicamentos, muitos procedimentos foram suspensos, o que afetou o processo de aprendizagem.⁽²³⁾

Tabela 2. Estudos nos quais se avaliou o impacto dos simuladores virtuais no ensino e aprendizagem de broncoscopia.

Estudo	Objetivo	População	Amostra	Método	Resultado	Conclusão
Colt et al. ⁽⁴⁾	Avaliar se o treinamento de iniciantes com simulador de broncoscopia permitiria a aquisição de habilidades básicas, em comparação com médicos experientes, que receberam treinamento tradicional	Residentes de pneumologia e de terapia intensiva	5	Estudo prospectivo no qual foram comparados iniciantes em treinamento com simulador de broncoscopia e médicos experientes, que haviam realizado mais de 200 broncoscopias	Após o treinamento, os iniciantes melhoraram significativamente sua destreza, com menos contatos com a parede brônquica ($p = 0,022$), e precisão, com mais segmentos identificados ($p = 0,029$), igualando ou até superando o desempenho dos especialistas	O treinamento com simulador virtual foi eficaz
Colt et al. ⁽¹³⁾	Avaliar um curso introdutório de treinamento com simulador de broncoscopia, com duração de um dia	Residentes de pneumologia e de terapia intensiva	24	Estudo prospectivo multicêntrico no qual os aprendizes foram avaliados pré-teste e pós-teste no simulador	Após o treinamento, a média da pontuação nos testes de habilidades técnicas no simulador melhorou significativamente, de 43% para 77% ($p = 0,017$)	O treinamento com simulador virtual foi eficaz
Veaudor et al. ⁽¹⁴⁾	Avaliar se um programa de autotreinamento com um simulador de alta fidelidade permitiria que residentes iniciantes adquirissem habilidades semelhantes às de broncoscopistas experientes	Residentes de pneumologia	34	Estudo prospectivo de coorte no qual o desempenho de broncoscopistas treinados em um simulador de alta fidelidade foi comparado com o de broncoscopistas experientes	Houve redução significativa da média de tempo de procedimento ($p = 0,002$) e melhora no desempenho global ($p = 0,002$) entre os iniciantes, comparável ao desempenho geral dos profissionais experientes	O simulador foi eficaz no ensino e aprendizagem de broncoscopia
Wahidi et al. ⁽¹⁵⁾	Avaliar aprendizes realizando broncoscopia em pacientes reais após terem recebido treinamento com simulador de broncoscopia	Residentes de pneumologia	47	Estudo prospectivo multicêntrico no qual o desempenho de participantes treinados em simulador foi comparado com o de participantes que receberam treinamento tradicional	A incorporação da broncoscopia simulada aumentou a velocidade de aquisição das habilidades de broncoscopia, e houve melhora estatisticamente significativa na média de pontos que os aprendizes obtiveram no BSTAT ($p < 0,05$)	O uso de simuladores antes da realização de broncoscopia em pacientes reais permite o aprimoramento das habilidades de broncoscopia
Ost et al. ⁽⁵⁾	Validar um simulador virtual de broncoscopia	Residentes de pneumologia e de terapia intensiva	28	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico no qual os participantes foram avaliados enquanto realizavam broncoscopia em pacientes reais após terem recebido treinamento com simulador ou treinamento tradicional	Os participantes que realizaram o treinamento com simulador melhoraram significativamente suas habilidades após 20 simulações, com redução do tempo ($p = 0,001$) e aumento do número de brônquios inspecionados ($p = 0,03$)	O treinamento com simulador de broncoscopia permitiu uma aquisição mais rápida de habilidades de broncoscopia em comparação com o treinamento tradicional

Continua...▶

Tabela 2. Estudos nos quais se avaliou o impacto dos simuladores virtuais no ensino e aprendizagem de broncoscopia. (Continuação...)

Estudo	Objetivo	População	Amostra	Método	Resultado	Conclusão
Rowe et al. ⁽¹⁶⁾	Avaliar a eficácia de uma única sessão curta de treinamento para intubação endotraqueal pediátrica com um simulador de broncoscopia	Residentes de pediatria	20	Estudo prospectivo no qual foi comparado o desempenho de residentes em pacientes reais antes e depois do treinamento com o simulador	Após o treinamento com o simulador, houve redução do tempo gasto para completar a intubação com o broncoscópio ($p < 0,001$), do número de contatos com a mucosa ($p < 0,001$) e do tempo gasto para visualizar a mucosa adequadamente ($p < 0,001$), além de um aumento da porcentagem de visualização das vias aéreas ($p = 0,004$)	Mesmo uma única sessão curta de treinamento com simulador melhorou a capacidade de realizar a intubação endotraqueal pediátrica com o broncoscópio
Sokouti et al. ⁽¹⁷⁾	Realizar uma revisão sistemática de estudos sobre treinamento com simulador de broncoscopia de realidade virtual	Busca em bancos de dados (MEDLINE/ PubMed, Scopus e Google Acadêmico)	-	Meta-análise de artigos originais publicados entre 2000 e 2016 sobre treinamento para broncoscopia rígida e flexível com simulador de broncoscopia de realidade virtual	Foram recuperados oito estudos sobre treinamento com simulador de broncoscopia de realidade virtual	O treinamento com simuladores de broncoscopia melhorou as habilidades técnicas e deveria ser considerado uma importante ferramenta de aprendizado
Nilsson et al. ⁽¹⁸⁾	Realizar uma extensa revisão bibliográfica a respeito do treinamento com simuladores de broncoscopia	Busca em bancos de dados em julho de 2016	-	Revisão sistemática de estudos sobre treinamento com simuladores de broncoscopia, abrangendo a estrutura de treinamento, avaliação de habilidades e alternativas de baixo custo	Relatou-se que o treinamento com simuladores de broncoscopia deve ser estruturado, que a prática em dupla é viável e permite um uso mais eficiente do equipamento e que o desempenho dos aprendizes deve ser avaliado por instrumentos validados	O treinamento com simuladores de broncoscopia é eficaz

BSTAT: Bronchoscopy Skills and Tasks Assessment Tool.

Tabela 3. Estudos nos quais se examinaram métodos de treinamento com simuladores de broncoscopia.

Estudo	Objetivo	População	Amostra	Método	Resultado	Conclusão
Bjerrum et al. ⁽¹⁹⁾	Comparar a eficácia do treinamento com simuladores de broncoscopia em um único dia com a do treinamento distribuído ao longo de uma semana	Residentes de pneumologia	20	Estudo randomizado no qual se avaliou o treinamento com simuladores de broncoscopia em um único dia vs. ao longo de uma semana	Não se observou nenhuma interação entre os grupos e as pontuações obtidas nos testes ($p > 0,16$), à exceção da porcentagem de segmentos explorados	O treinamento pode ser realizado como quer que seja mais adequado à prática clínica dos aprendizes e à disponibilidade dos centros de treinamento
Veaudor et al. ⁽¹⁴⁾	Avaliar a eficácia do autotreinamento com simuladores de broncoscopia	Residentes de pneumologia	34	O desempenho no pré-teste, pós-teste e teste de retenção foi avaliado após quatro semanas Estudo prospectivo de coorte no qual o desempenho de broncoscopistas iniciantes em treinamento com simuladores foi comparado com o de broncoscopistas experientes	Não se observou nenhum grande efeito de grupo em nenhuma das medidas avaliadas ($p > 0,36$) Houve redução significativa da média de tempo de procedimento e melhora significativa no desempenho global ($p = 0,002$) entre os iniciantes, comparável ao desempenho geral dos profissionais experientes	O autotreinamento com simulador de broncoscopia foi eficaz, permitindo aos aprendizes a aquisição de habilidades básicas semelhantes às de broncoscopistas experientes
Gopal et al. ⁽²⁾	Avaliar o impacto do treinamento com simuladores de broncoscopia no conhecimento de anatomia e nas habilidades técnicas de estudantes de medicina	Estudantes de medicina	47	Estudo prospectivo no qual dois cirurgiões avaliaram o desempenho de participantes que receberam treinamento com simuladores de broncoscopia O BSTAT foi usado	Após o treinamento, houve um aumento significativo da pontuação no BSTAT ($p < 0,0001$), da visualização da anatomia brônquica ($p < 0,0001$) e das habilidades de navegação durante a broncoscopia ($p < 0,0001$)	O autotreinamento com simuladores de broncoscopia foi eficaz em estudantes de medicina
Bjerrum et al. ⁽²⁰⁾	Comparar a eficácia do treinamento com simulador de broncoscopia realizado em duplas e individualmente	Estudantes de medicina	36	Estudo randomizado no qual se comparou o treinamento com simulador de broncoscopia realizado em duplas e individualmente, por meio de um pré-teste, um pós-teste e um teste de retenção três semanas depois	Os dois grupos apresentaram melhora significativa no desempenho após o treinamento com simulador ($p < 0,001$) Não houve diferença entre os dois grupos quanto à eficácia da aquisição de habilidades de broncoscopia ($p < 0,16$)	O treinamento em duplas pode ser considerado mais eficaz porque os mesmos recursos usados individualmente podem ser usados em duplas
Latif et al. ⁽²¹⁾	Estabelecer o tempo e o número de tentativas necessários para treinar iniciantes, por meio de simuladores, a realizar fibrobroncoscopia e intubação	Estudantes de medicina	15	Estudo prospectivo no qual os participantes receberam orientação de um instrutor experiente e, em seguida, iniciaram o treinamento supervisionado com um simulador virtual Eles retornaram após dois meses para uma nova avaliação	Após o treinamento, as habilidades técnicas dos aprendizes foram comparadas com as dos especialistas Na avaliação realizada após dois meses, foi necessário um tempo maior para visualizar a anatomia; entretanto, quando esse desempenho foi comparado com o desempenho no pré-teste, observou-se retenção de conhecimento	O treinamento com simuladores para a realização de fibrobroncoscopia e intubação foi eficaz, com retenção de conhecimento

Continua...▶

Tabela 3. Estudos nos quais se examinaram métodos de treinamento com simuladores de broncoscopia. (Continuação...)

Estudo	Objetivo	População	Amostra	Método	Resultado	Conclusão
Bjerrum et al. ⁽²²⁾	Avaliar a eficácia da integração de exemplos de modelo ao treinamento com simuladores de broncoscopia	Estudantes de medicina	48	Estudo randomizado no qual se avaliou a eficácia da integração de exemplos de modelo ao treinamento com simuladores de broncoscopia, por meio de um pré-teste, um pós-teste e um teste de retenção após três semanas	Ambos os grupos apresentaram melhora significativa após o treinamento No entanto, o grupo que recebeu exemplos de modelo saiu-se significativamente melhor que o grupo controle ($p < 0,0001$)	O uso de exemplos de modelo no treinamento com simuladores de broncoscopia foi eficaz

BSTAT: Bronchoscopy Skills and Tasks Assessment Tool.

A broncoscopia é um procedimento que gera aerossóis e pode, portanto, resultar em exposição ao vírus. Além disso, em casos de emergências médicas, tais como remoção de corpo estranho, obstrução das vias aéreas e atelectasias causadas por tampões de muco, pode não haver tempo suficiente para realizar testes de diagnóstico de COVID-19 no paciente. Situações desse tipo impõem os broncoscopistas a realizar o procedimento de modo rápido e eficiente, minimizando o tempo de exposição ao vírus e, consequentemente, a probabilidade de infecção.^(24,25)

Estudos recentes avaliaram a transmissibilidade do SARS-CoV-2 entre broncoscopistas e revelaram um risco baixo de transmissão.^(26,27) No entanto, é importante mencionar que se relatou estrita adesão às diretrizes preconizadas pela OMS e outras organizações, sendo a maioria dos procedimentos realizada em ambientes com pressão negativa, com todos os profissionais usando EPI, com bloqueio neuromuscular para evitar a tosse, com broncoscopia em apneia, com o uso de broncoscópios descartáveis e com um número reduzido de profissionais de saúde.⁽²⁸⁾ Essas situações exigem profissionais experientes e capazes de realizar o procedimento com rapidez.

Koehler et al. elaboraram um modelo de simulação para visualizar aerossóis, geração de gotículas e contaminação de superfícies por meio de uma solução fluorescente durante uma broncoscopia simulada.⁽²⁹⁾ Os autores encontraram evidências de geração de aerossóis, dispersão de gotículas e contaminação de superfícies; entretanto, o uso adequado de EPI e estratégias de segurança mitigaram os riscos de contaminação.⁽²⁹⁾

As mudanças impostas pela COVID-19 exigem que os profissionais que venham a realizar uma broncoscopia se preparem antes de realizar o procedimento. A simulação permite que os profissionais expressem suas preocupações, discutam percepções a respeito da segurança e conforto tanto da equipe quanto do paciente e pratiquem modificações técnicas do procedimento. Os benefícios das simulações são notados com mais clareza em situações de broncoscopia de emergência, nas quais há relatos de que o treinamentos prévio melhora a comunicação e o planejamento operacional.⁽²⁴⁾

Na era da COVID-19, os laboratórios de simulação ganharam importância em setores de saúde.⁽³⁾ A simulação da broncoscopia permite o aprimoramento de habilidades básicas como conhecimento de anatomia, orientação espacial 3D e coordenação motora sem colocar os pacientes em risco, além de garantir a continuidade do processo de aprendizagem independentemente do estado da pandemia. Níveis mais baixos de estresse resultam em aprendizado mais eficiente, garantindo um desempenho eficaz em situações reais.⁽²⁾

LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Uma das dificuldades em usar simulações virtuais é o custo. Modelos de simulação de baixa fidelidade custam entre US\$ 2.000,00 e US\$ 3.000,00. O custo

de elaboração e produção de um simulador a partir de impressão 3D pode variar de US\$ 5,00 a US\$ 100,00.⁽⁶⁾ Por outro lado, simuladores virtuais podem custar até US\$ 100.000,00. Esse problema pode ser resolvido com a aquisição de um único equipamento para ser compartilhado por diferentes instituições.⁽⁹⁾

Outra limitação é a ausência ou disponibilidade limitada de simuladores pediátricos. Futuros simuladores devem incorporar múltiplos cenários, de modo a permitir que os aprendizes adquiram tanto a capacidade de tomar decisões como novas habilidades, além de proficiência básica.⁽¹⁷⁾ No entanto, em virtude do impacto da pandemia de COVID-19 em 2020 e das dúvidas a respeito de quanto tempo a pandemia de COVID-19 durará, os laboratórios de simulação se tornaram uma necessidade. Os simuladores garantem a continuidade da aprendizagem independentemente do estado da pandemia, propiciando treinamento em situações clínicas diárias e em situações mais difíceis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os simuladores no ensino e aprendizagem de broncoscopia são ferramentas úteis e interessantes para complementar o método convencional de ensino. Eles permitem que os aprendizes pratiquem em um ambiente livre de riscos e permitem que se

cometam erros. O treinamento com simuladores de broncoscopia atende à crescente necessidade médica de garantir um processo de ensino e aprendizagem eficaz e, ao mesmo tempo, a segurança dos pacientes. Além disso, a pandemia de COVID-19 ressaltou a importância da educação continuada em um ambiente seguro independentemente do estado da pandemia, permitindo que materiais e suprimentos sejam usados para combater o vírus.

São necessários mais estudos sobre broncoscopia simulada para tornar mais acessível essa promissora ferramenta de ensino. O aumento do uso dessa ferramenta em centros de treinamento tanto por médicos como por estudantes incentivará outros profissionais médicos a realizar esse procedimento durante e mesmo após a pandemia de COVID-19.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LMNV: revisão da literatura e redação do manuscrito; PAMC e CCI: redação e revisão crítica do manuscrito; LMNV, PAMC e CCI: aprovação da versão final para publicação.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Stather DR, Lamb CR, Tremblay A. Simulation in flexible bronchoscopy and endobronchial ultrasound: a review. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2011;18(3):247-256. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e3182296588>
2. Gopal M, Skobodzinski AA, Sterbling HM, Rao SR, LaChapelle C, Suzuki K, et al. Bronchoscopy Simulation Training as a Tool in Medical School Education. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):280-286. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.011>
3. Francom CR, Javia LR, Wolter NE, Lee GS, Wine T, Morrissey T, et al. Pediatric laryngoscopy and bronchoscopy during the COVID-19 pandemic: A four-center collaborative protocol to improve safety with perioperative management strategies and creation of a surgical tent with disposable drapes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;134:110059. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110059>
4. Colt HG, Crawford SW, Galbraith O 3rd. Virtual reality bronchoscopy simulation: a revolution in procedural training. *Chest*. 2001;120(4):1333-1339. <https://doi.org/10.1378/chest.120.4.1333>
5. Ost D, DeRosiers A, Britt EJ, Fein AM, Lesser ML, Mehta AC. Assessment of a bronchoscopy simulator. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2248-2255. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.12.2102087>
6. Osswald M, Wegmann A, Greif R, Theiler L, Pedersen TH. Facilitation of bronchoscopy teaching with easily accessible low-cost 3D-printing. *Trends Anaesth Crit Care*. 2017;15:37-41. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2017.07.001>
7. Parotto M, Jansen JQ, AboTaiban A, Ioukhova S, Agzamov A, Cooper R, et al. Evaluation of a low-cost, 3D-printed model for bronchoscopy training. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(3):189-197. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0035>
8. Krall J, Ali M, Maslonka M, Pickens A, Bellinger C. Bronchoscopy in the COVID19 era. *Clin Pulm Med*. 2020;27(6):198-202. <https://doi.org/10.1097/CPM.0000000000000380>
9. Crawford SW, Colt HG. Virtual reality and written assessments are of potential value to determine knowledge and skill in flexible bronchoscopy. *Respiration*. 2004;71(3):269-275. <https://doi.org/10.1159/000077425>
10. Konge L, Arendrup H, von Buchwald C, Ringsted C. Using performance in multiple simulated scenarios to assess bronchoscopy skills. *Respiration*. 2011;81(6):483-490. <https://doi.org/10.1159/000324452>
11. Davoudi M, Osann K, Colt HG. Validation of two instruments to assess technical bronchoscopic skill using virtual reality simulation. *Respiration*. 2008;76(1):92-101. <https://doi.org/10.1159/000126493>
12. Colella S, Søndergaard Svendsen MB, Konge L, Svendsen LB, Sivapalan P, Clementsen P. Assessment of competence in simulated flexible bronchoscopy using motion analysis. *Respiration*. 2015;89(2):155-161. <https://doi.org/10.1159/000369471>
13. Colt HG, Davoudi M, Murgu S, Zamanian Rohani N. Measuring learning gain during a one-day introductory bronchoscopy course. *Surg Endosc*. 2011;25(1):207-216. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1161-4>
14. Veaudor M, Gérinière L, Souquet PJ, Druette L, Martin X, Vergnon JM, et al. High-fidelity simulation self-training enables novice bronchoscopists to acquire basic bronchoscopy skills comparable to their moderately and highly experienced counterparts. *BMC Med Educ*. 2018;18(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1304-1>
15. Wahidi MM, Silvestri GA, Coakley RD, Ferguson JS, Shepherd RW, Moses L, et al. A prospective multicenter study of competency metrics and educational interventions in the learning of bronchoscopy among new pulmonary fellows. *Chest*. 2010;137(5):1040-1049. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1234>
16. Rowe R, Cohen RA. An evaluation of a virtual reality airway simulator. *Anesth Analg*. 2002; 95(1):62-66. <https://doi.org/10.1097/0000539-200207000-00011>
17. Sokouti M, Rezaei P, Ghojzadeh M, Sokouti M, Sadeghi R, Pashazadeh S, et al. 195: Systematic review and meta-analysis on the study of bronchoscopy training based on virtual reality simulation. *BMJ Open*. 2017;7(Suppl 1).
18. Nilsson PM, Naur TMH, Clementsen PF, Konge L. Simulation in bronchoscopy: current and future perspectives. *Adv Med Educ Pract*. 2017;8:755-760. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S139929>
19. Bjerrum AS, Eika B, Charles P, Hilberg O. Distributed practice. The more the merrier? A randomised bronchoscopy simulation study.

- Med Educ Online. 2016;21:30517. <https://doi.org/10.3402/meo.v21.30517>
20. Bjerrum AS, Eika B, Charles P, Hilberg O. Dyad practice is efficient practice: a randomised bronchoscopy simulation study. *Med Educ*. 2014;48(7):705-712. <https://doi.org/10.1111/medu.12398>
 21. K Latif R, Bautista A, Duan X, Neamtu A, Wu D, Wadhwa A, et al. Teaching basic fiberoptic intubation skills in a simulator: initial learning and skills decay. *J Anesth*. 2016;30(1):12-19. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-2091-z>
 22. Bjerrum AS, Hilberg O, van Gog T, Charles P, Eika B. Effects of modelling examples in complex procedural skills training: a randomised study. *Med Educ*. 2013;47(9):888-898. <https://doi.org/10.1111/medu.12199>
 23. Bhojwani D, McNutt A. Simulation and the Surgeon during COVID-19: The Double 2s surgical emergency course. *Br J Surg*. 2021;108(Suppl 2):znab134.132. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab134.132>
 24. Leitao DJ, Jones JLP. Pediatric rigid bronchoscopy and foreign body removal during the COVID-19 pandemic: case report. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49(1):66. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00464-z>
 25. Soma M, Jacobson I, Brewer J, Blondin A, Davidson G, Singham S. Operative team checklist for aerosol generating procedures to minimise exposure of healthcare workers to SARS-CoV-2. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;134:110075. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110075>
 26. Torrego A, Pajares V, Fernández-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in Patients with COVID-19 with Invasive Mechanical Ventilation: A Single-Center Experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):284-287. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0945LE>
 27. Gao CA, Bailey JI, Walter JM, Coleman JM, Malsin ES, Argento AC, et al. Bronchoscopy on Intubated Patients with COVID-19 Is Associated with Low Infectious Risk to Operators. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(7):1243-1246. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1225RL>
 28. Saha BK, Chaudhary R, Saha S, Bonnier A, Chong WH, Chenna P. Bronchoscopy During Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Bronchoscopist's Perspective. *Crit Care Explor*. 2021;3(9):e0522. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000522>
 29. Koehler P, Cornely OA, Kochanek M. Bronchoscopy safety precautions for diagnosing COVID-19 associated pulmonary aspergillosis-A simulation study. *Mycoses*. 2021;64(1):55-59. <https://doi.org/10.1111/myc.13183>



Como estamos no Brasil com o tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina?

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano¹ , Paulo Henrique Feitosa²

AO EDITOR,

Recentemente, o Jornal Brasileiro de Pneumologia publicou um artigo de revisão sobre a deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT)⁽¹⁾ que aborda o diagnóstico e as perspectivas futuras de redução do subdiagnóstico no Brasil. No entanto, o tratamento é tão importante quanto o diagnóstico e, nesse aspecto, ainda há muito a ser feito.

A deficiência de AAT é uma doença rara que está associada a enfisema pulmonar de início precoce e várias formas de doença hepática, como cirrose e doença hepática neonatal.

O tabagismo tem se mostrado um fator de risco para o desenvolvimento de enfisema em indivíduos com DAAT. Portanto, é importante prevenir o início do tabagismo, bem como promover a cessação do tabagismo em fumantes ativos com DAAT.⁽¹⁾

Segundo consensos e diretrizes, o tratamento da doença pulmonar associada à DAAT é o mesmo recomendado para a DPOC, e, quando indicado, deve ser realizada terapia de reposição com AAT.

A descoberta da estrutura e função da proteína AAT (inibidor de proteases de neutrófilos, potente anti-inflamatório e imunorregulador) e sua produção a partir do plasma humano permitiu a terapia de reposição de prevenir a progressão do enfisema.⁽²⁾ O objetivo do tratamento é elevar os níveis séricos de AAT, manter a concentração no interstício pulmonar acima do "limiar protetor" e retardar a progressão do enfisema. A concentração de elastase antineutrófila obtida a partir do lavado broncoalveolar em pacientes com deficiência de AAT após terapia de reposição aumenta em 70% em relação aos níveis basais. Essa terapia foi aprovada pelo FDA em 1987 após estudos evidenciarem sua eficácia bioquímica.⁽²⁾

Após o diagnóstico, é importante que o paciente tenha acesso à terapia de reposição. Para que isso ocorra, é necessário o conhecimento dos aspectos farmacológicos e técnicos e sua disponibilidade em países tão heterogêneos quanto o Brasil.

A terapia de reposição é indicada para não fumantes ou ex-fumantes maiores de 18 anos com variantes genéticas de AAT compatíveis com deficiência, níveis séricos de AAT reduzidos (< 116 mg/dL) e indícios de limitação de fluxo aéreo na espirometria. A maioria dos pacientes com o genótipo PI*ZZ ou variantes nulas PI*Z apresenta níveis séricos < 57 mg/dL (nefelometria); pode-se afirmar que níveis séricos < 20% do valor normal são sugestivos de deficiência de PI*ZZ.⁽³⁾ Pacientes com outras variantes genéticas também podem apresentar

níveis séricos reduzidos de AAT e indicação de terapia de reposição. Indivíduos heterozigotos (PI*MZ ou PI*MS) geralmente não são candidatos à reposição de AAT, pois não apresentam risco aumentado de enfisema se não forem fumantes.⁽⁴⁾

As diretrizes GOLD sugerem que os pacientes com indicação de reposição de AAT são aqueles com VEF1 de 35% a 65% dos valores previstos (Evidência B).⁽⁵⁾ A justificativa para selecionar essa faixa de VEF1 é que nem todos os pacientes com DAAT irão progredir com rápida perda da função pulmonar, especialmente após a cessação do tabagismo. O consenso americano/europeu⁽³⁾ sobre a deficiência de AAT, após avaliar estudos com desfechos de mortalidade e VEF1 em pacientes que receberam a terapia de reposição em comparação com aqueles que não receberam, concluiu que a indicação deve ocorrer com VEF1 entre 31% e 65% dos valores previstos. As diretrizes canadenses⁽⁶⁾ indicam a reposição de AAT para pacientes com diagnóstico de DPOC (VEF1 entre 25-80% dos valores previstos) sob terapia farmacológica e não farmacológica máxima (por exemplo, reabilitação pulmonar) e justificam essa conclusão pelos benefícios da preservação da densidade pulmonar, avaliada por tomografia computadorizada (Evidência B) e diminuição da mortalidade (Evidência C).

Em uma coorte de 139 pacientes, a densidade pulmonar foi analisada por tomografia computadorizada e foi confirmado que o tratamento com AAT impediu a progressão do enfisema em pacientes com DAAT.⁽⁷⁾ Outro estudo⁽⁸⁾ concluiu que os pacientes que receberam AAT apresentaram menos exacerbações e níveis mais baixos de proteína C reativa, IL-6, IL-8 e TNFα.

O principal objetivo do tratamento de reposição de AAT é conter a destruição do parênquima pulmonar causada pelo desequilíbrio protease/antiprotease, o que justifica, em alguns casos, o início do tratamento em pacientes com grau leve a moderado de obstrução do fluxo aéreo. Vale ressaltar que a tomografia de tórax para avaliar a densidade pulmonar é mais sensível do que a espirometria para o monitoramento desses pacientes. Além disso, é fundamental que, além da espirometria, a difusão do monóxido de carbono (DCO), os volumes pulmonares, os questionários de qualidade de vida, os testes de avaliação da DPOC e as exacerbações sejam avaliados periodicamente para detectar os benefícios da terapia de reposição e potenciais piores clínicas.

O tratamento com reposição intravenosa de AAT tem especificações técnicas e é recomendado para ser aplicado em Centros de Referência, Unidades Básicas de Saúde ou Centros de Infusão com equipe treinada.

1. Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

2. Serviço de Pneumologia, Hospital Regional da Asa Norte, Brasília (DF), Brasil.

A AAT deve ser transportada e armazenada em baixas temperaturas, e a dose recomendada é de 60 mg/kg de peso corporal semanalmente. As reações adversas são raras e leves e incluem febre, dispneia, tremores e cefaleia. Não há relatos de transmissão de hepatite ou HIV com o tratamento com AAT.⁽⁹⁾ As AATs intravenosas são fornecidas na forma de pó liofilizado ou na forma líquida. As instruções para a reconstituição do pó liofilizado estão rotuladas na bula e devem ser seguidas rigorosamente. Após a reconstituição, a injeção de AAT deve ser administrada dentro de três horas.

Atualmente, existem onze países em que a AAT é fornecida por meio de protocolos públicos federais: Canadá e EUA desde 1988, Alemanha e Itália (1989), Espanha (1994), Áustria (2000), França (2006), Suíça (2012), Holanda (2017), Dinamarca (2020) e Japão (2021). Na maioria dos estados brasileiros, o

tratamento com AAT é obtido por meio de ação judicial, com exceção do Distrito Federal, que possui protocolo e presta atendimento em um ambulatório especializado desde 2010. São necessários mais centros de referência para promover diagnóstico e tratamento especializado para pacientes com doenças pulmonares raras. Não há mais dúvidas de que a deficiência grave de AAT com enfisema requer reposição enzimática. Podemos discutir se uma dose maior do que a recomendada atualmente seria mais eficaz ou qual seria o ponto de corte do VEF1 para iniciar a reposição, mas não é mais apropriado observar o declínio acelerado da função pulmonar do paciente e não realizar a reposição de AAT. Já é hora de a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde) reavaliar sua posição anterior; as pessoas com DAAT certamente ficarão muito gratas.

REFERÊNCIAS

1. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano MVC, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20200380. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200380>.
2. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT et al. Replacement therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;316:1055-1062. <https://doi.org/10.1056/NEJM198704233161704>.
3. American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;168:818-900. <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>.
4. Sandhaus RA, Turino G, Stocks J, Strange C, Trapnell BC, Silverman EK et al. alpha1-Antitrypsin augmentation therapy for PI*MM heterozygotes: a cautionary note. *Chest* 2008;134(4):831-834. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0868>.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. www.goldcopd.org.
6. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Resp J* 2012;19:109-116. <https://doi.org/10.1155/2012/920918>.
7. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PAB, Thompson PJ et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017;5:51-60. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1).
8. McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, Sweeney J, Hobbs BD, Kowlessar V et al. Consequences of abrupt cessation of alpha1-antitrypsin replacement therapy. *N Engl J Med* 2020;382(15):1478-1480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1915484>.
9. Stoller JK, Aboussouan LS. alpha 1-Antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004;59(8):708-712. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.006544>.



Teste de sentar e levantar de um minuto como alternativa para avaliar a capacidade funcional em pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Monica C. Pereira¹, Layse N.G. Lima¹, Marcos M. Moreira¹,
Felipe A.R. Mendes²

AO EDITOR,

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é uma abordagem amplamente utilizada para avaliar a capacidade funcional em pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP).⁽¹⁾ Apesar de sua reprodutibilidade e facilidade de execução, são necessários espaço adequado e procedimentos padronizados para garantir a sua confiabilidade.⁽²⁾

O teste de sentar e levantar de 1 minuto (TSL1) tem sido proposto como alternativa ao TC6M como um método confiável para indivíduos com diversas doenças respiratórias.^(3,4) É um teste de fácil e rápida aplicação, o que viabiliza sua realização em casa, no atendimento clínico ou durante a telerreabilitação pulmonar.⁽⁴⁾ Sentar-se e levantar-se são movimentos comuns que as pessoas geralmente conhecem, além de estarem associados à autonomia do indivíduo.

Um TSL mais curto (30 s) foi avaliado em pacientes com hipertensão pulmonar (HP) e mostrou uma boa correlação com o TC6M.⁽⁵⁾ Nosso objetivo foi investigar se uma versão mais longa (TSL1) se correlacionaria com o TC6M e com os níveis de atividade diária em pacientes com HAP.

Foi realizado um estudo transversal e observacional com uma amostra de conveniência de pacientes com diagnóstico de HAP. Recrutamos e incluímos pacientes do ambulatório de HP do hospital universitário da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre 2016 e 2018. Todos os pacientes deveriam estar clinicamente estáveis, sem alterações na terapia oito semanas antes. Pacientes com outras doenças pulmonares ou problemas ortopédicos não foram incluídos. O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição aprovou o estudo (protocolo nº 76543617.9.0000.5404/2017), e os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de sua inclusão.

Após coleta da história clínica e determinação da classe funcional de dispnéia dos pacientes, os participantes foram submetidos ao TC6M e TSL1 e tiveram seus passos contados por um acelerômetro ao longo de sete dias. Todos os procedimentos foram realizados em uma semana, e o TC6M e o TSL1 não foram realizados no mesmo dia. O TC6M foi realizado de acordo com as diretrizes da ATS Statement.⁽²⁾ Analisamos a distância percorrida (DC6M, em metros e % do valor previsto) e os sinais vitais dos pacientes no início e no fim do teste.

O TSL1 avalia a capacidade de realizar exercícios físicos e a força muscular dos membros inferiores. É solicitado ao indivíduo que ele faça movimentos de sentar e levantar em uma cadeira de altura padrão (46-48 centímetros) posicionada contra uma parede. Os joelhos e quadris devem ser flexionados a 90 graus, e os pés devem estar apoiados no chão e afastados na largura do quadril. As mãos do paciente devem repousar sobre seus quadris e nenhum suporte deve ser usado. Ao longo de um minuto, o paciente deve sentar-se e levantar-se da cadeira repetidamente, o mais rápido possível. O teste inicia após comando verbal, e o paciente é notificado quando restam 15 segundos. O número de repetições realizadas é contado e a escala modificada de Borg é usada para avaliar a dispnéia e a fadiga.

As repetições do TSL1 e do TC6M foram normalizadas para o peso corporal.⁽⁶⁾ O coeficiente de correlação de Spearman (r) foi utilizado na análise do TSL1 e TC6M e das variáveis do acelerômetro. Um valor p inferior a 0,05 foi considerado significativo. Coeficientes de correlação de $\geq 0,6$ denotaram uma correlação forte, 0,4 a 0,6 uma correlação moderada e $< 0,4$ uma correlação fraca. O teste U de Mann-Whitney foi aplicado para comparar os escores finais de Borg do TSL1 e TC6M usando o *software* SAS System para Windows, versão 9.4. (SAS Institute Inc., 2002-2012, Cary, NC, EUA).

Um total de vinte pacientes (idade média de 44,3 anos, 80% do sexo feminino) participaram do estudo. As características basais e os resultados (testes, variáveis e análise de correlação) estão apresentados na Tabela 1. O número médio de repetições no TSL1 foi de 23,8 e o escore final de Borg foi de 4,5 ($\pm 1,5$). Já o valor médio para a DC6M foi de 451 metros e o escore final de Borg foi de 4,9 ($\pm 2,0$). As repetições do teste de sentar e levantar se correlacionaram com a DC6M e com as variáveis do acelerômetro. A DC6M também apresentou correlação moderada com a contagem de passos e a duração da atividade (Tabela 1).

Os pacientes com HAP apresentaram menor número de repetições no TSL1 do que indivíduos saudáveis,⁽⁷⁾ corroborando estudos com pacientes com DPOC.⁽¹²⁾ De forma semelhante, Kahraman et al. (2020) relataram uma média de $12,23 \pm 3,77$ repetições em um teste de sentar e levantar de 30 segundos em pacientes com HP.⁽⁵⁾

O número de repetições no TSL1 apresentou forte correlação com a DC6M e moderada correlação com a contagem diária de passos e o tempo de atividade

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP), Brasil.

2. Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Tabela 1. Dados descritivos dos pacientes e resultados da análise de correlação.

Variáveis clínicas		Pacientes com HAP (N = 20)
Sexo feminino / masculino (n, %)		16 (80%) / 4 (20%)
Idade (anos)		44,30 ± 13,20
IMC (kg/m²)		26,90 ± 6,00
Comorbidades		14 (70%)
Hipertensão		4 (20%)
Diabetes Mellitus		1 (5%)
Hipotireoidismo		4 (20%)
HAPI / HAP com resposta de longa duração a bloqueadores dos canais de cálcio / HAP-DC (n, %)		12 (60%) / 4 (20%) / 4 (20%)
CF I / II / III (n) (%)		7 (35%) / 10 (50%) / 3 (15%)
TSL1		
Número de repetições		23,80 ± 6,10
Escore final de Borg		4,50 ± 1,50
TC6M		
Distância caminhada (m)		451,50 ± 96,40
Distância caminhada (% valor predito) *		75,60 ± 16,70
SpO ₂ basal (%)		94,00 ± 2,80
SpO ₂ final (%)		87,80 ± 7,00
Escore final de Borg		4,90 ± 2,00
Variáveis Eco		
PSAP (mmHg)		70 ± 27
VRT (m/s)		4 ± 1
Diâmetro do ventrículo direito (mm)		40 ± 14
TAPSE (mm)		16 ± 3
Acelerômetro		
Contagem de passos / dia		4.280 ± 2.352
Tempo de atividade (min)		42 ± 19
Análise de correlação (TSL1 versus TC6M e resultados do acelerômetro)		
	r	Valor p
TC6M		
Distância (m)	0,45	0,05
Distância (m/kg)	0,84*	<0,001
Distância (% predito) ##	0,62	0,003
Acelerômetro		
Contagem de passos	0,59	0,006
Tempo de atividade	0,58	0,007

Dados descritivos expressos em número absoluto e porcentagem ou média ± desvio padrão. TC6M: Teste de Caminhada de Seis Minutos; PSAP: Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar; VRT: Velocidade de Regurgitação Tricúspide; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; ## Equação de Enright e Sherril. * Correlação com TSL1 repetições/kg.

medidos pelo acelerômetro. Alguns estudos mostraram correlações entre o TSL1 e a DC6M em pacientes com DPOC ⁽⁸⁾ e HP.⁽⁵⁾

O TSL1 e o TC6M são testes submáximos para avaliar a capacidade funcional. No entanto, existem algumas diferenças entre os dois testes, como a capacidade do TSL1 de avaliar a força muscular dos membros inferiores. Vários estudos revelaram uma correlação entre o TSL1 e a força dos membros inferiores.⁽⁸⁾ A força muscular esquelética em membros superiores e inferiores está significativamente reduzida em pacientes com HP quando comparados a controles,⁽⁹⁾ e entre os mecanismos envolvidos estão o aumento da quebra de proteínas musculares, a troca de fibras do tipo I

para o tipo II, e a redução da densidade capilar e da capacidade enzimática aeróbica.⁽¹⁰⁾ Apesar de não medirmos a força muscular no presente estudo, é plausível supor que a redução no número de repetições no TSL1 traduza uma diminuição da força muscular dos membros inferiores.

Foram observadas correlações moderadas entre o TSL1 com a contagem diária de passos e com a duração do tempo de atividade. Ainda que não tenhamos identificado estudos em pacientes com HAP, tais correlações já foram demonstradas em pacientes com DPOC. Testes de sentar e levantar mais longos avaliam a tolerância ao exercício e a resistência muscular, características que

podem justificar parcialmente a associação encontrada no presente estudo.⁽⁴⁾

Este foi um estudo com pequeno número de pacientes que estavam em Classe II e III da NYHA. Portanto, algumas diferenças podem não ter sido identificadas, fato que dificulta a generalização dos achados para todos os pacientes com HP. Apesar dessa limitação, os resultados permitem considerar o TSL1 como uma ferramenta complementar promissora na avaliação

multidimensional da limitação ao exercício e na mensuração da capacidade funcional de indivíduos com HAP. No entanto, estudos futuros são necessários para validar o TSL1 nesse contexto.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Profa. Lucieni de Oliveira Conterno pela revisão da análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>.
2. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
3. Reyhler G, Boucard E, Peran L, Pichon R, Le Ber-Moy C, Ouksel H, et al. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J* 2018;12(3):1247-1256. <https://doi.org/10.1111/crj.12658>.
4. Bohannon RW, Crouch R. 1-Minute Sit-to-Stand Test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019;39(1):2-8. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000336>.
5. Kahraman BO, Ozsoy I, Akdeniz B, Ozpelit E, Sevinc C, Acar S, Savci S. Test-retest reliability and validity of the timed up and go test and 30-second sit to stand test in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardio* 2020;304:159-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.028>.
6. Jaric S, Mirkov D, Markovic G. Normalizing physical performance tests for body size: a proposal for standardization. *J Strength Cond Res* 2005;19(2):467-474. <https://doi.org/10.1519/R-15064.1>. PMID: 15903392.
7. Gurses HN, Zeren M, Denizoglu Kulli H, Durgut E. The relationship of sit-to-stand tests with 6-minute walk test in healthy young adults. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(1):e9489. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009489>.
8. Zanini A, Aiello M, Cherubino F, Zampogna E, Azzola A, Chetta A, et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2423-30. <https://doi.org/10.2147/COPD.S91176>.
9. Saglam M, Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Arkan H, Savci S, Inal-Ince D, et al. Functional exercise capacity, physical activity, and respiratory and peripheral muscle strength in pulmonary hypertension according to disease severity. *J Phys Ther Sci* 2015;27(5):1309-12. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1309>.
10. Marra AM, Arcopinto M, Bossone E, Ehlken N, Cittadini A, Grünig E. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(2):131-9. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.10.005>.



Tuberculose: uma doença mortal e negligenciada na era da COVID-19

Ethel L Maciel^{1,2}, Jonathan E. Golub³, Jose Roberto Lapa e Silva^{1,4},
Richard E. Chaisson³

AO EDITOR,

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Tuberculose (TB) uma emergência global. Desde então, foram registrados poucos avanços referentes ao controle da doença, como ferramentas de diagnóstico molecular e novos esquemas de redução do tratamento, mas a falta geral de progresso se deve principalmente a investimentos insuficientes na Pesquisa & Desenvolvimento de novos produtos e estratégias para a prevenção, diagnóstico e tratamento da TB.¹

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas e o Plano Global para Acabar com a TB da Organização Mundial da Saúde afirmam que o financiamento para a tuberculose precisa se aproximar da meta de US\$2 bilhões por ano para acabar com a doença até 2030. No entanto, essa meta nunca foi alcançada, como foi relatado pelo Grupo de Ativistas em Tratamentos (GAT) em seu recente relatório de investimento, em que o valor mais próximo foi de US\$772 milhões em 2017.²

Em contraste, em 2020, o mundo enfrentou uma pandemia de enorme magnitude que mudou a maneira como vivemos nossas vidas, impactando consideravelmente os sistemas globais econômicos e de saúde. Desta forma, a OMS declarou a COVID-19 uma emergência de saúde global dentro de dois meses após o reconhecimento dos primeiros casos, e grandes economias rapidamente mobilizaram fundos de pesquisa para desenvolver vacinas e medicamentos que pudessem controlar a pandemia. O financiamento dedicado ao combate à COVID-19 ultrapassou US\$21,7 trilhões, segundo análise de dados disponível na plataforma de financiamento Devex.³⁻⁵

Embora haja uma diferença marcante na dimensão dos investimentos entre as duas doenças, o número de mortes foi semelhante em 2020: 1,5 milhões devido à TB (incluindo 214 mil pessoas vivendo com HIV) e 1,8 milhões devido à COVID-19, conforme relatado pela OMS. O número de óbitos em 2021 ainda está sendo calculado, embora seja provável que ocorra um excesso de mortes relacionadas a ambas as doenças devido às variantes mais transmissíveis e virulentas do SARS-CoV-2 e, no caso da tuberculose, ao impacto da COVID-19 no acesso aos serviços de saúde, resultando em atrasos no diagnóstico.^{6,7}

Assim, a discrepância de fundos que ainda enfrentamos não está relacionada à magnitude do número de óbitos devido às duas doenças, mas sim ao local onde essas mortes estão ocorrendo e quais populações são afetadas.

Embora a COVID-19 tenha um alcance amplo, afetando países ricos e em desenvolvimento, a tuberculose continua sendo uma doença negligenciada, que afeta predominantemente os países mais pobres e suas populações mais vulneráveis.

No Brasil, conforme relatado pelo GAT, o financiamento para a TB não atingiu 0,1% do valor total alocado para a ciência e tecnologia em todas as áreas, que representa uma expectativa de US\$35 milhões por ano. O Brasil investiu apenas US\$1.196.598 em 2019. Em 2020, esse financiamento aumentou, atingindo um total de US\$3.726.864, o que representa 11% da meta de US\$35 milhões. No Portal de Transparência do governo brasileiro, o valor total investido nos últimos dez anos na pesquisa da TB foi de pouco mais de US\$6 milhões.²

Conforme demonstrado na Tabela 1, o montante destinado à pesquisa da TB no Brasil pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a principal agência brasileira de fomento à pesquisa, foi irrisório. A maior parte dos recursos vem dos sistemas de gestão financeira e convênios do governo federal (SICONV e GESCON). O SICONV promove repasses financeiros aos estados para o cumprimento de financiamentos conjuntos entre o CNPq e fundações estaduais de pesquisa, bem como recursos parlamentares, enquanto o GESCON é o sistema que repassa recursos a instituições federais de pesquisa. É possível que outras transferências não tenham sido informadas; no entanto, a Tabela 1 inclui exatamente o que é informado e relatado pelo governo federal.

Por outro lado, o financiamento para a pesquisa da COVID-19 em 2020, segundo o governo brasileiro, foi da ordem de US\$100 milhões, número ainda muito aquém do desejado, dada a magnitude da pandemia.⁸

Em um editorial de R. E. Chaisson, M. Frick e P. Nahid, duas grandes diferenças na resposta às duas pandemias são notáveis, considerando que o *Mycobacterium tuberculosis* foi descrito pela primeira vez em 1882 e o SARS-CoV-2 em 2019. Primeiramente, existem atualmente apenas 15 vacinas candidatas contra a TB em preparação em comparação com 112 vacinas para a COVID-19, e temos apenas uma vacina licenciada em uso para TB, a vacina BCG (que significa vacina Bacillus Calmette-Guérin), enquanto existem 25 vacinas licenciadas para COVID-19. Em segundo lugar, apenas um total de US\$915 milhões foi investido na pesquisa da TB em 2020, em comparação com US\$104 bilhões para COVID-19 no mesmo período,⁹ ou seja, 113 vezes

1. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Vitória (ES), Brasil.

3. Centro de Pesquisa em Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Johns Hopkins, Baltimore (MD), EUA.

4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Tabela 1. Valores investidos em pesquisa com TB de 2010 a 2020.

AGÊNCIA	QUANT.	VALOR
CNPq	2	US\$ 78.364,88
GESCON	2	US\$ 199.874,00
SICONV	1	US\$ 3.134.600,08
PROADI/SUS	2	US\$ 31.689,80
UNODC	1	US\$ 16.800,00
TOTAL	8	US\$ 3.461.328,76
Em andamento	3	US\$ 3.166.290,64

Source: Portal de Transparência do Governo Federal. Considere que 1 dólar americano equivale a 5 reais.

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

GESCON - Sistema de Gestão de Consultas e Normas dos Regimes Próprios de Previdência Social

SICONV - Sistema de Gestão de Convênios e Contratos de Repasse

PROADI/SUS - Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde

UNODC - Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime

mais do que o valor gasto por todos os financiadores em pesquisas com TB em 2020 (US\$915 milhões).

A COVID-19 e a tuberculose são doenças diferentes com impactos distintos na saúde pública, exigindo ações diferenciadas dos governos; no entanto, também está claro que, sem investimentos adequados, a inovação para o controle de qualquer doença permanece bastante limitada.

A lição que pode ser aprendida com o rápido enfrentamento da pandemia da COVID-19 é que, com a vontade política, os investimentos necessários para controlar as doenças pandêmicas podem ser alcançados, como estamos vendo em todo o mundo desenvolvido. Como a tuberculose é um problema de diferentes dimensões, especialmente para os países que compõem o bloco BRICS, é fundamental que esses países que sofrem o maior ônus contribuam para acelerar suas capacidades de pesquisa e inovação.

Além disso, os investimentos em ciência devem reduzir o ônus de doenças nas populações mais vulneráveis, como as pessoas que vivem em favelas, privadas de sua liberdade, coinfectadas com HIV/AIDS, indígenas e moradores de rua, que correm maior risco de desenvolver TB, com o objetivo de reduzir as desigualdades sociais.^{1,10}

Por fim, precisamos continuar lutando para que a TB esteja na agenda política e receba financiamento adequado, especialmente nos países mais onerados, como o Brasil, para que a meta de eliminação da TB seja alcançada.

CONTRIBUIÇÕES DO AUTORES

ELM, JEG, JRLS e REC participaram na concepção, planejamento, interpretação e escrita desta carta ao editor. Todos os autores aprovaram a versão final para publicação.

REFERÊNCIAS

- United Nations [homepage on the Internet]. New York: Deliberations of the 73rd session. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. Disponível em: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3.
- Treatment Action Group [homepage on the Internet]. 2020 Report on TB Research Funding Trends. Disponível em: <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2020/>.
- Munyaradzi Makoni. Global funding for tuberculosis research hits all-time high. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07708-z>.
- The Global Fund [homepage on the Internet]. Resource Mobilization. Disponível em: <https://www.theglobalfund.org/en/replenishment/>.
- Devex [homepage on the Internet]. Interactive: Who's funding the COVID-19 response and what are priorities? Disponível em: <https://www.devex.com/news/interactive-who-s-funding-the-covid-19-response-and-what-are-the-priorities-96833>.
- Pan American Health Organization [homepage on the Internet]. TB deaths rise for the first time in more than a decade due to the COVID-19 pandemic. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/14-10-2021-mortes-por-tuberculose-aumentam-pela-primeira-vez-em-mais-uma-decada-devido>.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: The true death toll of COVID-19: estimating global excess mortality. Disponível em: <https://www.who.int/data/stories/the-true-death-toll-of-covid-19-estimating-global-excess-mortality>.
- Marques F. O esforço de cada um. Pesquisa FAPESP [issue on the Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Feb 01]; 293: 38-41. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/o-esforco-de-cada-um/>.
- Chaisson RE, Frick M, Nahid P. The scientific response to TB - the other deadly global health emergency. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Mar 1;26(3):186-189. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0734>.
- Walter KS, Martinez L, Arakaki-Sanchez D, Sequera VG, Estigarribia Sanabria G, Cohen T et al. The escalating tuberculosis crisis in central and South American prisons. Lancet. 2021 Apr 24; 397(10284):1591-1596. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32578-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32578-2).



A importância de fazer a pergunta correta

Eduarda Seixas¹, Sónia Guerra², Marta Pinto^{3,4}, Raquel Duarte^{3,5,6,7}

AO EDITOR,

Em 2014, a Organização Mundial da Saúde adotou a estratégia Fim da TB (tuberculose), que “visa a prevenção, cuidados e controle da tuberculose após 2015”. As principais metas eram reduzir as mortes por tuberculose em 95%, reduzir os novos casos de tuberculose em 90% entre 2015 e 2035 e garantir que nenhuma família enfrente custos catastróficos devido à tuberculose até 2035.⁽¹⁾

A investigação de contatos é uma ferramenta essencial para encontrar casos adicionais de tuberculose na comunidade, prevenindo a progressão para doença ativa e auxiliando no início da quimioprofilaxia em crianças e pacientes imunossuprimidos. A busca ativa de casos tem melhor rendimento na detecção de casos de tuberculose do que a detecção passiva.⁽²⁻⁴⁾

Apesar de Portugal ter apresentado uma redução da taxa de notificação e incidência da tuberculose nos últimos 10 anos e alcançado, em 2015, a meta de diminuir a incidência da doença (20 casos por 100.000 habitantes por ano), continua a ser um dos países da UE com as maiores taxas de incidência de tuberculose (16,5 casos/100.000 habitantes).⁽⁵⁾

Os Centros de Diagnóstico Pneumológico são unidades de saúde de ambulatório diferenciadas e especializadas na abordagem da TB. Essas unidades são responsáveis por diagnosticar, tratar e rastrear populações de alto risco para a doença.

Normalmente, o rastreamento de contatos é fundamentado no rastreio direto, que se baseia na localização de contatos após a infecção que o caso índice pode ter infectado. Por outro lado, o rastreamento de contatos inverso identifica como o caso índice foi infectado. Essa estratégia retrocede no tempo e lembra onde e quando a exposição ao organismo infeccioso ocorreu. Tal abordagem amplia o número de indivíduos rastreáveis e promove o entendimento epidemiológico de ambientes de alto risco, uma vez que locais de transmissão com origem comum são mais propensos a serem identificados.⁽⁶⁾

No presente estudo, utilizamos ambas as estratégias de rastreamento de contatos para investigar e compreender as diferenças entre o número de contatos de risco identificados pelos pacientes.

Foram analisados todos os pacientes com tuberculose pulmonar atendidos no Centro de Diagnóstico Pneumológico de Gaia, Portugal, entre março de 2019 e março de 2021. Somente aqueles com tuberculose infecciosa

(comprometimento pulmonar) foram incluídos. Considerou-se como o período contagioso os 3 meses anteriores à apresentação sintomática, baciloscopia positiva ou radiografia com cavitação pulmonar. Em casos onde o diagnóstico foi estabelecido por cultura positiva, o tempo infeccioso foi considerado as 4 semanas anteriores à coleta da amostra.⁽⁷⁾

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta telefônica, e todos os pacientes consentiram remotamente em participar do estudo. A análise dos dados foi realizada por meio do software IBM SPSS Statistics 25.0. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens e as variáveis contínuas como médias e desvios-padrão. A diferença entre as duas questões quanto ao número de contatos e aos locais públicos visitados foi avaliada por meio do teste T, com um valor-p de 0,05 indicando significância estatística.

Um total de 76 pacientes foram elegíveis para o estudo; no entanto, dezenove foram excluídos (6 morreram, 12 estavam não contactáveis e um era menor de idade). Esse subgrupo apresentou características semelhantes aos pacientes incluídos: idade média de 50,9 anos (DP $\pm$ 26,7 anos), a maioria era do sexo masculino (73,7%) e a maioria tinha tuberculose pulmonar isolada (78,9%), seguida de tuberculose disseminada (21,1%). Dois pacientes eram HIV positivos (10,5%).

A amostra final incluiu 57 pacientes, com média de idade de 45,1 anos (DP $\pm$ 16,4 anos), sendo a maioria do sexo masculino (68,4% versus 31,6% do sexo feminino). Quanto à infecção por HIV, cinco foram positivos (8,8%). A maioria dos pacientes apresentava tuberculose pulmonar ($n = 47$, 82,5%), seguida da forma disseminada da doença ($n = 6$, 10,5%). Dois pacientes apresentavam tuberculose pleuropulmonar e dois tuberculose pulmonar, com disseminação linfática local. A maioria dos pacientes tinha tuberculose sensível a medicamentos (96,5%).

Ao utilizar o rastreamento de contatos direto, o número médio de contatos identificados por paciente foi de 5,4 (DP $\pm$ 6,7), com mínimo de 0 contatos e máximo de 40. Portanto, a maioria dos pacientes teve contato com 2 ($n = 10$) ou 4 ($n = 10$) indivíduos. A maioria (78,9%) não referiu ter estado em áreas públicas durante o período infeccioso; o número médio de locais públicos visitados pelos pacientes durante a fase contagiosa foi de 0,3 (DP $\pm$ 0,7).

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

2. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

3. Unidade de Investigação Clínica da ARS Norte, Porto, Portugal.

4. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

5. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

6. Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

7. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

Em contrapartida, ao utilizar o rastreamento de contatos inverso, os pacientes identificaram um risco médio de contato com 11 pessoas ($DP \pm 9,3$) e 1,5 espaços públicos ($DP \pm 1,0$), referente à presença deles em áreas públicas onde outras pessoas tinham risco de exposição.

Houve uma diferença estatística significativa (valor - $p < 0,001$) entre o número de pessoas contatadas e os locais públicos visitados, obtido através das duas perguntas distintas feitas na consulta telefônica.

Neste estudo, os pacientes identificaram mais contatos de risco quando a estratégia de rastreamento de contatos inverso foi usada. Esse tipo de investigação de contatos pode ser aplicado rotineiramente, possibilitando uma maior e mais rápida identificação de casos, evitando assim o surgimento de novos casos na comunidade.

Fazer as perguntas certas pode fazer a diferença para alcançar os objetivos da estratégia Fim da TB e, eventualmente, acabar com a epidemia global de tuberculose.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ES esteve envolvida em todos os aspectos do estudo e contribuiu na sua concepção, na coleta e análise dos dados e na interpretação dos resultados, além da redação do manuscrito. SG contribuiu na coleta de dados, no desenho do estudo e na redação do manuscrito. MP contribuiu na interpretação dos resultados e supervisionou a redação do manuscrito. RD foi a pesquisadora sênior do estudo e esteve envolvida em todos os seus aspectos: concepção, análise, interpretação dos resultados e supervisão da redação do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2015.19. The End TB Strategy.
2. Borgen K, Koster B, Meijer H, Kuyvenhoven V, van der Sande M, Cobelens F. Evaluation of a large-scale tuberculosis contact investigation in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2008; 32(2):419-425. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136607>.
3. Cavany SM, Sumner T, Vynnycky E, Flach C, White RG, Thomas HL et al. An evaluation of tuberculosis contact investigations against national standards. *Thorax*. 2017 Aug;72(8):736-745. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209677>.
4. Khaparde K, Jethani P, Dewan PK, Nair SA, Deshpande MR, Satyanarayana S et al. Evaluation of TB Case Finding through Systematic Contact Investigation, Chhattisgarh, India. *Tuberc Res Treat*. 2015;2015:670167. <https://doi.org/10.1155/2015/670167>.
5. DGS. Programa Nacional para a infeção VIH, SIDA e Tuberculose – 2017. Direção-Geral da Saúde (2017). Available from: www.dgs.pt.
6. Endo A, Leclerc QJ, Knight GM, Medley GF, Atkins KE, Funk S et al. Implication of backward contact tracing in the presence of overdispersed transmission in COVID-19 outbreaks. *Wellcome Open Res*. 2021;5:239. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16344.3>.
7. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010;36(4):925-949. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201609>.



Aplicação presencial e online do *Bronchiectasis Health Questionnaire*: são intercambiáveis?

Adriano Luppo¹, Samia Z. Rached², Rodrigo A. Athanazio²,
Rafael Stelmach², Simone Dal Corso¹

AO EDITOR,

Os questionários de qualidade de vida relacionados à saúde são medidas de desfecho relatadas pelo paciente que são amplamente utilizadas para avaliar o estado de saúde de pacientes com bronquiectasia. O *Bronchiectasis Health Questionnaire* (BHQ) foi desenvolvido para avaliar o estado de saúde usando sistemas de pontuação generalizadas e simples para facilitar o seu uso clínico.⁽¹⁾ Além de avaliar os sintomas dos pacientes com bronquiectasia, esse questionário simplificado facilita a comunicação entre os pacientes e a equipe multiprofissional, orientando condutas específicas e determinando a eficácia de diferentes intervenções.⁽¹⁾ A validação do BHQ foi realizada de forma presencial. No entanto, testar sua aplicação no formato online é mandatório, principalmente devido aos desafios relacionados à administração presencial, tais como a rotina movimentada dos pacientes, barreiras de transporte e a falta de apoio familiar. Além disso, a administração remota é preferível durante a pandemia de COVID-19, pois contribui para o distanciamento social e ajuda a prevenir a propagação do coronavírus.

O objetivo do presente estudo foi comparar as aplicações presencial e online do BHQ e avaliar qual o formato preferido pelos pacientes com bronquiectasia. Os comitês de ética em pesquisa com seres humanos das duas instituições onde o estudo foi realizado aprovaram o estudo (Universidade Nove de Julho, Protocolo nº 2.532.903 e Universidade de São Paulo, Protocolo nº 2.574.759).

Pacientes com bronquiectasia foram recrutados entre outubro de 2017 e dezembro de 2018 em um hospital universitário terciário de referência em São Paulo. Os critérios de inclusão foram (1) diagnóstico clínico e tomográfico de bronquiectasia, (2) idade ≥ 18 anos e (3) estabilidade clínica (ou seja, ausência de tosse, secreção pulmonar de grande volume ou consistência espessa, secreção pulmonar purulenta, dispneia aumentada, intolerância ao exercício, fadiga ou mal-estar nas quatro semanas anteriores ao estudo). Quanto aos critérios de exclusão, foram considerados: (1) tabagismo ou carga tabágica >10 anos-maço, (2) doença pulmonar associada (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial ou fibrose cística), (3) doenças cardiovasculares associadas ou (4) a incapacidade de responder questionários. O tamanho da amostra seguiu os padrões da COSMIN, que considera uma amostra mínima de 50 participantes ideal para estudos de confiabilidade.⁽²⁾

Após avaliar os critérios de elegibilidade, os participantes preencheram um BHQ⁽¹⁾ em papel e foram submetidos à escala de dispneia modificada do Medical Research

Council⁽³⁾ em formato de entrevista presencial durante uma consulta médica de rotina. Após 14 dias, os participantes preencheram o BHQ online por meio da plataforma Google Forms enviada via WhatsApp. A gravidade da bronquiectasia foi classificada de acordo com o Índice E-FACED e o Índice de Gravidade da Bronquiectasia.⁽⁴⁻⁵⁾

Os dados foram analisados com o software SPSS 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, EUA), e o teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade dos dados. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. O teste *t* pareado foi aplicado para comparar os escores do BHQ nas aplicações presencial e online, enquanto o teste *t* não pareado comparou as características basais entre os participantes incluídos e aqueles que foram excluídos, mas não participaram devido a questões tecnológicas. A confiabilidade da aplicação presencial e online foi analisada por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) modelo 2:1, adotando-se um intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os dados do CCI foram classificados como pobre ($< 0,4$), moderado ($0,4$ a $0,75$), substancial ($0,75$ a $0,90$) e excelente ($> 0,90$).⁽⁶⁾ O alfa de Cronbach foi utilizado para analisar a consistência interna, sendo considerados adequados valores entre $0,75$ e $0,95$. Efeitos teto ou chão estavam presentes quando $\geq 15\%$ dos participantes pontuaram o mínimo ou o máximo nos questionários.⁽⁶⁾ O erro padrão da medida (EPM) analisou o nível de concordância entre os formatos de administração presencial e online. A significância foi fixada em $p < 0,05$.

Treze dos 63 pacientes com bronquiectasia foram excluídos por dificuldade de acesso à plataforma Google Forms. Portanto, a amostra final foi composta por 50 indivíduos (22 mulheres). As características clínicas e funcionais dos participantes excluídos foram semelhantes às dos indivíduos incluídos (Tabela 1).

Os escores do BHQ obtidos nos formatos de aplicação presencial e online não mostraram diferenças significantes. A confiabilidade foi considerada substancial (CCI = $0,89$; IC95%: $0,82-0,94$) e a consistência interna foi adequada (alfa de Cronbach = $0,94$). O erro padrão da medida foi pequeno ($1,77$ points), e nenhum efeito teto ou piso foi observado em nenhuma das formas de aplicação.

Em relação à preferência dos participantes quanto ao modo de aplicação do questionário, 26% relataram não ter preferência, enquanto 74% afirmaram que o formato online era muito melhor.

Nossos resultados mostram que ambos os formatos do BHQ são válidos e equivalentes para avaliar a qualidade de vida e os sintomas de pacientes com bronquiectasia.

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP), Brasil.

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

Tabela 1. Características dos participantes incluídos e excluídos do estudo.

Características	Incluídos (n = 50 / 28 mulheres)	Excluídos (n = 13 / 9 mulheres)	Valor p
Idade, anos, média (DP)	47,0 (14,0)	51,0 (13,0)	0,18
IMC, kg/m ² , média (DP)	24,0 (4,0)	22,0 (5,0)	0,15
CVF, L, / média (DP)	2,4 (0,9)	2,3 (0,8)	0,68
CVF % pred., média (DP)	64,0 (17,0)	64,0 (18,0)	0,98
VEF ₁ , L, média (DP)	1,4 (0,6)	1,4 (0,6)	0,93
VEF ₁ , % pred., média (DP)	59,0 (14,0)	61,0 (12,0)	0,90
VEF ₁ /CVF, média (DP)	60,0 (14,0)	61,0 (12,0)	0,68
Dependente de O ₂ , n (%)	11 (10,9)	2 (15,3)	
Número de exacerbações/ano, média (DP)	1 (0,47)	1,2 (0,49)	0,20
mMRC, média (DP)	2 (1,0)	1,7 (0,92)	0,19
E-FACED, média (DP)	2,5 (1,8)	3,0 (1,4)	0,12
n por escore leve/moderado/grave	34/10/2*	6/7/0	
BSI, média (DP)	6,5 (4,0)	8,0 (4,0)	0,13
n por escore baixo/intermediário/grave	15/21/10*	2/4/7	

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; kg/m²: quilogramas por metro quadrado; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; L: litros; %: porcentagem; pred.: valor previsto; n: número de pacientes; mMRC: escala de dispneia modificada do Medical Research Council; E-FACED: exacerbações, volume expiratório forçado no primeiro segundo, idade, colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*; BSI: Índice de Gravidade da Bronquiectasia; BHQ: Questionário de Saúde da Bronquiectasia. *Quatro participantes não foram classificados de acordo com os escores BSI e E-FACED porque foram submetidos a lobectomia.

Esses achados estão de acordo com um estudo que comparou a aplicação presencial e online do COPD Assessment Test (CAT) e do Clinical COPD Questionnaire (CCQ) em pacientes com DPOC, mostrando consistência interna adequada e confiabilidade substancial.⁽⁷⁾ No presente estudo, o EPM foi usado para avaliar a concordância entre os dois formatos de administração do BHQ, e foi encontrada uma variação estreita para essa medida. Em outro estudo realizado com pacientes com DPOC, os autores observaram boa correlação, concordância e confiabilidade entre os formatos de administração presencial e online do CAT.⁽⁸⁾ No entanto, os escores do CAT foram significativamente maiores na aplicação presencial ($10,0 \pm 7,4$) do que no formato online ($8,6 \pm 7,8$). A justificativa para tal diferença é que o formato online foi preenchido sem supervisão nas residências dos participantes, enquanto o presencial foi respondido sob supervisão no ambulatório.⁽⁸⁾ Uma comparação realizada entre a administração presencial e online do *Asthma Quality of Life Questionnaire* e do *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* em pacientes com asma mostrou que o formato de administração online foi aceitável. Semelhante aos nossos achados, os participantes desses estudos preferiram o formato online ao presencial.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Não foram encontrados efeitos teto ou piso nos formatos de administração presencial ou online, indicando que a administração online do BHQ também pode avaliar diferentes respostas à reabilitação pulmonar ou intervenções farmacológicas. O formato online do BHQ permite avaliar os pacientes em suas residências,

sem a necessidade de deslocamento para consultórios médicos ou clínicas de reabilitação.

Este estudo teve algumas limitações. Os indivíduos foram recrutados em um único centro de referência para bronquiectasia em São Paulo. Entretanto, esse centro recebe pacientes de diferentes regiões de São Paulo e do Brasil. Por se tratar de um estudo secundário, a randomização não foi possível. No entanto, a randomização também não foi realizada em outros estudos com DPOC e asma, e os resultados de estudos anteriores foram semelhantes aos aqui encontrados.^(7,9)

Em conclusão, os formatos de administração presencial e online do BHQ são equivalentes e intercambiáveis. Ambas as versões podem ser utilizadas para avaliar a qualidade de vida de pacientes com bronquiectasia.

APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os procedimentos seguiram os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e nacional e adotaram a Declaração de Helsinki (1964) e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis. O consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos incluídos no estudo (Certificação nº 2.532.903 e 2.574.759).

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores afirmam que não há conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

- Luppo A, de Camargo CO, Birring SS, Lunardi AC, Rached SZ, Athanazio RA et al. A study of the psychometric properties of the

Brazilian-Portuguese version of Bronchiectasis Health Questionnaire. *Pulmonology*. 2020 Dec. 29:S2531-0437(20)30244-0. <http://doi.org/10.1016/j.pulm.2020.12.001>

- org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.012.
2. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res.* 2012;21(4):651–657. <http://doi.org/10.1007/s11136-011-9960-1>.
 3. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(12):1008–1018. <http://doi.org/10.1590/s1806-37132008001200005>.
 4. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:275–284. <http://doi.org/10.2147/COPD.S121943>.
 5. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576–585. <http://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC>.
 6. de Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. Reliability. In: de Vet HCW, Caroline B, Mokkink LB, Knol DL et al. (eds) *Measurement in medicine.* 1st Ed. New York: Cambridge University Press, 2011, pp.96–149.
 7. Kocks JWH, Blom CMG, Kasteleyn MJ, Oosterom W, Kollen BJ, Van der Molen T et al. Feasibility and applicability of the paper and electronic COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ) in primary care: a clinimetric study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):20. <http://doi.org/10.1038/s41533-017-0023-0>.
 8. Nishimura K, Kusunose M, Sanda R, Tsuji Y, Hasegawa Y, Oga T. Comparison between electronic and paper versions of patient-reported outcome measures in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: an observational study with a cross-over administration. *BMJ Open.* 2019;9(12):e032767. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032767>.
 9. Caro JJ Sr, Caro I, Caro J, Wouters F, Juniper EF. Does electronic implementation of questionnaires used in asthma alter responses compared to paper implementation? *Qual Life Res.* 2001; 10(8):683–91. <http://doi.org/10.1023/a:1013811109820>.
 10. Bushnell DM, Martin ML, Parasuraman B. Electronic versus paper questionnaires: a further comparison in persons with asthma. *J Asthma.* 2003; 40(7):751–62. <http://doi.org/10.1081/jas-120023501>.



Estenose da veia pulmonar após ablação por radiofrequência

Antônio Carlos Portugal Gomes¹, Augusto Kreling Medeiros¹, Edson Marchiori²

Um homem de 49 anos de idade foi submetido a ablação circunferencial por cateter de radiofrequência das veias pulmonares para tratamento de fibrilação atrial. O paciente apresentou evolução clínica favorável após o procedimento. Nove meses depois, foi submetido a uma radiografia de tórax (Figura 1A), que evidenciou opacidades pulmonares no lobo superior esquerdo. O paciente estava assintomático. Uma tomografia computadorizada de tórax mostrou opacidades pulmonares e espessamento de septos interlobulares no lobo superior esquerdo (Figura 1B), além de defeitos de afilamento e preenchimento da veia pulmonar do mesmo lobo (Figura 1C) e estenose do óstio da veia pulmonar inferior esquerda (Figura 1D). O diagnóstico de estenose de veia pulmonar (EVP) foi

confirmado. O paciente permanece sob acompanhamento para monitoramento da doença.

A ablação por cateter de radiofrequência tornou-se uma intervenção amplamente utilizada no tratamento da fibrilação atrial. A EVP é uma das complicações mais graves associadas a este procedimento. A maioria dos pacientes com EVP significativa é assintomática ou apresenta poucos sintomas. Os pacientes sintomáticos geralmente apresentam dispnéia, tosse, dor torácica e/ou hemoptise. O tratamento da EVP grave depende dos sintomas e varia de nenhum tratamento a dilatação por balão ou implante de stent. Quando tais intervenções falham, a lobectomia pode ser necessária.^(1,2)

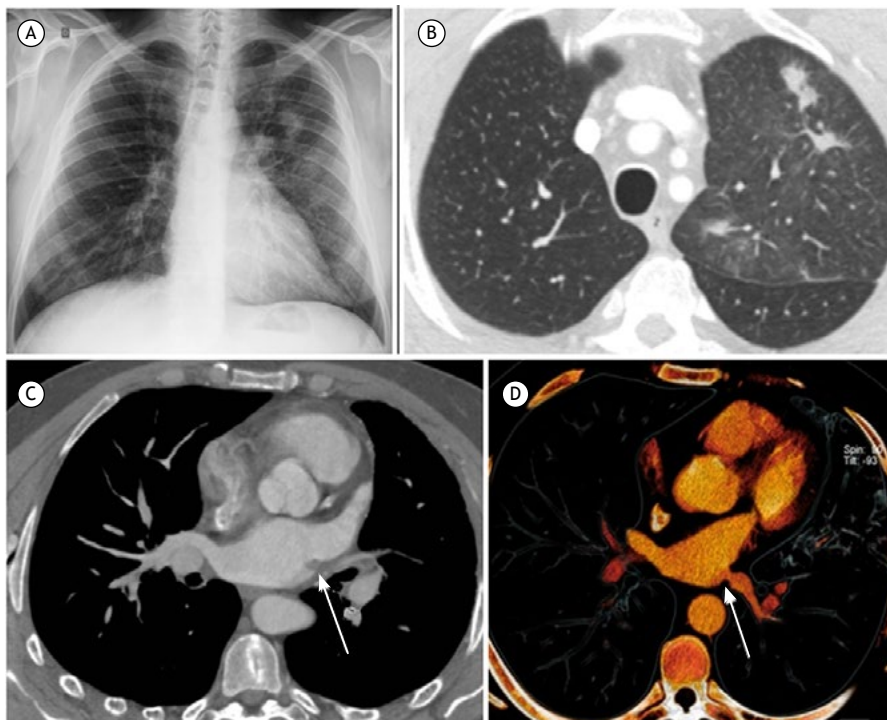


Figura 1. Radiografia de tórax (A) mostrando opacidades pulmonares no lobo superior esquerdo. Tomografia computadorizada de tórax axial (B) demonstrando consolidações, algumas das quais nodulares, opacidades em vidro fosco e espessamento de septos interlobulares no lobo superior esquerdo, compatíveis com congestão pulmonar. Imagens axiais adquiridas ao nível do átrio esquerdo mostrando defeitos de afilamento e preenchimento da veia pulmonar do lobo superior esquerdo (C) (seta) e estenose do óstio da veia pulmonar inferior esquerda (D) (seta).

REFERÊNCIAS

1. Edriss H, Denega T, Test V, Nugent K. Pulmonary vein stenosis complicating radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A literature review. *Respir Med* 2016;117:215-22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.014>.
2. Teunissen C, Velthuis BK, Hassink RJ, van der Heijden JF, Voncken EJ, Clappers N, et al. Incidence of Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:589-98. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.02.003>.

1. Medimagem/BP Medicina Diagnóstica, São Paulo (SP), Brasil.

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



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

Publicação: J Bras Pneumol.2022;48(2):e20210374

DOI: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210374>

Na página 1 da publicação original, a afiliação correta do autor Antonio Marcos Vargas da Silva é a número 8: Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) 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)

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br





HP Hipertensão
Pulmonar



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco é a base para a avaliação prognóstica e orientação terapêutica na **Hipertensão Pulmonar**

O aplicativo "Risco na HP" facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco na Hipertensão Pulmonar, de acordo com publicações científicas.

ESTRATÉGIAS

Registro Francês



Registro COMPERA



REVEAL 2.0



REVEAL Lite 2



Saiba mais sobre HP | Termo de uso

CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

O aplicativo **Risco na HP** facilita a utilização das estratégias para estratificação de risco do seu paciente, de acordo com as diretrizes do **Registro Francês^{1,2}**, **Registro COMPERA^{3,4}**, **REVEAL 2.0** e **REVEAL Lite 2**

O aplicativo Risco na HP está disponível para download gratuito nas principais lojas de aplicativo.

Google Play e o logo Google Play são marcas da Google LLC e App Store é uma marca da Apple Inc.

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 fluvoxamina 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 fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®]. **Reações Adversas:** as reações adversas mais comuns, obtidas dos estudos 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 fluvoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluvoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®].

Egurinel[®] é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



ZODIAC