



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 48, Número 4

julho | agosto
2022

DESTAQUE

**Consenso em
distúrbios respiratórios
do sono da SBPT**

**Uso de anticoagulantes
na COVID-19**

**Achados torácicos
incidentais na TC de
coronárias**



omnaris® ciclesonida

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

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



**Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos**

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

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

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® 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 Omnaaris®, 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 Omnaaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaaris® 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 Omnaaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como hipercorticismo e supressão adrenal, retardar de crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral dos ossos, catarata e glaucoma. Se tais alterações ocorrerem, a dose de Omnaaris® deve ser descontinuada devagar, consistente com os procedimentos aceitos para a descontinuação de terapia corticoide oral. Gravidez é 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 Omnaaris® for administrado a lactantes. Omnaaris® 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 hipotirendalismo 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 Omnaaris® 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 cetozonazol 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, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal. Não se verificaram interações de Omnaaris® 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. Omnaaris® 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 Omnaaris® são dor de cabeça, sangramento no nariz e infecções das vias aéreas superiores. Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Respiratórias – sangramento do nariz (8,4%), irritação da mucosa do nariz (4,3%); Sistema nervoso – dor de cabeça (1,6%). Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Gastrointestinais – boca seca (0,2%), dispepsia (0,2%); Infecções – candidíase (0,2%), rinite (0,2%); Respiratórias – ressecamento nasal (0,4%), dor na garganta (0,4%), secreção nasal (0,3%), irritação na garganta (0,2%); Outras – transtorno do paladar (0,2%), aumento do número de leucócitos (0,3%). Reações com frequência não conhecida (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Perfuração do septo nasal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Contra-indicações: Omnaaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaaris® 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 cetozonazol 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, cetozonazol deve ser administrado com cuidado com ciclesonida intranasal.



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 4, julho/agosto 2022

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITORA

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

EDITORES ASSOCIADOS

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiais

Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânica

Daniilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratória

Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratórias

Leonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Grande do Sul, Porto Alegre, RS | **Área:** Pneumopatia

Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** Imagem

Fabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOC

Fernanda 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 respiratória

Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** Tuberculose

Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** Imagem

Marcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonar

Márcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Asma

Otávio 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:** Sono

Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopia

Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/Exercício

Ubiratan 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

Álvaro 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 Sequeira Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

Carmen Sílvia 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 - Canadá

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

Fábio Bisceglji 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 - Canadá

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 Gosseink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

Rubin Tuder - 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

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



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: Jaquelina Sonoe Ota Arakaki - SP

Diretor de Ensino: Ricardo Amorim Corrêa - MG

Diretor de Comunicação: Fabrício de Martins Valois - MA

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

CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)

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

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Artur Gomes Neto

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

Departamento Endoscopia Respiratória: Luis Renato Alves

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento Imagem: Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres

Departamento Patologia Pulmonar: Alexandre Todorovic Fabro

Departamento Pneumopediatria: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão Asma Brônquica: Regina Maria de Carvalho Pinto

Comissão Câncer de Pulmão: Thiago Lins Fagundes de Sousa

Comissão Circulação Pulmonar: Veronica Moreira Amado

Comissão DPOC: Marli Maria Knorst

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

Comissão Doenças Intersticiais: Karin Mueller Storrer

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

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Suzana Erico Tanni Minamoto

Comissão Fibrose Cística: Marcelo Bicalho de Fuccio

Comissão Infecções Respiratórias : José Tadeu Colares Monteiro

Comissão Pleura: Lisete Ribeiro Teixeira

Comissão Tabagismo: Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa

Comissão Terapia Intensiva: Bruno do Valle Pinheiro

Comissão Tuberculose: Sidney Bombarda

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

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

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

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 4, julho/agosto 2022

EDITORIAL

Bronquiectasias de tração: tão benignas quanto pensamos?

Amina Bekki, Thais Beuperthuy, Miguel Ángel Martínez-García

PET/TC e doença pulmonar intersticial

Marcio Valente Yamada Sawamura, Ronaldo Adib Kairalla, Carlos Alberto Buchpigel

Práticas de fisioterapia hospitalar em tempos de COVID-19 – lições para avançar

Caio C A Morais, Shirley L Campos, Armêlê Dornelas de Andrade

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Espessamento difuso da parede traqueal, com calcificações

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Eventos intercorrentes em pesquisa clínica: a norma, não a exceção

L. Paloma Rojas-Saunero, Cecilia María Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISILOGIA RESPIRATÓRIA

Tratamento da falta de ar na DPOC em estágio terminal: uma abordagem baseada no *drive* respiratório neural

Neeraj M Shah, Nicholas Hart, Georgios Kaltsakas

ARTIGO ORIGINAL

CIRURGIA TORÁCICA E ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA

EBUS-TBNA versus mediastinoscopia no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão: análise de custo-minimização

João Pedro Steinhauer Motta, José Roberto Lapa e Silva, Amir Szklo, Ricardo E. Steffen

Estudo brasileiro randomizado: desfechos da lobectomia pulmonar robótica vs. videoassistida (estudo BRAVO)

Ricardo Mingarini Terra, Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araujo, Leticia Leone Lauricella, Jose Ribas Milanese de Campos, Juliana Rocha Mol Trindade, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

COVID-19

Prática fisioterapêutica para pacientes hospitalizados com COVID-19

Letícia Marcelino Sotelo Dias, Fernando Silva Guimaraes, Camila Ferreira Leite, Flavia Marini Paro, Raquel Annoni, Ana Carolina Otoni Oliveira, Marilita Falangola Accioly, Marcia Souza Volpe

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

PET/TC e mediadores inflamatórios na doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica

Andréa L Bastos, Gilda A Ferreira, Marcelo Mamede, Eliane V Mancuzo, Mauro M Teixeira, Flávia P S T Santos, Cid S Ferreira, Ricardo A Correa

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Variabilidade do tempo de início do sono e características do sono durante a semana e o fim de semana em pacientes com DPOC

Daniele Caroline Dala Pola, Raquel Pastrello Hirata, Lorena Paltanin Schneider, Mariana Pereira Bertoche, Karina Couto Furlanetto, Arthur Eumann Mesas, Fabio Pitta

FISILOGIA RESPIRATÓRIA

Valores normativos e equação de referência para o teste do degrau de seis minutos para avaliar a capacidade funcional de exercício: um estudo multicêntrico

Vanessa Salles Albuquerque, Simone Dal Corso, Daniel Pereira do Amaral, Túlio Medina Dutra de Oliveira, Gerson Fonseca Souza, Rachel Naara Silva de Souza, Ana Karolyn Menezes Nogueira, Pedro Dal Lago, Maria Luísa Rocha Dadalt, Isadora Faraco Correa, Graziella França Bernardelli Cipriano, Fabíola Maria Ferreira Silva, Raquel Rodrigues Britto, Anderson José, Carla Malaguti

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 4, julho/agosto 2022

ENSAIO PICTÓRICO

Achados torácicos incidentais na angiotomografia coronariana: ensaio pictórico e proposta de manejo

Erique Pinto, Diana Penha, Bruno Hochegger, Colin Monaghan, Edson Marchiori, Luís Taborda-Barata, Klaus Irion

ARTIGO ESPECIAL

Consenso em Distúrbios Respiratórios do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro, Luciana de Oliveira Palombini, Fabíola Paula Galhardo Rizzatti, Simone Chaves Fagondes, Flavio José Magalhães-da-Silveira, Marília Montenegro Cabral, Pedro Rodrigues Genta, Geraldo Lorenzi-Filho, Danielle Cristina Silva Clímaco, Luciano Ferreira Drager, Vitor Martins Codeço, Carlos Alberto de Assis Viegas, Marcelo Fouad Rabahi

META-ANÁLISE

Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista, Idevaldo Floriano, Antonio Silvinato, Hélio A Bacha, Alexandre N Barbosa, Suzana E Tanni, Wanderley M Bernardo

CARTAS AO EDITOR

Doenças pulmonares que causam alterações na densidade do parênquima pulmonar: isso é um problema no rastreamento de câncer de pulmão?

Diana Penha, Erique Pinto, Edson Marchiori, Luís Taborda-Barata, Klaus Irion

Diga-me onde você foi, eu posso dizer quem você infectou

Sônia Silva Guerra, Eduarda Seixas, Ana Isabel Ribeiro, Raquel Duarte

Interrupção proximal unilateral de artéria pulmonar

Marcos A. Mestas Nuñez, Ernestina M.J. Gentile

Varição da função pulmonar e aspectos clínicos em adultos com fibrose cística

Elias Aguiar da Silva, Camila Durante, Daniele Rossato, Paulo de Tarso Roth Dalcin, Bruna Ziegler

Tromboembolismo pulmonar: uma entidade subdiagnosticada e subnotificada no Brasil

Carlos Henrique Miranda

Avaliação da cirurgia torácica como abordagem de tratamento em pacientes com empiema tuberculoso crônico resistente à rifampicina

Xiaogang Zeng, Wuyang Yue, Sikuan Ye, Long Zhang, Song Yang

CORRESPONDÊNCIA

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

Anna Kempisty, Maria Korzeniewska-Kosela

RESPOSTA DO AUTOR

Resposta dos autores

Vitor Loureiro Dias, Karin Mueller Storrer

ERRATA

Sumário



Bronquiectasias de tração: tão benignas quanto pensamos?

Amina Bekki¹, Thais Beaupterthuy¹, Miguel Ángel Martínez-García^{1,2}

Recentemente, um grupo de especialistas mundiais definiu a bronquiectasia como sendo uma dilatação do lúmen das vias aéreas produzida principalmente pela destruição da parede brônquica, em decorrência da ação de várias substâncias proteolíticas provenientes de inflamação local — geralmente neutrofílica,⁽¹⁾ embora algumas vezes também eosinofílica,⁽²⁻⁴⁾ e mesmo com um componente sistêmico^(5,6) — e/ou produtos bacterianos secundários (geralmente como infecção crônica).⁽⁷⁻⁹⁾ Além disso, esse achado radiológico deve estar acompanhado de sintomas a ele relacionados, principalmente tosse produtiva (geralmente com um componente purulento), com ou sem exacerbações.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Portanto, a definição de bronquiectasia deve preencher critérios não só radiológicos, mas também clínicos.^(1,13) Consequentemente, as bronquiectasias de tração (BT) têm sido sistematicamente excluídas de estudos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos de bronquiectasias porque geralmente não estão associadas a um quadro clínico secundário de inflamação ou infecção das vias aéreas.⁽¹⁴⁾

É verdade que as BT geralmente ocorrem em virtude da dilatação da luz brônquica causada pela destruição do parênquima pulmonar circundante. As BT geralmente não são acompanhadas por espessamento das paredes brônquicas relacionado com inflamação brônquica excessiva, e a probabilidade de infecção crônica por microrganismos potencialmente patogênicos é baixa. As BT são comumente observadas no contexto de processos fibróticos avançados decorrentes de doenças intersticiais, após infecções extensas ou enfisema pulmonar e, em geral, após processos que envolvam a destruição do parênquima pulmonar.⁽¹⁵⁾

Nos últimos anos, a presença de BT tem gerado algumas perguntas particularmente interessantes a respeito de sua capacidade de influenciar o prognóstico da doença de base. As BT são realmente tão benignas quanto pensamos? A presença de BT poderia influenciar o prognóstico dos pacientes, independentemente do padrão intersticial usualmente associado? A progressão das BT deve ser monitorada? Embora o nome “bronquiectasia” ainda seja usado por motivos etimológicos (*bronkos* = brônquio e *ectasis* = dilatação), ainda não há resposta a essas perguntas, já que, como mencionado acima, as BT têm sido sistematicamente excluídas de todos os tipos de estudos de bronquiectasias.

Recentemente, porém, um estudo⁽¹⁶⁾ com 5.295 indivíduos com DPOC (média de idade = 59 anos) parece ter indicado que a presença de BT não é de maneira alguma trivial e que as BT podem ter impacto negativo em vários desfechos importantes da DPOC. No estudo em questão, Hata et al.⁽¹⁶⁾ identificaram um subgrupo de pacientes

(n = 582) com alterações intersticiais na TC. Aqueles com BT associadas (n = 105) apresentaram correlação linear ajustada entre maior gravidade radiológica das BT e pior qualidade de vida. Além disso, os pacientes com BT apresentaram risco ajustado de óbito 3,8 vezes maior (IC95%: 2,6-5,6; p < 0,001) do que aqueles sem BT.

Esses achados a respeito da relação entre BT e pior prognóstico da doença de base não são novos; já foram descritos em diversas doenças pulmonares intersticiais como fibrose pulmonar idiopática,⁽¹⁷⁾ pneumonite de hipersensibilidade⁽¹⁸⁾ e pneumonia eosinofílica crônica.⁽¹⁹⁾ É também importante observar que as BT progridem na maioria dos pacientes e, à medida que progridem, pioram o prognóstico e agravam a doença de base. A presença de BT poderia, portanto, servir de marcador da gravidade das doenças intersticiais de qualquer origem, o que sugere, como já se sabe, que é essencial o tratamento anti-inflamatório precoce e intensificado durante a fase inflamatória da doença de base, antes que esta evolua para lesão intersticial e, consequentemente, BT. De fato, alguns autores sugeriram o uso de um índice de BT^(16,20) cuja validade se distingue, entre outras coisas, pela excelente concordância interobservadores no que tange ao diagnóstico de BT por meio de TC de tórax (índice kappa de aproximadamente 0,75). O índice de BT classifica os pacientes em quatro grupos, de acordo com a presença e o tipo de BT no processo intersticial: tipo 1: sem BT; tipo 2: bronquiectasias; tipo 3: BT moderadas; tipo 4: BT graves. Essa classificação foi usada no estudo de Hata et al.⁽¹⁶⁾ e em outro estudo de base populacional realizado na Islândia.⁽²⁰⁾ Neste último estudo, a TC foi realizada na linha de base e 5 anos após a inclusão de 3.167 participantes, 327 dos quais apresentavam algum tipo de alteração intersticial. Os autores observaram não apenas que as BT progrediram na maioria dos indivíduos ao longo do tempo, mas também que essa progressão esteve associada a uma maior probabilidade de morte (razão de risco = 1,68; IC95%: 1,21-2,34; p < 0,001), ajustada para levar em conta a idade, o sexo, o IMC e o tabagismo após 11,5-14,0 anos de acompanhamento.

Todos esses achados abrem um tópico oportuno de grande relevância para sequelas no parênquima pulmonar de pacientes que tiveram pneumonia por SARS-CoV-2. Estudos de acompanhamento com dados de TC mostraram que grande parte desses pacientes sofre de dano intersticial crônico (especialmente após pneumonia grave), frequentemente acompanhado de BT.^(21,22) As BT piorarão ainda mais o prognóstico ou a gravidade clínica em pacientes com alterações intersticiais, em comparação com aqueles sem BT? Ainda não se sabe a resposta a essa pergunta, mas certamente deve ser

1. Departamento de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

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

objeto de pesquisa, pois um tratamento agressivo precoce na fase inflamatória provavelmente seria a melhor opção para prevenir sequelas intersticiais e o aparecimento subsequente de BT. Além disso, também não se sabe se, além de BT, bronquiectasias clinicamente ativas poderiam resultar em infecção crônica por microrganismos patogênicos em decorrência de um círculo vicioso de inflamação e infecção excessivas ao longo do tempo. Essa situação não pode ser descartada, pois é sabido que uma das etiologias mais comuns de bronquiectasias sintomáticas é a pós-infecciosa, incluindo infecções virais.

Em suma, a literatura parece não confirmar a suposta benignidade atribuída às BT como parte de um processo intersticial em diferentes doenças pulmonares de base (incluindo doenças intersticiais e não intersticiais). A presença de BT poderia, de fato, piorar o prognóstico

e a gravidade clínica da doença de base, isto é, piorar ainda mais o prognóstico da alteração intersticial em si. Resta esclarecer outra questão muito importante, que já vem gerando um campo de pesquisa de grande interesse: qual será o futuro impacto das bronquiectasias observadas nos padrões intersticiais em pacientes que se recuperaram de pneumonia por COVID-19? Ainda não há resposta a essa pergunta, mas os dados disponíveis até o momento indicam que esses pacientes necessitam de acompanhamento em longo prazo; se necessário, devem ser usados exames de imagem e até mesmo monitoramento clínico, incluindo dados microbiológicos, sempre que possível.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):298-306. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00277-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00277-0)
- Martinez-García MÁ. Bronchiectasis and Eosinophils. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(11):671-672. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.001>
- Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, et al. Characterization of Eosinophilic Bronchiectasis: A European Multicohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(8):894-902. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1889OC>
- Martinez-García MA, Posadas T, Sotgiu G, Blasi F, Sadler L, Aliberti S. Repetability of Circulating Eosinophil Measures and Inhaled Corticosteroids Effect in Bronchiectasis: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(10):681-683. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.06.003>
- Saleh AD, Chalmers JD, De Soyza A, Fardon TC, Koustas SO, Scott J, et al. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respir Med*. 2017;127:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.009>
- Posadas T, Oscullo G, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, et al. C-Reactive Protein Concentration in Steady-State Bronchiectasis: Prognostic Value of Future Severe Exacerbations. Data From the Spanish Registry of Bronchiectasis (RIBRON). *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):21-27. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.12.022>
- de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus Document on the Diagnosis and Treatment of Chronic Bronchial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(10):651-664. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.08.006>
- Figueiredo MR, Lomonaco I, Araújo AS, Lundgren F, Pereira EDB. Isolation of and risk factors for airway infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20210017. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210017>
- Monsó E. Look at the wood and not at the tree: The Microbiome in Chronic Obstructive Lung Disease and Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(1):5-6. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.04.014>
- Martinez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Maiz L, García-Clemente M, et al. RIBRON: The Spanish Online Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):28-35. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.11.010>
- Amati F, Simonetta E, Gramegna A, Tarsia P, Contarini M, Blasi F, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 20;28(154):190055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2019>
- Chen CL, Huang Y, Yuan JJ, Li HM, Han XR, Martinez-Garcia MA, et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(10):621-629. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.12.014>
- Nucci MCNM, Fernandes FLA, Salge JM, Stelmach R, Cukier A, Athanasio R. Characterization of the severity of dyspnea in patients with bronchiectasis: correlation with clinical, functional, and tomographic aspects. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20190162. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190162>
- Crichton ML, Aliberti S, Chalmers JD. A systematic review of pharmacotherapeutic clinical trial end-points for bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180108. <https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2018>
- Piciucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From "traction bronchiectasis" to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: A spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology?. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0245-x>
- Hata A, Hino T, Putman RK, Yanagawa M, Hida T, Menon AA. Traction Bronchiectasis/Bronchiolectasis on CT Scans in Relationship to Clinical Outcomes and Mortality: The COPDGene Study [published online ahead of print, 2022 May 31]. *Radiology*. 2022;212584. <https://doi.org/10.1148/radiol.212584>
- Desai SR, Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Traction bronchiectasis in cryptogenic fibrosing alveolitis: associated computed tomographic features and physiological significance. *Eur Radiol*. 2003;13(8):1801-1808. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1779-2>
- Jacob J, Bartholmai BJ, Egashira R, Brun AL, Rajagopalan S, Karwoski R, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: identification of key prognostic determinants using automated CT analysis. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0418-2>
- Takei R, Arita M, Kumagai S, Ito Y, Takaiwa T, Tokioka F, et al. Traction bronchiectasis on high-resolution computed tomography may predict fatal acute eosinophilic pneumonia. *Respir Investig*. 2019;57(1):67-72. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.09.005>
- Hino T, Hida T, Nishino M, Lu J, Putman RK, Gudmundsson EF, et al. Progression of traction bronchiectasis/bronchiolectasis in interstitial lung abnormalities is associated with increased all-cause mortality: Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100334. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100334>
- Martinez-García MA, Aksamit TR, Aliberti S. Bronchiectasis as a Long-Term Consequence of SARS-CoV-19 Pneumonia: Future Studies are Needed. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(12):739-740. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.021>
- Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol*. 2020;127:109009. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109009>



PET/TC e doença pulmonar intersticial

Marcio Valente Yamada Sawamura¹, Ronaldo Adib Kairalla²,
Carlos Alberto Buchpiget¹

A combinação de PET com TC possibilitou a aquisição de imagens anatômicas funcionais com alta resolução. A PET/TC requer a administração de um radiofármaco, sendo ¹⁸F-FDG o mais utilizado atualmente. A ¹⁸F-FDG é um análogo da glicose capaz de demonstrar atividade metabólica em órgãos e lesões na PET/TC. A principal aplicação clínica da ¹⁸F-FDG PET/TC é na área de oncologia, especialmente na detecção de tumores, no estadiamento e no diagnóstico de câncer residual ou recorrente, mas também pode ser usada para avaliar doenças cardiovasculares, distúrbios cerebrais e doenças sistêmicas, como doenças inflamatórias, vasculares e infecciosas.^(1,2)

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Bastos et al.⁽³⁾ investigaram a correlação de ¹⁸F-FDG PET/TC com TCAR e marcadores sorológicos inflamatórios em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) associada à esclerose sistêmica em um estudo transversal com 23 pacientes. Embora os autores não tenham conseguido demonstrar diferenças significativas na atividade metabólica entre áreas inflamatórias e fibróticas nos pulmões desses pacientes, eles lançaram uma luz sobre o uso da PET/TC na DPI. Em seu estudo, tanto as opacidades em vidro fosco (OVF) quanto as áreas em faveolamento na TCAR apresentaram atividade metabólica notável na ¹⁸F-FDG PET/CT.⁽³⁾ As OVF são um achado desafiador na TCAR, pois podem representar preenchimento parcial de espaços aéreos, espessamento intersticial (devido a fluidos, células e/ou fibrose), colapso parcial de alvéolos, aumento do volume sanguíneo capilar ou uma combinação desses.⁽⁴⁾ No contexto das DPI, um dos principais questionamentos em relação às imagens é se as OVF representam alterações inflamatórias (e potencialmente reversíveis) ou fibrose intersticial precoce; isso pode ser uma informação valiosa para o manejo

desses pacientes. Um resultado interessante no estudo de Bastos et al.⁽³⁾ foi a correlação entre OVF na TCAR e níveis séricos de CCL2, um mediador inflamatório conhecido por estimular a inflamação e a produção de colágeno, o que resulta em proliferação de fibroblastos e fibrose. Esse achado corrobora o fato de que as OVF podem indicar atividade fibrótica precoce nesses casos. As desvantagens dos dados obtidos por Bastos et al.⁽³⁾ são o fato de que todos os pacientes apresentavam DPI avançada e que a maioria (17 de 23) estava sendo tratada com prednisona, azatioprina ou metotrexato, o que poderia influenciar os níveis de citocinas e de captação de ¹⁸F-FDG na PET/TC.

Os resultados de Bastos et al.⁽³⁾ concordam com aqueles de outros autores que investigaram o uso da ¹⁸F-FDG PET/TC na fibrose pulmonar idiopática (FPI),⁽⁵⁾ na diferenciação entre FPI e uma DPI não FPI,⁽⁶⁾ e em outras DPI.⁽⁷⁾ Conforme sugerido nesses estudos,⁽⁵⁻⁷⁾ a ¹⁸F-FDG PET/TC não conseguiu diferenciar alterações inflamatórias e fibróticas no parênquima pulmonar, mas pode ter um papel no prognóstico e acompanhamento desses pacientes. Na sarcoidose, vários estudos demonstraram a utilidade da ¹⁸F-FDG PET/TC no estadiamento, na avaliação da atividade da doença e no monitoramento da resposta ao tratamento.⁽⁸⁾

Atualmente, biomarcadores específicos para PET/TC estão sendo cada vez mais desenvolvidos. Um deles, o ⁶⁸Ga-fibroblast activation protein inhibitor (FAPI, inibidor da proteína de ativação de fibroblastos) liga-se à proteína de ativação de fibroblastos alfa, que está presente em fibroblastos ativos, mas é insignificante ou ausente em fibroblastos em repouso.⁽⁹⁾ Embora o ⁶⁸Ga-FAPI ainda esteja em uma fase de pesquisa inicial, esse radiofármaco pode ser um agente promissor para a avaliação da progressão das DPI e da resposta ao tratamento na PET/TC.

REFERÊNCIAS

1. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2017;4(1):011013. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.4.1.011013>
2. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(4):232-235. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2008.05.006>
3. Bastos AL, Ferreira GA, Mamede M, Mancuzo EV, Teixeira MM, Santos FPST, et al. PET/CT and inflammatory mediators in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2022;48(4):e20210329.
4. Hochegger B, Marchiori E, Rodrigues R, Mançano A, Jasinowodolinski D, Chate RC, et al. Consensus statement on thoracic radiology terminology in Portuguese used in Brazil and in Portugal [published correction appears in *J Bras Pneumol*. 2022 Jan 10;47(6):e20200595errata]. *J Bras Pneumol*. 2021;47(5):e20200595. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200587>
5. Meissner HH, Soo Hoo GW, Khonsary SA, Mandelkern M, Brown CV, Santiago SM. Idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation with positron emission tomography. *Respiration*. 2006;73(2):197-202. <https://doi.org/10.1159/000088062>
6. Nusair S, Rubinstein R, Freedman NM, Amir G, Bogot NR, Izhar U, et al. Positron emission tomography in interstitial lung disease. *Respirology*. 2007;12(6):843-847. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01143.x>
7. Nabashi T, Kubo T, Nakamoto Y, Handa T, Koyasu S, Ishimori T, et al. ¹⁸F-FDG Uptake in Less Affected Lung Field Provides Prognostic Stratification in Patients with Interstitial Lung Disease. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1899-1904. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.174946>
8. Treglia G, Annunziata S, Sobic-Saranovic D, Bertagna F, Caldarella C, Giovanella L. The role of ¹⁸F-FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: an updated evidence-based review. *Acad Radiol*. 2014;21(5):675-684. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.01.008>
9. Bergmann C, Distler JHW, Treutlein C, Tascilar K, Müller AT, Atzinger A, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET-CT for molecular assessment of fibroblast activation and risk evaluation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a single-centre, pilot study. *Lancet Rheumat*. 2021;3(3):E185-E194. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30421-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30421-5)

1. Departamento de Radiologia e Oncologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



Práticas de fisioterapia hospitalar em tempos de COVID-19 — lições para avançar

Caio C A Morais^{1,2}, Shirley L Campos¹, Armêle Dornelas de Andrade¹

Fisioterapia cardiopulmonar e fisioterapia em terapia intensiva são especialidades hospitalares bem estabelecidas que têm dois objetivos principais: 1) prevenir e mitigar os efeitos adversos relacionados à permanência prolongada no leito; e 2) manter e melhorar a função respiratória. Como especialidade emergente, as recomendações de intervenções respiratórias e físicas para pacientes hospitalizados têm sido continuamente desenvolvidas acompanhando o crescimento das evidências científicas.^(1,2)

Recentemente, as ondas de infecção por COVID-19 e o aumento do número de pacientes hospitalizados com doença grave desafiaram os fisioterapeutas em todo o mundo. Como resultado, sociedades especializadas divulgaram recomendações para orientar os fisioterapeutas.^(3,4) No entanto, até o momento, desconhecemos como os fisioterapeutas têm prestado cuidados aos pacientes hospitalizados com COVID-19.

No presente número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Dias et al.⁽⁵⁾ descrevem pela primeira vez dados sobre o encaminhamento e a prática fisioterapêutica para pacientes com COVID-19 admitidos tanto na UTI quanto na enfermaria. O estudo traz muitos resultados provocativos e reflexões sobre a prática profissional pós-pandemia.

Durante cinco meses em 2021, os pesquisadores coletaram dados usando um questionário autoaplicável com 50 itens, obtendo 485 questionários preenchidos (taxa de preenchimento de 76%). Os respondentes representavam todas as regiões do Brasil, principalmente do Sudeste (61%) e do Nordeste (21%). A maioria dos entrevistados (80%) possuía algum tipo de especialização em fisioterapia hospitalar. No entanto, apenas 13% eram especialistas certificados pelo Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Os autores verificaram que o principal motivo de indicação de fisioterapia na UTI e na enfermaria foi a melhora da oxigenação (> 80%), enquanto evitar o descondicionamento físico foi o motivo menos comum (< 65%) para pacientes tanto em ventilação mecânica quanto em respiração espontânea. A indicação de mobilização para pacientes com COVID-19 foi notavelmente menor quando comparada a um estudo prospectivo anterior,⁽⁶⁾ que mostrou que aproximadamente 90% dos pacientes graves atendidos em UTI brasileiras receberam terapia de mobilização. A gravidade dos sintomas respiratórios em pacientes com COVID-19 pode explicar parcialmente o menor número de indicações de mobilização para priorizar a assistência respiratória.

Outra possível barreira à mobilização observada no estudo de Dias et al.⁽⁵⁾ foi o número limitado de profissionais,

pois os fisioterapeutas atenderam uma mediana de 10 pacientes por plantão de seis horas. Embora esse número siga o número mínimo recomendado pela legislação nacional brasileira vigente,⁽⁷⁾ acreditamos que a realização completa do tratamento respiratório e de mobilização com essa relação profissional-paciente seja difícil.

Como afirmam Dias et al.,⁽⁵⁾ cuidar de 10 pacientes em um turno de 6 horas significa que o fisioterapeuta tinha aproximadamente apenas 30 minutos por paciente. Portanto, o tempo limitado de atendimento pode afetar potencialmente o plano terapêutico do paciente. A prioridade dos tratamentos associados à manutenção da vida (por exemplo, suporte respiratório) é insuficiente para melhorar a sobrevida e a funcionalidade, que englobam mobilização passiva, treinamento de força de membros superiores e inferiores, transferência do paciente para cadeira, deambulação e atividades funcionais.

De fato, uma pesquisa com membros da *Acute Care Section* da *American Physical Therapy Association* relatou que a falta de pessoal e de treinamento foram a principal barreira para fornecer reabilitação em UTI.⁽⁸⁾ Além disso, há evidências que demonstram que o número de pacientes por fisioterapeuta é um preditor independente de exercício fora do leito⁽⁹⁾ e que uma maior disponibilidade de fisioterapeutas (12 h/dia vs. 24 h/dia) pode reduzir o tempo de permanência e custos em UTI.⁽⁹⁾

Outro resultado marcante no estudo de Dias et al.⁽⁵⁾ foi que a escolha das intervenções respiratórias variou muito quando comparadas às terapias de mobilização. Mesmo com avanços importantes na assistência respiratória, a taxa de adesão ao tratamento respiratório considerado eficaz foi baixa. Por exemplo, apenas 25% dos fisioterapeutas relataram usar o “*flow bias* expiratório”, uma intervenção bem estudada para remoção de secreção em pacientes em ventilação mecânica.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Esse fato pode indicar que ter uma especialização não impediu a subutilização de técnicas eficazes.

Este estudo instigante⁽⁵⁾ revelou que os fisioterapeutas na linha de frente no atendimento de pacientes com COVID-19 provavelmente permanecerão no atendimento de pacientes graves em UTI e enfermarias no Brasil. Urge a necessidade de padronizar o tratamento fisioterapêutico respiratório e rever as condições de trabalho. Além disso, os fisioterapeutas devem receber mais estímulos para se tornarem especialistas certificados. Finalmente, associações profissionais, gestores de saúde, universidades e instituições de pesquisa devem discutir esses resultados e dar os próximos passos para selecionar as evidências para melhorar o tratamento e os resultados dos pacientes.

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.

2. Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia (LIM 09), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

REFERÊNCIAS

- Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1188-1199. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1026-7>
- França EÉ, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Physical therapy in critically ill adult patients: recommendations from the Brazilian Association of Intensive Care Medicine Department of Physical Therapy. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):6-22. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000100003>
- Felten-Barentsz KM, van Oorsouw R, Klooster E, Koenders N, Driehuis F, Hulzebos EHJ, et al. Recommendations for Hospital-Based Physical Therapists Managing Patients With COVID-19. *Phys Ther.* 2020;100(9):1444-1457. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa114>
- Musumeci MM, Martinez BP, Nogueira IC, Alcanfor T. Physiotherapy techniques used in the intensive care unit for the assessment and treatment of respiratory problems in patients with COVID-19. *Assobrafir Ciencia.* 2020;11(1):73-86. <https://doi.org/10.47066/2177-9333.AC20.covid19.007>
- Dias LMS, Guimaraes FS, Leite CF, Paro FM, Annoni R, Oliveira ACO, et al. Physiotherapy practice for hospitalized patients with COVID-19. *J Bras Pneumol.* 2022;48(4):e20220121.
- Timenetsky KT, Neto AS, Assunção MSC, Taniguchi L, Eid RAC, Corrêa TD, et al. Mobilization practices in the ICU: A nationwide 1-day point-prevalence study in Brazil. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230971>
- Brazil. Ministry of Health. National Health Surveillance Agency. Resolution-RDC No. 7, of February 24, 2010. *Diário Oficial da União* No. 37 of February 25, 2010.
- Malone D, Ridgeway K, Nordon-Craft A, Moss P, Schenkman M, Moss M. Physical Therapist Practice in the Intensive Care Unit: Results of a National Survey. *Phys Ther.* 2015;95(10):1335-1344. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140417>
- Rotta BP, Silva JMD, Fu C, Goulardins JB, Pires-Neto RC, Tanaka C. Relationship between availability of physiotherapy services and ICU costs. *J Bras Pneumol.* 2018;44(3):184-189. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000196>
- Volpe MS, Adams AB, Amato MB, Marini JJ. Ventilation patterns influence airway secretion movement. *Respir Care.* 2008;53(10):1287-1294.
- Li Bassi G, Saucedo L, Marti JD, Rigol M, Esperatti M, Luque N, et al. Effects of duty cycle and positive end-expiratory pressure on mucus clearance during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40(3):895-902. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236efb5>
- Volpe MS, Guimarães FS, Morais CC. Airway Clearance Techniques for Mechanically Ventilated Patients: Insights for Optimization. *Respir Care.* 2020;65(8):1174-1188. <https://doi.org/10.4187/respcare.07904>



Espessamento difuso da parede traqueal, com calcificações

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Paciente masculino, 58 anos, com queixas de dispneia aos esforços acompanhada de tosse irritativa. Teve um diagnóstico de asma brônquica há 14 anos, negava qualquer sintoma na infância, e estava em uso de broncodilatador e corticoide inalatório, com pouca melhora. A tomografia computadorizada (TC) do tórax evidenciou espessamento difuso da parede da traqueia com pequenos focos de calcificação parietal (Figura 1).

O espessamento difuso da parede traqueal pode ser determinado por várias doenças (amiloidose; policondrite recidivante; traqueopatia osteocondroplástica (TOC); infecções, tais como tuberculose, paracoccidioidomicose e rinoscleroma; granulomatose com poliangeíte; sarcoidose e linfomas, dentre outras). Algumas características de imagem podem servir para estreitar o diagnóstico diferencial, como a presença de calcificações na parede da traqueia, e definir se o acometimento é de toda a circunferência da traqueia, ou se a lesão preserva a parede membranosa posterior, acometendo apenas a porção cartilaginosa. No caso apresentado aqui, o exame tomográfico mostra que o espessamento parietal afeta toda a circunferência traqueal, com pequenos focos de calcificação.

Calcificações nas paredes traqueais podem ser observadas em condições normais, relacionadas à senilidade. Contudo, calcificações associadas ao espessamento parietal podem ser vistas na amiloidose, TOC e policondrite recidivante. A TOC é uma doença de etiologia desconhecida que se caracteriza pela formação de

pequenas nodulações submucosas, em geral calcificadas, fazendo protrusão para a luz traqueal. É uma doença restrita à árvore traqueobrônquica e pode ser assintomática ou cursar com tosse, dispneia, sibilos ou, eventualmente, hemoptise. A policondrite recidivante é caracterizada por episódios recorrentes de inflamação nos tecidos cartilagosos, incluindo a cartilagem das orelhas, do nariz, das articulações periféricas e a cartilagem da árvore traqueobrônquica. Na amiloidose, o comprometimento da parede traqueal é circunferencial, envolvendo também a parede membranosa posterior, conforme observado no paciente analisado.^(1,2)

A amiloidose é caracterizada pela deposição, local ou sistêmica, de material amiloide anormal em tecidos extracelulares, podendo envolver múltiplos órgãos, como o coração, os rins e o trato gastrointestinal, entre outros. A amiloidose respiratória primária apresenta três formas características: a nodular, a parenquimatosa difusa e a traqueobrônquica, esta última sendo a forma mais comum. O comprometimento traqueobrônquico pela amiloidose pode determinar espessamento parietal, estreitamento luminal e consequente obstrução de vias aéreas, além de consolidações, atelectasias, aprisionamento aéreo e bronquiectasias. Os pacientes geralmente são assintomáticos, mas podem apresentar hemoptise, estridor, tosse, rouquidão, dispneia ou sibilos e pneumonia recorrente.^(1,2) Com esses achados tomográficos, o diagnóstico de amiloidose foi suspeitado, sendo confirmado por estudo anatomopatológico.



Figura 1. TCs em corte axial (em A) e reconstrução sagital (em B) mostrando espessamento concêntrico da parede da traqueia (setas), com pequenos focos de calcificação (cabeças de setas). Note que a parede posterior (membranosa) também está espessada.

REFERÊNCIAS

1. Torres PPTES, Rabahi M, Pinto SA, Curado KCMA, Rabahi MF. Primary tracheobronchial amyloidosis. *Radiol Bras.* 2017;50(4):267-8. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0177>.
2. de Almeida RR, Zanetti G, Pereira E Silva JL, Neto CA, Gomes AC, Meirelles GS, et al. Respiratory Tract Amyloidosis. *State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement.* *Lung.* 2015;193(6):875-883. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9791-x>.

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.



Eventos intercorrentes em pesquisa clínica: a norma, não a exceção

L. Paloma Rojas-Saunero^{1,2} , Cecilia María Patino^{1,3} ,
Juliana Carvalho Ferreira^{1,4} 

CENÁRIO PRÁTICO

Uma equipe de pneumologia e terapia intensiva delineou um ensaio clínico controlado randomizado (ECR) para avaliar a eficácia e segurança de um novo medicamento vs. o padrão de tratamento na redução do número de hospitalizações devido a exacerbações por DPOC em pacientes adultos por um ano. Ambas as intervenções (novo medicamento e tratamento padrão) exigiam o uso diário de dispositivo inalatório durante todo o período de acompanhamento; portanto, a adesão diária foi monitorada. É importante ressaltar que os pesquisadores anteciparam um problema não evitável relacionado a estudos longitudinais: os participantes poderiam morrer devido a comorbidades comuns, o que constitui um evento intercorrente.

EVENTOS INTERCORRENTES

Em ECR, eventos intercorrentes são definidos como eventos que ocorrem após o início do tratamento e afetam a capacidade de medir a intervenção de interesse ou impedem a ocorrência de um desfecho ao longo do seguimento (Figura 1). Os eventos adversos que levam ao cruzamento do braço de estudo ou à descontinuação do tratamento atribuído são considerados eventos intercorrentes porque impedem a continuação

da intervenção atribuída. Como esses eventos afetam a interpretação dos resultados do estudo, devemos considerá-los ao definir a pergunta do estudo, seu delineamento e análise.

EVENTOS CONCORRENTES – QUANDO O DESFECHO NÃO PODE OCORRER

Eventos concorrentes são um tipo particular de eventos intercorrentes; eles impedem que o desfecho do estudo ocorra.⁽¹⁾ Em nosso exemplo, os participantes que morreram por outros motivos e antes de uma hospitalização devido a uma exacerbação da DPOC não podem mais ter o desfecho do estudo. Consequentemente, a morte determina que o risco de hospitalização relacionada à exacerbação da DPOC para esses participantes seja zero. Portanto, ao calcular a medida de efeito, como a diferença de risco ou a razão de risco entre os dois braços de estudo, devemos ter cuidado na interpretação dos resultados, pois parte do efeito da nova intervenção quando comparada com a existente pode ser explicada por como e/ou se a intervenção afetou o evento concorrente.

EVENTOS CENSURADOS – QUANDO O DESFECHO NÃO PODE SER MEDIDO

Eventos concorrentes também podem ser definidos como um evento censurado em algumas configurações.

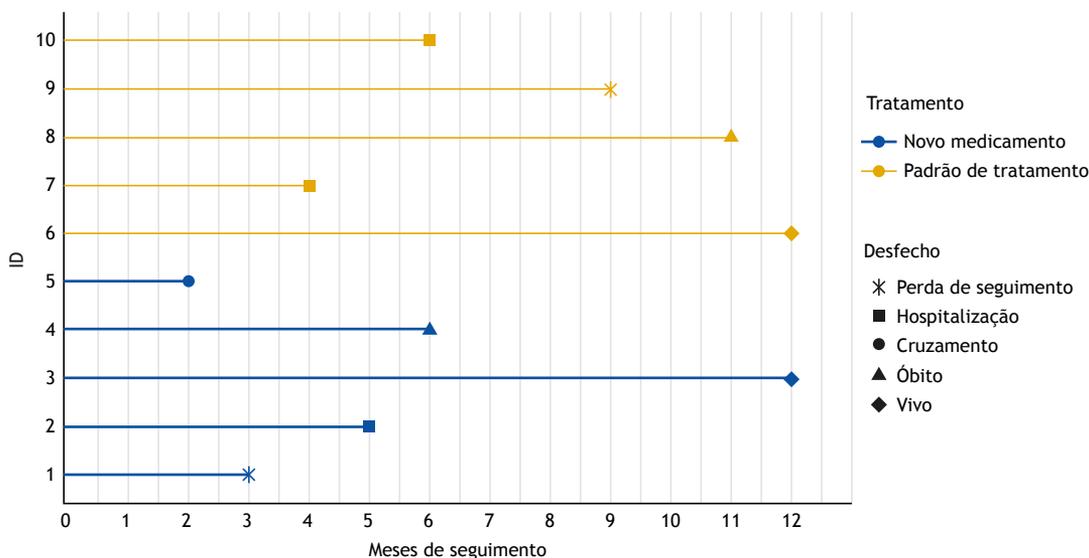


Figura 1. Ilustração de diferentes eventos intercorrentes que podem ocorrer ao longo do seguimento em um ensaio controlado (ou estudo observacional). Cada identificador (ID) representa o caminho seguido por um participante diferente.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research–MECOR–program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Department of Epidemiology, University of California Los Angeles, Los Angeles (CA) USA.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Os eventos censurados são aqueles que podem impedir os investigadores de medir o desfecho, ao invés de impedir que ele aconteça. Por exemplo, quando os participantes se mudam para outra área geográfica e o acompanhamento é interrompido, os investigadores não podem determinar se esses participantes foram hospitalizados, morreram por outros motivos ou permaneceram livres do desfecho. A censura baseia-se na suposição de que os participantes que foram perdidos no seguimento (censurados) compartilham características demográficas e clínicas medidas e não medidas semelhantes a aqueles que permaneceram no estudo. Essa suposição é chamada de "suposição de censura independente" e requer ampla experiência no tópico de interesse para ser evocada.⁽¹⁾

Em nosso exemplo, definir a morte por outras causas como um evento censurado requeriria que conceituemos esse evento como evitável pelo desenho do estudo (assim como a perda de seguimento) e assumíssemos que aqueles que morreram são demograficamente e clinicamente comparáveis àqueles que permaneceram no estudo. Da mesma forma, receber um transplante de pulmão pode ser considerado um evento concorrente, pois os pacientes transplantados de pulmão não têm mais DPOC e, portanto, não podem ser hospitalizados por exacerbações da DPOC. No entanto, tratar o

transplante de pulmão como um evento censurado pode ser razoável em alguns cenários.⁽²⁾

A consideração cuidadosa do impacto de eventos intercorrentes nos resultados do estudo é necessária ao serem delineadas abordagens analíticas para fornecer resultados precisos e confiáveis que podem informar o atendimento a pacientes e políticas de saúde.

PONTOS-CHAVE

- Identifique todos os potenciais eventos intercorrentes que podem ocorrer durante o acompanhamento ao delinear ECR ou estudos observacionais longitudinais
- Definir claramente os eventos intercorrentes ajuda a
 - refinar as perguntas do estudo
 - identificar dados que precisam ser coletados longitudinalmente para contabilizar eventos intercorrentes
 - facilitar a interpretação e as implicações dos resultados
- Informe a frequência (em números absolutos e relativos) de eventos intercorrentes por variável
- Consulte um especialista ao realizar estudos longitudinais com eventos concorrentes

REFERÊNCIAS

1. Geskus RB. Data Analysis with Competing Risks and Intermediate States. 1st ed. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2016.
2. van Geloven N, le Cessie S, Dekker FW, Putter H. Transplant as a competing risk in the analysis of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_2):ii53-ii59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx012>



Tratamento da falta de ar na DPOC em estágio terminal: uma abordagem baseada no *drive* respiratório neural

Neeraj M Shah^{1,2}, Nicholas Hart^{1,2}, Georgios Kaltsakas^{1,2}

CONTEXTO

As opções de tratamento para pacientes com DPOC com falta de ar persistente podem ser intervenções não farmacológicas, farmacológicas e/ou mecânicas. Discutimos o caso de um paciente com DPOC grave encaminhado para transplante pulmonar; no entanto, ele acabou sendo tratado com ventilação não invasiva (VNI) diurna.

HISTÓRICO DO CASO

Um homem de 47 anos de idade com enfisema bolhoso grave (VEF₁: 0,48 L; 11% do previsto; CVF: 1,71 L; 32% do previsto) foi encaminhado pela equipe respiratória para consideração acerca de transplante pulmonar. Apresentava carga tabágica de 30 anos-maço, incluindo uso pesado de maconha no passado. Havia tido quatro exacerbações com necessidade de hospitalização nos últimos doze meses. Testou negativo para alfa-1 antitripsina. Também tinha osteoporose e dor crônica no quadril. Havia sofrido fraturas patológicas de costela secundárias à tosse. No momento do encaminhamento, estava em uso de β 2-agonista de longa duração + corticosteroide inalatórios, antagonista muscarínico de longa duração inalatório, amitriptilina, morfina regular e morfina aguda para a falta de ar. Fazia uso de VNI noturna. A gasometria arterial basal revelou pH = 7,38; PaO₂ = 9 kPa; PaCO₂ = 7,1 kPa; e HCO₃⁻ = 31 mmol/L. Apresentava mobilidade gravemente limitada e agora vive em uma casa de repouso. A equipe de transplante julgou que, considerando seu estado nutricional precário, seu descondiçãoamento e sua falta de suporte social, era improvável que ele tivesse um desfecho positivo após o transplante de pulmão. Ele foi encaminhado pela equipe de transplante ao centro regional de ventilação para consideração acerca da terapia com cânula nasal de alto fluxo (CNAF) para o tratamento da falta de ar. Foi submetido à avaliação clínica de fisiologia respiratória.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

O paciente foi atendido em nosso centro de ventilação para consideração acerca da terapia com CNAF. Foi submetido a uma avaliação completa de fisiologia respiratória, incluindo a medição da espirometria, da força muscular respiratória e do eletromiograma paraesternal, biomarcador substituto do *drive* respiratório neural.⁽¹⁾ O índice de *drive* respiratório neural (IDRN) é calculado pelo *drive* respiratório neural vezes a frequência respiratória.

Neste paciente, o IDRN estava elevado no momento basal—valor normal: 74 [46-144] (ciclos/min) em %.⁽²⁾ O paciente foi avaliado durante a respiração tranquila, e, em seguida, foi iniciada a terapia com CNAF a 20 L/min. O fluxo foi aumentado até 60 L/min em incrementos de 10 L/min. O paciente foi então avaliado em VNI. O eletromiograma paraesternal do paciente foi registrado ao longo dessa titulação, e solicitou-se ao paciente que classificasse sua dispneia utilizando a Escala de Borg modificada. Foi realizada análise respiração a respiração do eletromiograma paraesternal. A ANOVA, seguida do teste *post hoc* de Tukey, demonstrou que o IDRN diminuiu significativamente a cada fluxo da CNAF, exceto a 20 L/min. O IDRN estava significativamente reduzido em VNI em comparação com qualquer fluxo da CNAF (Figura 1). Curiosamente, a pontuação na escala modificada de Borg foi 1 no momento basal e a cada fluxo da CNAF, mas 0 com o uso da VNI.

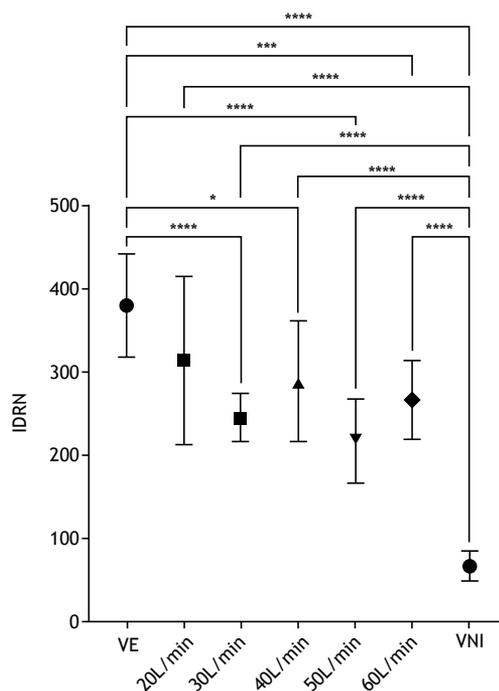


Figura 1. Índice de *drive* respiratório neural (IDRN) exibido durante a ventilação espontânea (VE), a cada aumento de fluxo da cânula nasal de alto fluxo (de 20 L/min até 60 L/min) e durante a ventilação não invasiva (VNI). Para cada cenário, são exibidos os dados respiração a respiração a respiração referentes a um minuto de eletromiograma paraesternal estável, em forma de média ± dp. *p < 0,05; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

1. Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.
2. Centre for Human and Applied Physiological Sciences—CHAPS—King's College London, London, United Kingdom.

DISCUSSÃO

Em pacientes com DPOC em estágio terminal, nos quais o transplante pulmonar não é uma opção viável, a prioridade clínica é tratar a falta de ar e prevenir hospitalizações. Os pacientes muitas vezes permanecem com falta de ar apesar do uso de opiáceos. A CNAF, intervenção cada vez mais disponível, tem sido recomendada para o tratamento da falta de ar, mas as evidências que apoiam seu uso em pacientes com DPOC hipercápnica em estágio terminal são limitadas.⁽³⁾ O aumento do *drive* respiratório neural foi associado a um aumento da percepção de falta de ar,⁽⁴⁾ e, portanto, intervenções que diminuem o *drive* respiratório neural podem ser úteis no tratamento da falta de ar. O eletromiograma paraesternal é um biomarcador não invasivo e útil do *drive* respiratório neural.⁽¹⁾ Apesar do aumento dos fluxos da CNAF, o IDRN não se alterou. Em VNI diurna, o IDRN do paciente diminuiu consideravelmente, e isso se associou a uma diminuição da falta de ar subjetiva. Embora a CNAF tenha muitas aplicações potenciais tanto na insuficiência respiratória hipóxica e quanto na hipercápnica, neste caso, ela não conseguiu melhorar o IDRN, sugerindo que ela não tem impacto na descarga dos músculos respiratórios. Por outro lado, foi demonstrado que a VNI descarrega os músculos respiratórios, reduzindo

assim o trabalho respiratório.⁽⁵⁾ Essa é a provável explicação para a melhora da respiração após o início da VNI neste paciente.

MENSAGEM CLÍNICA

A avaliação do *drive* respiratório neural pode ser uma ferramenta útil na prática clínica. Intervenções não farmacológicas em conjunto com terapia farmacológica padrão podem diminuir o *drive* respiratório neural e melhorar os sintomas em pacientes com doença respiratória crônica em estágio terminal. Os clínicos devem considerar o uso de VNI diurna e CNAF em pacientes com falta de ar refratária, tirando partido de seu impacto positivo no *drive* respiratório neural em repouso.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Cada autor contribuiu igualmente para a concepção e desenho do estudo, a coleta, análise e síntese dos dados e a redação do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Murphy PB, Kumar A, Reilly C, Jolley C, Walterspacher S, Fedele F, et al. Neural respiratory drive as a physiological biomarker to monitor change during acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66(7):602-608. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.151332>
2. MacBean V, Hughes C, Nicol G, Reilly CC, Rafferty GF. Measurement of neural respiratory drive via parasternal intercostal electromyography in healthy adult subjects. *Physiol Meas*. 2016;37(11):2050-2063. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/11/2050>
3. D'Cruz RF, Hart N, Kaltsakas G. High-flow therapy: physiological effects and clinical applications. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(4):200224. <https://doi.org/10.1183/20734735.0224-2020>
4. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Rafferty GF, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive and breathlessness in COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(2):355-364. <https://doi.org/10.1183/09031936.00063014>
5. Khilnani GC, Banga A. Noninvasive ventilation in patients with chronic obstructive airway disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):351-357. <https://doi.org/10.2147/copd.s946>



EBUS-TBNA versus mediastinoscopia no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão: análise de custo-minimização

João Pedro Steinhauser Motta¹, José Roberto Lapa e Silva¹, Amir Szklo¹, Ricardo E. Steffen²

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 25 março 2022.

Aprovado: 21 junho 2022.

Trabalho realizado no Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as diferenças de custo entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). **Métodos:** Estudo de avaliação econômica com análise de custo-minimização. Utilizamos um software de análise de decisão para a construção de um modelo de árvore de decisão para comparar os custos à jusante da mediastinoscopia, de EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados negativos e de EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos no estadiamento mediastinal do CPNPC. O estudo foi realizado sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. Foram considerados apenas os custos médicos diretos. Os resultados são apresentados em moeda brasileira (reais; R\$) e em dólares internacionais (I\$). **Resultados:** Na análise de caso base, a avaliação inicial com EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados negativos foi a estratégia menos dispendiosa (R\$ 1.254/I\$ 2.961) em comparação com a mediastinoscopia (R\$ 3.255/I\$ 7.688) e EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos (R\$ 3.688/I\$ 8.711). As análises de sensibilidade também mostraram que EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados negativos foi a estratégia menos dispendiosa. A mediastinoscopia se tornaria a estratégia menos dispendiosa se os custos com insumos hospitalares para a realização de EBUS-TBNA aumentassem mais de 300%. EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos, em comparação com a mediastinoscopia, será menos dispendiosa se a prevalência de metástase linfonodal mediastinal for $\geq 38\%$. **Conclusões:** Este estudo demonstrou que EBUS-TBNA é a estratégia menos dispendiosa para o estadiamento mediastinal invasivo do CPNPC no sistema público de saúde brasileiro.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Estadiamento de neoplasias; Custos e análise de custo; Broncoscopia; Mediastinoscopia.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde, sendo a segunda causa mais frequente de câncer na população mundial e a principal causa de mortalidade por câncer, e é responsável por cerca de 1.800.000 (ou 18% das) mortes anuais por neoplasias malignas em todo o mundo.⁽¹⁾ O estadiamento mediastinal tem um papel importante na definição da estratégia terapêutica no câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) em estágio inicial e localmente avançado, já que a cirurgia é a base do tratamento nos estágios I e II, e a quimioterapia e quimiorradioterapia de indução ou definitiva são indicadas no tratamento de tumores em estágio III.⁽²⁾ Embora a TC de tórax e a PET-TC sejam as modalidades de estadiamento mediastinal não invasivo mais utilizadas, elas nem sempre conseguem diferenciar de forma confiável os linfonodos mediastinais benignos dos malignos, pois linfonodomegalias e linfonodos positivos na PET-TC também podem ser inflamatórios, enquanto

linfonodos de tamanho normal e linfonodos negativos na PET-TC podem ser malignos. As diretrizes atuais recomendam o estadiamento invasivo em pacientes com doença clínica N1 a N3, tumores de localização central ou tumores maiores que 3 cm.^(3,4) A mediastinoscopia e a videomediastinoscopia são consideradas a técnica padrão ouro para o estadiamento mediastinal invasivo do câncer de pulmão há muito tempo. No entanto, o surgimento de EBUS-TBNA,⁽¹⁾ um procedimento minimamente invasivo capaz de fornecer informações valiosas para o diagnóstico do tumor primário e o estadiamento mediastinal,⁽²⁻⁴⁾ mudou significativamente a abordagem do estadiamento do câncer de pulmão, tornando-se o método de escolha para a avaliação mediastinal invasiva do câncer de pulmão em países desenvolvidos.⁽⁵⁻¹⁰⁾ De fato, duas recentes revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparando EBUS com mediastinoscopia/videomediastinoscopia sugeriram que os dois procedimentos de estadiamento mediastinal

Endereço para correspondência:

João Pedro Steinhauser Motta. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, Sala 01D 58/60, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 3938-2887. E-mail: joasteinhauser@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Excelência Acadêmica da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PROEX/CAPES; Processo n. 061/2018), do Programa Cientista do Nosso Estado da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (CNE/FAPERJ; E_26/202.866/2018 e E_26/201-061/2022) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Código de financiamento 001).

do pulmão câncer são equivalentes, com uma menor taxa de complicações favorecendo a abordagem endossônográfica.^(11,12)

Como um método novo sendo incorporado por diferentes sistemas de saúde, o uso de EBUS pode levar a uma mudança nos resultados clínicos e nos custos. Nosso grupo, em uma recente revisão sistemática,⁽¹³⁾ comparou a avaliação econômica do uso de EBUS vs. mediastinoscopia no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão e verificou que os custos com as estratégias utilizando EBUS-TBNA foram menores do que os com as estratégias utilizando a mediastinoscopia. Dois dos estudos com melhor pontuação de qualidade demonstraram que a estratégia de mediastinoscopia é menos custo-efetiva do que a estratégia de EBUS-TBNA.^(14,15) Não encontramos estudos da América Latina ou da África que preenchessem os critérios de inclusão da revisão sistemática citada,⁽¹³⁾ reforçando a importância da realização de estudos de avaliação econômica nesses locais, principalmente por causa das condições econômicas desfavoráveis e da prevalência diferenciada de doenças infecciosas, como a tuberculose, que podem alterar os achados mediastinais em pacientes com suspeita de câncer de pulmão.^(7,16) No Brasil, país mais populoso da América Latina, o câncer de pulmão também é a principal causa de mortalidade por câncer.⁽¹⁷⁾ A técnica de EBUS-TBNA, embora utilizada em centros de referência para o diagnóstico de câncer de pulmão, não foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS), dificultando o acesso ao procedimento. Esta avaliação econômica tem como objetivo avaliar as diferenças de custo entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, ou seja, do SUS.

MÉTODOS

Foi construído um modelo de análise de custo-minimização. Optamos por esse modelo porque a efetividade de EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão, com base nos resultados de revisões sistemáticas e meta-análises comparando as duas técnicas, é semelhante.^(11,12) Além disso, os resultados em longo prazo (medidas de efetividade) de todos os pacientes com doença em estágio III são semelhantes, independentemente de quão invasiva seja a técnica de estadiamento mediastinal. Foi utilizado um programa de análise de decisão (TreeAge Pro 2020; TreeAge Software, Williamstown, MA, EUA) para a construção de um modelo de árvore de decisão a fim de comparar os custos à jusante da mediastinoscopia, de EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados negativos e de EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos no estadiamento mediastinal do CPNPC (Figura 1).

Modelo de paciente

O modelo foi composto por uma população hipotética com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de CPNPC após TC de tórax e/ou PET-TC e indicação de investigação invasiva de linfonodo mediastinal de acordo com as diretrizes do *American College of Chest Physicians* para o estadiamento do CPNPC.⁽³⁾

Pressupostos

O modelo é baseado nos seguintes pressupostos:

1. Os pacientes encaminhados para EBUS ou mediastinoscopia são clinicamente semelhantes.
2. Todos os pacientes apresentam condições clínicas para serem submetidos à ressecção cirúrgica.

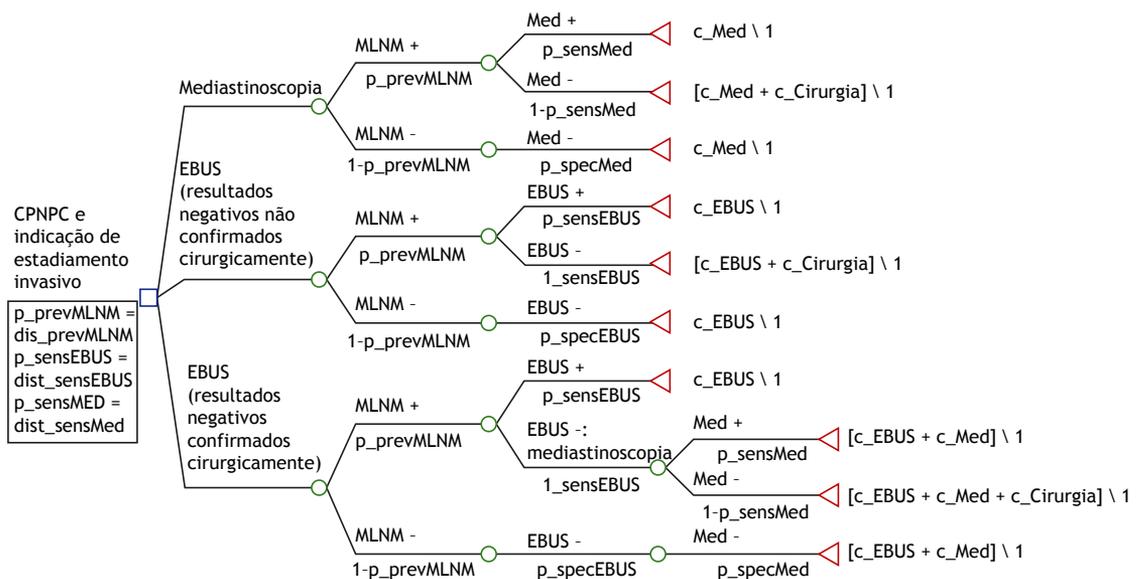


Figura 1. Modelo de árvore de decisão: EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia (Med) no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). p_prev : prevalência de; MLNM: metástase linfonodal mediastinal; dis_prev : distribuição da prevalência (análise de sensibilidade probabilística); p_sens : sensibilidade; $dist_sens$: distribuição da sensibilidade; +: resultado positivo; -: resultado negativo; p_spec : especificidade; e $c_$: custos totais.

3. Os pacientes com doença mediastinal N2/N3 identificada por EBUS ou mediastinoscopia serão submetidos a tratamento multimodal.
4. Os pacientes sem doença mediastinal N2/N3 serão submetidos à ressecção cirúrgica (considerar lobectomia e linfadenectomia como procedimentos ideais).
5. A especificidade dos métodos invasivos (EBUS e mediastinoscopia) é de 100%.
6. A sensibilidade e especificidade da toracotomia e dissecação linfonodal para a detecção de metástases N2/N3 são de 100%.
7. Os custos com a patologia são idênticos, independentemente do método de aquisição do tecido.
8. A sensibilidade e especificidade da EBUS são as mesmas, quer seja realizada sob sedação moderada ou anestesia geral.
9. A sensibilidade e especificidade da EBUS são as mesmas, quer seja realizada no setor de broncoscopia ou na sala de cirurgia.

Custos basais

O estudo foi realizado sob a perspectiva do SUS. Foram considerados apenas os custos médicos diretos. Os resultados são apresentados em moeda brasileira, ou seja, em reais (R\$), e em dólares internacionais (I\$). A conversão para I\$ foi feita utilizando o fator de conversão da paridade do poder de compra (PPP, do inglês *purchasing power parity*) do Banco Mundial (<https://data.worldbank.org/>). A PPP é um deflator espacial de preços e conversor de moeda que ajusta as diferenças nos níveis de preços entre os países, permitindo assim comparações do volume do produto interno bruto e seus componentes de gastos. A PPP calculada para o Brasil em 2020 foi de 2,362. Como não há estimativas de custeio para o procedimento de EBUS-TBNA no SUS, foi realizada uma análise de microcusteio, tomando como exemplo quatro hospitais de referência conveniados ao SUS nos quais EBUS-TBNA e/ou mediastinoscopia estavam disponíveis (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Hospital Universitário Antonio Pedro e Instituto Nacional do Câncer, todos localizados no estado do Rio de Janeiro). A primeira etapa da análise de microcusteio foi criar uma planilha Excel para coletar informações relacionadas aos procedimentos de EBUS-TBNA e mediastinoscopia quanto a regime de internação hospitalar, local do procedimento (setor de broncoscopia ou centro cirúrgico), profissionais de saúde participantes, tipo de anestesia, equipamentos permanentes utilizados, insumos hospitalares e medicamentos. Essa planilha foi submetida a pneumologistas (broncoscopistas) e cirurgiões torácicos dos quatro hospitais listados acima e foi preenchida por eles. Com base nas informações obtidas junto aos profissionais dos quatro hospitais, foi realizado um levantamento de custos nos sistemas on-line do SUS para valores referentes a diárias de internação e insumos hospitalares. Os custos com pessoal do governo federal foram utilizados para calcular o valor da hora para cada profissional de saúde, como médicos (broncoscopistas, cirurgiões e

patologistas), enfermeiros e técnicos de enfermagem. Os custos com cirurgia foram baseados na tabela de reembolso do SUS para lobectomia pulmonar ajustada pelos custos definidos pela análise de microcusteio. Os custos relacionados às complicações foram estimados considerando 5,47 dias de internação em enfermaria (tempo médio de internação para pacientes cirúrgicos segundo o SUS). Utilizamos a seguinte fórmula proposta por Harewood et al.⁽¹⁸⁾ para o custo total de cada procedimento:

$$[(CP \text{ sem complicações}) \times (1 - IC)] + [(CP \text{ com complicações}) \times (IC)]$$

onde CP é o custo do procedimento e IC é o índice de complicações.

Levar em consideração os custos com as complicações na análise de custos fornece uma estimativa mais precisa dos custos envolvidos. As Tabelas 1 e 2 resumem os parâmetros de custo.

Outros parâmetros de entrada

Outros parâmetros de entrada aplicados à análise da árvore de decisão estão descritos na Tabela 3. As sensibilidades de EBUS-TBNA e da mediastinoscopia para a detecção de metástases linfonodais mediastinais (MLNM) e os índices de complicações de ambos os procedimentos foram baseados em duas revisões sistemáticas e meta-análises que compararam o uso de ambas as técnicas no estadiamento mediastinal do CPNPC.^(11,12) A prevalência de MLNM foi calculada com base no banco de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo, que mantém um registro hospitalar de câncer do estado. Os dados fornecidos pelo banco de dados abrangem o período entre 2017 e 2019, e os pacientes classificados como estágio II e III foram incluídos para a estimativa da prevalência.

Análise de sensibilidade

Análises de sensibilidade determinística unidirecional e bidirecional foram realizadas para os parâmetros de maior influência no modelo de árvore de decisão, como prevalência de MLNM, sensibilidade de EBUS-TBNA, sensibilidade da mediastinoscopia e custos com insumos hospitalares para a realização de EBUS. Optamos por adotar uma ampla faixa de variação (0,25-0,98) para a sensibilidade de EBUS-TBNA e da mediastinoscopia para acomodar diferentes cenários. Para acomodar a incerteza dos parâmetros, também realizamos uma análise de sensibilidade probabilística, na qual as incertezas em todos os valores são consideradas simultaneamente. Para a análise probabilística, foi utilizado o método de Monte Carlo, com 100.000 simulações de eventos. Assumiu-se distribuição beta e distribuição gama, respectivamente, para a incerteza das probabilidades e acurácias clínicas e dos custos.

Declaração de ética

Como o presente estudo não envolveu participantes humanos, dispensou-se a aprovação do estudo por

Tabela 1. Valores de parâmetros utilizados para custos.

Item de custo	Valor (R\$/I\$)	Referência
Local pós-operatório por dia		
Enfermaria	242,41/572,57	ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/
ICU	741,90/1752,36	ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/
Mão de obra por hora (média)		
Médico(a)	107,29/253,41	http://dados.gov.br/dataset/tabela-de-remuneracao-executivo-federal
Enfermeiro(a)	53,64/126,69	http://dados.gov.br/dataset/tabela-de-remuneracao-executivo-federal
Técnico(a) de enfermagem	31,39/74,14	http://dados.gov.br/dataset/tabela-de-remuneracao-executivo-federal
Insumos hospitalares e medicamentos (média)		
EBUS	830,22/1.960,97	https://paineldepocos.planejamento.gov.br/analise-materiais
Mediastinoscopia	805,97/1.903,70	https://paineldepocos.planejamento.gov.br/analise-materiais
Complicação		
EBUS ou mediastinoscopia	1.325,98/3.131,96	ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/
Custo total para custos basais**		
EBUS	1.155,52/2.729,33	Todas acima e Harewood et al. ⁽¹⁸⁾
Mediastinoscopia	3.149,04/7.438,03	Todas acima e Harewood et al. ⁽¹⁸⁾

R\$: reais (moeda brasileira); e I\$: dólares internacionais. ^aMédia de dias de internação em enfermaria = 5,47. Custo de complicações = 5,47 × custo de internação em enfermaria por dia (R\$242.41/I\$498.96). ^bCustos totais = (custos sem complicações × 1 – índice de complicações) + (custos de complicações × índice de complicações).

Tabela 2. Custos basais e faixa de variação utilizada para análise de sensibilidade.

Item de custo	Custos basais (R\$/I\$)	Faixa de variação utilizada para análise de sensibilidade (R\$ vs. I\$)	Referência
EBUS			
Custos totais	1.155,52/2.729,33	577,76-1.733,28 vs. 1.364,66-4.094,00	Todas abaixo e Harewood et al. ⁽¹⁸⁾
Hospitalização	0/0	0-242,41 vs. 0-572,57	ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/
Mão de obra	320/755,84	160-480 vs. 377,92-1.133,76	http://dados.gov.br/dataset/tabela-de-remuneracao-executivo-federal
Insumos hospitalares	830,22/1.960,97	415,11-1.245,33 vs. 980,48-2.941,46	https://paineldepocos.planejamento.gov.br/analise-materiais
Mediastinoscopia			
Custos totais ^a	3.149,04/7.438,03	1.574,52-4.723,56 vs. 3.719,01-11.157,04	Todas abaixo e Harewood et al. ⁽¹⁸⁾
Hospitalização	1.226,72/2.897,51	613,36-1.840,08 vs. 1.448,75-4.342,58	ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/
Mão de obra	1.091,16/2.577,31	545,58-1.636,74 vs. 1.288,65-3.865,97	http://dados.gov.br/dataset/tabela-de-remuneracao-executivo-federal
Insumos hospitalares	805,97/1.903,70	402,98-1.208,95 vs. 951,83-2.855,53	https://paineldepocos.planejamento.gov.br/analise-materiais
Cirurgia (lobectomia)			
Custos totais ^a	3.302,08/7.799,51	1.651,04-4.953,12 vs. 3.899,75-11.699,26	ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/

R\$: reais (moeda brasileira); e I\$: dólares internacionais. ^aCustos totais = (custos sem complicações × 1 – índice de complicações) + (custos de complicações × índice de complicações).

um comitê de ética em pesquisa e o consentimento por escrito.

RESULTADOS

Análise de caso base

Na análise de caso base, a avaliação inicial com EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados

negativos foi a estratégia menos dispendiosa (R\$ 1.254/I\$ 2.961) em comparação com a mediastinoscopia (R\$ 3.255/I\$ 7.688) e EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos (R\$ 3.688/I\$ 8.711).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade unidirecional mostrou que a estratégia de EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica

Tabela 3. Parâmetros de entrada aplicados à análise da árvore de decisão.

Procedimento	Sensibilidade basal para detecção de MLNM	Faixa de variação utilizada para análise de sensibilidade	Referência
EBUS-TBNA	0,87	0,25-0,98	Ge et al. ⁽¹²⁾
Mediastinoscopia	0,86	0,25-0,98	Ge et al. ⁽¹²⁾
Procedimento	Índice basal de complicações	Faixa de variação utilizada para análise de sensibilidade	Referência
EBUS-TBNA	0,004	0,002-0,009	Ge et al. ⁽¹²⁾ & Sehgal et al. ⁽¹¹⁾
Mediastinoscopia	0,019	0,0095-0,078	Ge et al. ⁽¹²⁾ & Sehgal et al. ⁽¹¹⁾
Paciente	Prevalência basal de MLNM	Faixa de variação utilizada para análise de sensibilidade	Referência
CPNPC em estágio II-III	0,23	0,05-0,88	FOSP / O'Connell et al. ⁽²⁰⁾

MLNM: metástase linfonodal mediastinal; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; e FOSP: Fundação Oncocentro de São Paulo.

de resultados negativos foi menos dispendiosa, independentemente dos valores de sensibilidade de EBUS-TBNA entre 0,25-0,98 e da prevalência de MLNM entre 0,05-0,88. A mediastinoscopia se tornaria a estratégia menos dispendiosa se os custos com insumos hospitalares para a realização de EBUS-TBNA aumentassem mais de 300% (ou seja, R\$ 2.800/I\$ 6.613). Comparando a estratégia de EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos e a estratégia de mediastinoscopia, o procedimento endossônográfico torna-se menos dispendioso com uma prevalência de MLNM de 38% (Figura 2). Na análise de sensibilidade bidirecional, comparamos a estratégia de EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos e a estratégia de mediastinoscopia, variando a prevalência de MLNM e a sensibilidade de EBUS-TBNA. Nesse cenário, considerando uma prevalência de MLNM de 63%, EBUS-TBNA torna-se a estratégia preferencial se a sensibilidade for igual ou superior a 54% (Figura 3). A análise de sensibilidade probabilística também mostrou que EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados negativos foi a estratégia menos dispendiosa, com mediana de R\$ 1.253/I\$ 2.959 (intervalo de incerteza [II] de 95%: R\$ 840/I\$ 1.984—R\$ 1.756/I\$ 4.147), seguida pela mediastinoscopia, com mediana de R\$3.254/I\$7.685 (II95%: R\$2.411/I\$5.694—R\$4.219/I\$9.965), e por EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos, com mediana de R\$3.686/I\$ 8.706 (II95%: R\$ 2.882/I\$ 6.807—R\$ 4.594/I\$ 10.851).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar se o uso de EBUS-TBNA no estadiamento mediastinal do CPNPC seria capaz de reduzir custos em comparação com o da mediastinoscopia no SUS. Nosso estudo de custo-minimização baseado em análise de microcusteio mostrou que o estadiamento mediastinal invasivo por EBUS-TBNA sem confirmação cirúrgica de resultados negativos é a estratégia menos dispendiosa para a avaliação mediastinal nesse cenário, seguido pelo estadiamento mediastinal invasivo por mediastinoscopia e o estadiamento mediastinal invasivo por EBUS-TBNA

com confirmação cirúrgica de resultados negativos. Nossos achados estão de acordo com os resultados de uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica comparando ambas as técnicas no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão,⁽¹³⁾ bem como com os achados de dois estudos anteriores de custo-minimização.^(18,19)

Neste modelo consideramos uma prevalência de MLNM de 23% e uma sensibilidade de EBUS-TBNA e de mediastinoscopia de 87% e 86%, respectivamente. A análise de sensibilidade unidirecional mostrou que, assumindo uma prevalência de MLNM \geq 38%, EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos torna-se menos dispendiosa do que a mediastinoscopia. O'Connell et al.⁽²⁰⁾ desenvolveram um modelo para prever a probabilidade de MLNM em pacientes com CPNPC com base em achados de TC de tórax, PET-TC, histopatologia do tumor e localização do tumor. Levando em conta esse modelo de predição, uma prevalência de MLNM \geq 38% estaria associada a achados positivos na TC de tórax e/ou PET-TC, o que permite inferir que uma suspeita radiológica de MLNM já indicaria o uso de EBUS-TBNA, mesmo que seja necessária a confirmação cirúrgica de resultados negativos, como estratégia mais econômica quando comparada à mediastinoscopia. A análise de sensibilidade bidirecional demonstrou que, mesmo quando consideramos uma sensibilidade de EBUS-TBNA de apenas 54%, o que é bastante improvável de acordo com os resultados da literatura,^(11,12) a estratégia de EBUS-TBNA ainda seria a opção menos dispendiosa se a prevalência de MLNM fosse \geq 63%. Além disso, de acordo com o modelo de predição desenvolvido por O'Connell et al.,⁽²⁰⁾ tal cenário representaria um paciente com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma com linfonodos mediastinais aumentados na TC de tórax e/ou com linfonodos hipermetabólicos na PET-TC.⁽²⁰⁾ Considerando apenas os custos com ambas as estratégias, o uso da mediastinoscopia se tornaria menos dispendioso que o de EBUS-TBNA somente se aumentássemos em 300% os custos com insumos hospitalares para a realização de EBUS-TBNA. Essa parece ser uma margem razoável, mas é preciso destacar que os custos com EBUS podem

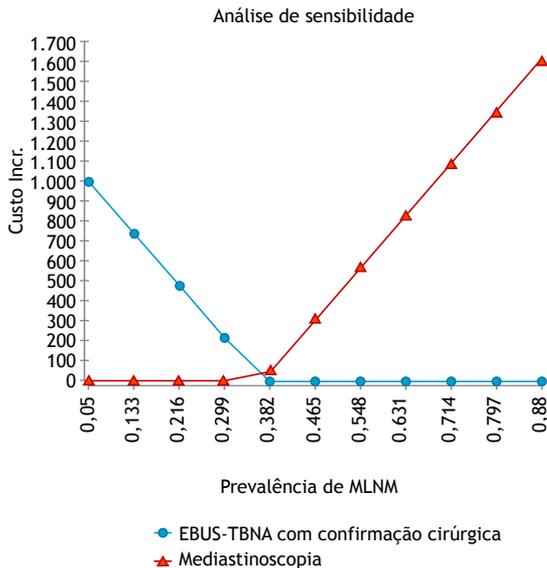


Figura 2. Análise de sensibilidade unidirecional: EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos vs. mediastinoscopia. Custo Incr.: custo incremental em moeda brasileira (R\$); e MLNM: metástase linfonodal mediastinal.

Análise de sensibilidade sobre a $p_senseBUS$ e a $p_prevMLNM$ (Benefício líquido, DAP = 30000,0)

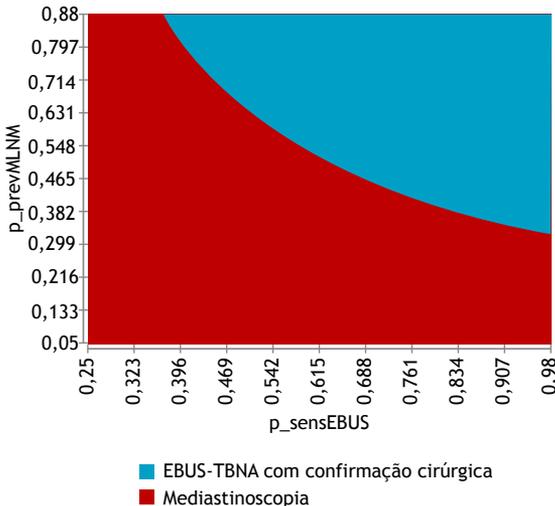


Figura 3. Análise de sensibilidade bidirecional: EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos vs. mediastinoscopia. MLNM: metástase linfonodal mediastinal; $p_prevMLNM$: prevalência de metástase linfonodal mediastinal; $p_senseEBUS$: sensibilidade de EBUS-TBNA; e DAP: disposição a pagar (em moeda brasileira).

umentar significativamente se o procedimento for realizado em centro cirúrgico com um grande número de funcionários e se houver necessidade de internação.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Inicialmente, como não há estimativas de custos relacionados a EBUS-TBNA no SUS, foi necessário desenvolver uma análise de microcusteio de ambas as estratégias para se aproximar dos custos envolvidos. Embora tenhamos tido o cuidado de coletar dados de quatro hospitais diferentes e informações de

broncoscopistas e cirurgiões torácicos, ainda é incerto se este é um reflexo preciso dos custos do sistema de saúde em todas as regiões do Brasil. Os procedimentos de EBUS foram realizados sob sedação em dois hospitais (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Hospital Universitário Pedro Ernesto) e sob anestesia geral em outro (Instituto Nacional do Câncer), o que torna a avaliação um tanto heterogênea. Optamos por utilizar a média dos custos entre os três hospitais no cálculo dos custos totais com EBUS-TBNA. Aproximadamente 20-30% dos serviços de saúde no Brasil são prestados pela rede privada. Adotamos a perspectiva do sistema público de saúde neste modelo, e os resultados na rede privada de saúde não seriam necessariamente os mesmos. Por fim, não levamos em consideração os custos de aquisição dos equipamentos de EBUS (processador de ultrassom exclusivo e tubo endobrônquico) e de mediastinoscopia. É evidente que os custos de aquisição de um sistema de EBUS são superiores aos de um sistema de mediastinoscopia, mesmo se considerarmos a videomediastinoscopia. Estudos anteriores publicados por Sharples et al.⁽²¹⁾ e Callister et al.⁽²²⁾ levaram em consideração os custos de capital (aquisição de equipamentos) e de manutenção no cálculo de custo-efetividade e, mesmo assim, mostraram uma redução nos custos relacionados ao uso de EBUS-TBNA. O uso do equipamento em centros de referência com um grande número de procedimentos pode pagar mais rapidamente os custos de capital.

Em conclusão, nosso estudo de avaliação econômica com análises de custo-minimização demonstrou que o uso de EBUS-TBNA é a estratégia menos dispendiosa para a avaliação invasiva mediastinal do CPNPC no SUS. Dependendo da prevalência esperada de MLNM, mesmo o uso de EBUS-TBNA com confirmação cirúrgica de resultados negativos é menos dispendioso do que a estratégia baseada apenas na mediastinoscopia. Dada a equivalência de EBUS-TBNA e da mediastinoscopia em termos de desempenho diagnóstico, e o fato de o método endossônográfico ser mais seguro, nossos resultados sobre as vantagens de custo de EBUS-TBNA no diagnóstico de metástases mediastinais em pacientes com CPNPC fornecem evidências adicionais para seu uso clínico e implantação no SUS.

AGRADECIMENTOS

Os seguintes pneumologistas, cirurgiões torácicos e anesthesiologistas forneceram informações para a análise do microcusteio do presente estudo: Carlos Henrique Boasquevisque e Viviana Ugento (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho); Luis Felipe Júdice e Omar Mourad (Hospital Universitário Antonio Pedro); Carlos Eduardo Lima, Thiago Mafort e Denis Muniz Ferraz (Hospital Universitário Pedro Ernesto); e Mauro Musa Zamboni (Instituto Nacional do Câncer).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JPSM: desenho do estudo e redação do manuscrito. JRLS: planejamento do estudo e supervisão do projeto.

AS: interpretação dos resultados e supervisão do projeto. RES: construção do modelo e da estrutura

computacional e análise dos dados. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

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>
- Carretta A. Cost-effectiveness of endoscopic mediastinal staging. *Mediastinum.* 2020;4:18. <https://doi.org/10.21037/med-20-27>
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-798. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>
- Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax.* 2003;58(12):1083-1086. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.12.1083>
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):1389-1396. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>
- Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2009;64(9):757-762. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.109868>
- Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1156-1164. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097908>
- Gompelmann D, Herth FJ. Role of endobronchial and endoscopic ultrasound in pulmonary medicine. *Respiration.* 2014;87(1):3-8. <https://doi.org/10.1159/000356921>
- Kinsey CM, Arenberg DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(6):640-649. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2007CI>
- Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1747-1755. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.110>
- Ge X, Guan W, Han F, Guo X, Jin Z. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung.* 2015;193(5):757-766. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9761-3>
- Steinhauser Motta JP, Steffen RE, Samary Lobato C, Souza Mendonça V, Lapa E Silva JR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer: A systematic review of economic evaluation studies. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235479>
- Czarnecka-Kujawa K, Rochau U, Siebert U, Atenafu E, Darling G, Waddell TK, et al. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1567-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.048>
- Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, Rasmussen TR, Lassen U. The optimality of different strategies for supplemental staging of non-small-cell lung cancer: a health economic decision analysis. *Value Health.* 2013;16(1):57-65. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.09.007>
- Navani N, Molyneaux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax.* 2011;66(10):889-893. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200063>
- Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>
- Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T, Johnson M, McComb B, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;67(3):366-371. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.04.019>
- Steinfort DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF, Irving LB. Cost-benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer: a decision tree sensitivity analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10):1564-1570. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e8b2e6>
- O'Connell OJ, Almeida FA, Simoff MJ, Yarmus L, Lazarus R, Young B, et al. A Prediction Model to Help with the Assessment of Adenopathy in Lung Cancer: HAL. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1651-1660. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1397OC>
- Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012;16(18):1-iv. <https://doi.org/10.3310/hta16180>
- Callister ME, Gill A, Allott W, Plant PK. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymph nodes for lung cancer staging: a projected cost analysis. *Thorax.* 2008;63(4):384. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.090308>



Estudo brasileiro randomizado: desfechos da lobectomia pulmonar robótica vs. videoassistida (estudo BRAVO)

Ricardo Mingarini Terra¹, Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araujo¹,
Leticia Leone Lauricella¹, Jose Ribas Milanese de Campos¹,
Juliana Rocha Mol Trindade¹, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes¹

1. Divisão de Cirurgia Torácica, Departamento de Cardiopneumologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 10 novembro 2021.

Aprovado: 26 fevereiro 2022.

Trabalho realizado na Divisão de Cirurgia Torácica, Departamento de Cardiopneumologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar a morbidade em 90 dias de pacientes submetidos à lobectomia pulmonar por *robotic-assisted thoracic surgery* (RATS, cirurgia torácica robótica) ou por *video-assisted thoracic surgery* (VATS, cirurgia torácica videoassistida). Complicações intraoperatórias, tempo de drenagem, tempo de internação hospitalar, dor pós-operatória, qualidade de vida pós-operatória e reinternações em 90 dias também foram comparados.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, com dois braços, incluindo pacientes com lesões pulmonares (câncer de pulmão primário ou metástase pulmonar) candidatos à lobectomia pulmonar. Foram excluídos pacientes com comorbidades que impossibilitassem o tratamento cirúrgico. Todos os pacientes seguiram o mesmo protocolo pós-operatório.

Resultados: A amostra total foi composta por 76 pacientes (39 no grupo VATS e 37 no grupo RATS). Os dois grupos foram semelhantes quanto a sexo, idade, IMC, VEF₁ em % do previsto e comorbidades. Complicações pós-operatórias em 90 dias tenderam a ser mais frequentes no grupo VATS do que no grupo RATS, mas a diferença não foi significativa ($p = 0,12$). No entanto, quando analisadas apenas as complicações maiores, essa tendência desapareceu ($p = 0,58$). Quanto aos desfechos pós-operatórios, o grupo VATS apresentou um número significativamente maior de reinternações em 90 dias do que o grupo RATS ($p = 0,029$). Não foram encontradas diferenças significativas quanto a complicações intraoperatórias, tempo de drenagem, tempo de internação hospitalar, dor pós-operatória e qualidade de vida pós-operatória. **Conclusões:** A lobectomia por RATS e a lobectomia por VATS apresentaram desfechos em 90 dias semelhantes. No entanto, a lobectomia por RATS foi associada a uma redução significativa na taxa de reinternação hospitalar em 90 dias. Estudos maiores são necessários para confirmar esse achado.

(Identificador ClinicalTrials.gov: NCT02292914 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Procedimentos cirúrgicos robóticos; Cirurgia torácica videoassistida; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

A lobectomia pulmonar é o tratamento padrão para o câncer de pulmão inicial e também é utilizada em pacientes selecionados com metástases pulmonares cujas características tornam as ressecções sublobares inadequadas⁽¹⁾. Vários estudos compararam a lobectomia por *video-assisted thoracic surgery* (VATS, cirurgia torácica videoassistida) com a toracotomia aberta e demonstraram redução da morbidade e do tempo de internação hospitalar em favor da técnica minimamente invasiva, sem comprometimento dos desfechos oncológicos.⁽²⁻⁵⁾ Apesar das claras vantagens da VATS e de ela ser fortemente recomendada pelas diretrizes,⁽¹⁻⁶⁾ a toracotomia continua sendo a abordagem mais comum para lobectomias.⁽³⁻⁷⁾ A visão bidimensional e o uso de instrumentos longos e inflexíveis podem promover uma dissecação imprecisa e uma longa e árdua curva de aprendizado. Essas limitações

podem ser responsáveis pela lenta implementação da lobectomia por VATS em todo o mundo.

A *robotic-assisted thoracic surgery* (RATS, cirurgia torácica robótica) resolve algumas das desvantagens da VATS. Oferece visão tridimensional de alta definição e permite que o cirurgião controle a câmera. Além disso, a plataforma robótica possui instrumentos *endowrist* e filtragem de tremor, permitindo uma dissecação muito precisa e segura. No entanto, a RATS tem custos mais elevados associados principalmente ao grande investimento de capital para aquisição da plataforma. Vários estudos confirmaram que os desfechos oncológicos da lobectomia por RATS e da lobectomia por VATS são equivalentes.^(8,9) Quanto aos desfechos intra e pós-operatórios, um estudo baseado em um grande banco de dados mostrou que a RATS estava associada a menor taxa de conversão cirúrgica, menor taxa geral de complicações pós-operatórias e menor tempo de internação hospitalar⁽⁷⁾;

Endereço para correspondência:

Ricardo Mingarini Terra. Divisão de Cirurgia Torácica, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5059. Fax: 55 11 2661-5248. E-mail: rrmterra@uol.com.br

Apoio financeiro: O Ministério da Saúde financiou a aquisição do sistema robótico DaVinci Si, dos instrumentos cirúrgicos e dos materiais descartáveis específicos para cirurgia robótica (2012NE800206).

no entanto, outros estudos não encontraram diferença entre RATS e VATS.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Apesar da falta de evidências randomizadas que apoiem os benefícios da RATS, as melhorias técnicas que tornam a cirurgia minimamente invasiva mais fácil para o cirurgião e os potenciais benefícios pós-operatórios resultaram em um aumento dos procedimentos por RATS de 1% para 11% de todas as lobectomias realizadas em hospitais não acadêmicos nos Estados Unidos de 2009 a 2013.⁽¹³⁾

Nesse cenário de incertezas e custos elevados, um ensaio clínico randomizado contribuiria muito para esse assunto, fornecendo informações importantes e mais precisas sobre os desfechos da lobectomia por RATS e da lobectomia por VATS. Portanto, o objetivo principal deste ensaio foi comparar a taxa de morbidade em 90 dias de pacientes submetidos à lobectomia por RATS ou à lobectomia por VATS. Os desfechos secundários incluíram complicações intraoperatórias, tempo de drenagem, tempo de internação hospitalar, dor pós-operatória, qualidade de vida pós-operatória e reinternações em 90 dias.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, com dois braços, realizado de abril de 2015 a junho de 2017 em um hospital universitário da cidade de São Paulo (SP). Todos os potenciais candidatos com câncer de pulmão foram submetidos a estadiamento clínico por TC de tórax e PET-TC. Pacientes com sintomas neurológicos ou tumores pulmonares maiores que 3 cm foram submetidos a RM cerebral. Foi realizado estadiamento mediastinal invasivo por mediastinoscopia ou EBUS caso fossem encontrados linfonodos hilares/mediastinais suspeitos, tumores de localização central ou tumores maiores que 3 cm. Após a confirmação da indicação cirúrgica, todos os pacientes foram avaliados e aprovados para cirurgia pela equipe de pneumologia; só então os pacientes foram encaminhados à equipe de pesquisa para avaliação para inclusão no estudo.

Os critérios de inclusão do estudo foram os seguintes: elegibilidade para o tratamento de câncer de pulmão ou de metástase pulmonar por lobectomia pulmonar; presença de tumor com menos de 5 cm de diâmetro; ausência de invasão tumoral da parede torácica, do diafragma, do mediastino ou de outro lobo pulmonar; e avaliação clínica e anestésica liberando o paciente para o procedimento proposto. Os critérios de exclusão foram os seguintes: procedimento cirúrgico torácico prévio no mesmo hemitórax a ser operado; e incapacidade de permanecer em ventilação monopulmonar durante o procedimento. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de nossa instituição (CAAE 21934413.2.0000.0065). Este estudo também foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02292914). O Ministério da Saúde financiou a aquisição do sistema robótico DaVinci Si (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, EUA) e de uma quantidade limitada de instrumentos cirúrgicos e materiais descartáveis específicos para

cirurgia robótica. Portanto, o tamanho da amostra foi definido por conveniência. Os cirurgiões recrutaram pacientes ambulatoriais de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A equipe de enfermagem da pesquisa clínica foi responsável por fornecer e coletar os termos de consentimento livre e esclarecido, e o centro de pesquisa randomizou os pacientes utilizando um software de site (www.randomization.org, Arlington, VA, EUA). Foi utilizada randomização em bloco para permitir uma distribuição adequada dos pacientes entre os dois grupos. Os pacientes foram randomizados somente após o agendamento da cirurgia, garantindo o sigilo de alocação. No entanto, não houve cegamento do status de randomização, de modo que tanto o paciente quanto a equipe médica estavam cientes da atribuição da randomização.

Para as lobectomias por RATS, foram utilizados o sistema robótico DaVinci Si (Innovative Surgical) e a técnica de três braços inicialmente descrita por Ninan & Dylewski.⁽¹⁴⁾ Todas as lobectomias por VATS foram realizadas segundo a técnica de três portais. A Figura 1 apresenta fotografias das duas abordagens cirúrgicas. Um dreno torácico de 28 Fr foi colocado nos pacientes de ambos os grupos. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob intubação seletiva. Linfadenectomia radical hilar e mediastinal foi realizada apenas em pacientes com câncer de pulmão primário. O mesmo grupo de cirurgiões realizou tanto os procedimentos por VATS quanto os procedimentos por RATS. Os pacientes geralmente foram transferidos para a enfermaria no pós-operatório; apenas pacientes idosos com múltiplas comorbidades ou pacientes com complicações intraoperatórias foram encaminhados à UTI ao término do procedimento. A analgesia pós-operatória incluiu anestesia peridural controlada pelo paciente (anestésicos locais e opioides), que foi descontinuada imediatamente após a retirada do dreno torácico.

No presente estudo, o desfecho primário foi a taxa de complicações em 90 dias. As complicações pós-operatórias foram registradas e classificadas conforme proposto por Seely et al.⁽¹⁵⁾ Como desfechos secundários, foram analisadas complicações intraoperatórias, tempo de drenagem, tempo de internação hospitalar, dor pós-operatória, qualidade de vida pós-operatória e reinternações em 90 dias. O tempo de drenagem foi definido como o intervalo entre a cirurgia e a retirada do dreno torácico e foi medido em dias. O tempo de internação hospitalar foi medido em dias após a cirurgia. A dor pós-operatória foi avaliada por uma escala visual analógica de dor⁽¹⁶⁾ no primeiro, segundo e terceiro dias de pós-operatório e na consulta ambulatorial de 30 dias. Também avaliamos a necessidade de uso de opioides na consulta ambulatorial de 30 dias. Qualquer hospitalização no pós-operatório de 90 dias foi considerada reinternação.

Além das variáveis descritas acima, foram coletadas outras informações: características demográficas (idade, sexo e IMC), VEF₁ (em L e % do previsto), tabagismo, presença de hipertensão arterial sistêmica,



Figura 1. Fotografias das duas abordagens cirúrgicas: em A, cirurgia torácica videoassistida; em B, cirurgia torácica robótica.

presença de diabetes mellitus, presença de doenças cardíacas, hepáticas ou renais e tamanho do tumor. Também foram coletadas informações relacionadas ao procedimento: tempo cirúrgico, conversão para cirurgia aberta, necessidade de ressecção ampliada e lobo ressecado. No pós-operatório foram coletadas informações sobre o tempo de internação na UTI e a necessidade de reoperação. Quando o câncer primário era pulmonar, foram coletados dados sobre o tipo histológico e o estágio patológico de acordo com a 8ª edição da classificação de estadiamento TNM para câncer de pulmão.⁽¹⁷⁾

Análises estatísticas descritivas foram utilizadas para resumir as características dos pacientes estudados. Variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste exato de Fisher. Variáveis numéricas foram testadas quanto à sua distribuição por meio dos testes de Shapiro-Wilk e curtose. O teste t e ANOVA foram utilizados para comparar variáveis contínuas com distribuição normal, e os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon, para comparar variáveis contínuas com distribuição assimétrica. Todas as análises foram realizadas com nível de significância de $p < 0,05$. As análises foram realizadas por meio do *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

De junho de 2015 a maio de 2017, 107 pacientes foram avaliados para inclusão no estudo. Desses, 80 preencheram os critérios de inclusão e foram randomizados. Quatro pacientes foram excluídos após a randomização (3 no grupo RATS e 1 no grupo VATS): 2 pacientes apresentavam doença avançada não diagnosticada no momento da randomização — derrame pleural maligno, em 1; e metástase cerebral após reavaliação dos resultados da RM cerebral, em

1 — 1 paciente teve um episódio grave de arritmia imediatamente antes da cirurgia, e optou-se por cancelar o procedimento e encaminhar o paciente para radioterapia estereotáxica, e 1 paciente retirou o consentimento após a randomização. Portanto, a amostra total foi composta por 76 pacientes (37 e 39 pacientes nos grupos RATS e VATS, respectivamente). Foi utilizada análise por intenção de tratar; no entanto, não houve cruzamento, e todas as exclusões ocorreram após a randomização, mas antes da intervenção. O fluxograma do processo de seleção de pacientes está representado na Figura 2, e as características dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 1.

O tempo cirúrgico total tendeu a ser maior no grupo RATS do que no grupo VATS, embora a diferença não tenha apresentado significância estatística — 241,7 (218,3-265,1) min vs. 214,4 (200,3-228,5) min ($p = 0,06$). Não foram observadas complicações intraoperatórias, nem foi necessária qualquer conversão cirúrgica no grupo RATS. No grupo VATS, houve três casos de laceração vascular intraoperatória (laceração arterial e venosa em 2 e 1, respectivamente), e dois dos procedimentos foram convertidos para cirurgia aberta. Nenhum paciente necessitou de transfusão sanguínea. A Tabela 2 apresenta os resultados relacionados às cirurgias realizadas.

Quanto aos desfechos pós-operatórios (Tabela 3), a única diferença significativa observada foi no número de reinternações em 90 dias, menos frequentes no grupo RATS (1 paciente vs. 8 pacientes; $p = 0,029$). No grupo RATS, a reinternação hospitalar deveu-se a broncoespasmo/DPOC descompensada, enquanto, no grupo VATS, as causas foram empiema (em 2 pacientes, sendo 1 com escape aéreo prolongado), pneumonia (em 2), escape aéreo prolongado que persistiu por dois meses após a lobectomia (em 1) — o paciente foi reinternado para uma nova toracoscopia videoassistida

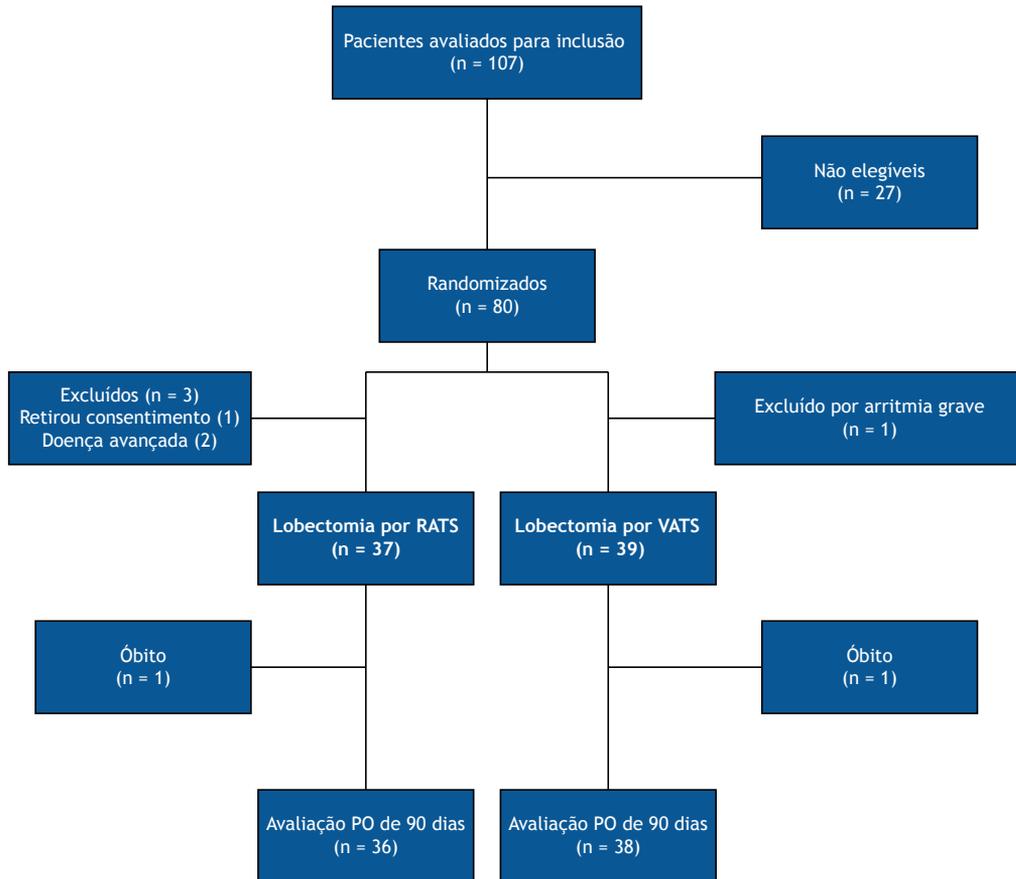


Figura 2. Fluxograma do processo de seleção de pacientes. RATS: *robotic-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica robótica); VATS: *video-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica videoassistida); e PO: pós-operatória.

— derrame pleural (em 1), infecção da ferida cirúrgica (em 1) e dor intensa (em 1). Três pacientes necessitaram de reoperação em virtude de escape aéreo prolongado (em 2; 1 no grupo VATS e 1 no grupo RATS durante a mesma internação hospitalar) e empiema (1 no grupo VATS). As complicações pós-operatórias em 90 dias tenderam a ser menos frequentes no grupo RATS do que no grupo VATS — 7 (18,9%) casos vs. 14 (35,9%) casos — sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,12$). Não obstante, ao considerarmos apenas as complicações maiores (grau ≥ 3 conforme *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4), essa tendência desapareceu — 7 (18,9%) casos vs. 10 (25,6%) casos ($p = 0,58$). Dois pacientes morreram (1 em cada grupo), ambos de pneumonia e sepse. Todas as complicações pós-operatórias estão descritas na Tabela 4.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto a tipos histológicos ($p = 0,60$) e estadiamento patológico ($p = 0,36$). Entre os 34 pacientes com câncer de pulmão primário no grupo RATS, houve aumento do estadiamento N em 3: de cN0 para pN1, em 2; e de cN0 para pN2, em 1. Da mesma forma, entre os 35 pacientes com câncer de pulmão primário no grupo VATS, ocorreu aumento do estadiamento N em 5: de cN0 para pN1, em 2; e de

cN0 para pN2, em 3. No entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,71$). A Tabela S1 detalha esses achados.

Não houve diferenças significativas quanto à dor pós-operatória (definida como pontuação > 2 na escala visual analógica)⁽¹⁶⁾ entre os grupos durante os 3 primeiros dias de pós-operatório nem 30 dias após a cirurgia. Também avaliamos a necessidade de qualquer tipo de medicação opioide 30 dias após a lobectomia. Mais uma vez, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,61$). A Tabela S2 apresenta os resultados referentes à dor pós-operatória.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou uma taxa de reinternação hospitalar em 90 dias significativamente menor no grupo RATS em comparação com o grupo VATS (2,7% vs. 20,5%; $p = 0,029$). Além disso, as complicações pós-operatórias em 90 dias tenderam a ser menos frequentes nos pacientes submetidos à RATS do que naqueles submetidos à VATS, embora sem significância estatística (18,9% vs. 35,9%; $p = 0,12$). Essa tendência não ocorreu nas complicações maiores (18,9% vs. 25,6%; $p = 0,58$). O grupo RATS também apresentou menos complicações intraoperatórias e conversões

Tabela 1. Características demográficas e basais dos pacientes, por grupo (N = 76).^a

Características	Grupos		p
	RATS (n = 37)	VATS (n = 39)	
Idade, anos	68,4 (65,2-71,5)	65,7 (61,8-69,5)	0,31
Sexo feminino	20 (54,0%)	22 (56,4%)	1,00
IMC, kg/m ²	27,5 (26,2-28,8)	26,5 (24,9-28,1)	0,24
VEF ₁ , L	2,2 (2,0-2,4)	2,1 (1,9-2,3)	0,33
VEF ₁ , % do previsto	87,3 (81,8-92,8)	81,5 (77,5-85,5)	0,19
Nunca fumou	12	11	0,78
DPOC	12	18	0,28
Obesidade mórbida (IMC >34,9 kg/m ²)	3	3	1,00
Hipertensão	24	21	0,35
Diabetes mellitus	7	11	0,42
Doença cardíaca	5	3	0,47
Doença hepática	2	5	0,43
Doença renal	2	1	0,61
CPCNP	34 ^b	35 ^c	1,00
Tamanho do tumor, cm	2,32 (1,90-2,74)	2,45 (2,11-2,79)	0,65

RATS: *robotic-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica robótica); VATS: *video-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica videoassistida); e CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas. ^aValores expressos em n ou mediana (IC95%), exceto onde indicado. ^bCâncer de mama metastático, em 1; tumor miofibroblástico inflamatório, em 1; e hiperplasia adenomatosa atípica, em 1. ^cMelanoma metastático, em 1; carcinoma de células renais metastático, em 2; e câncer de pulmão de pequenas células, em 1.

Tabela 2. Características cirúrgicas e complicações intraoperatórias dos pacientes, por grupo (N = 76).^a

Variáveis	Grupos		p
	RATS (n = 37)	VATS (n = 39)	
Tempo cirúrgico, min	241,7 (218,3-265,1)	214,4 (200,3-228,5)	0,06
Complicações intraoperatórias	0	3 ^b	0,24
Conversão para cirurgia aberta	0	2	0,49
Ressecção ampliada	1 ^c	2 ^d	0,59
Lobo ressecado			0,68
LSD	14	13	
LMD	3	0	
LID	8	8	
LSE	7	9	
LIE	5	9	

RATS: *robotic-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica robótica); VATS: *video-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica videoassistida); LSD: lobo superior direito; LMD: lobo médio direito; LID: lobo inferior direito; LSE: lobo superior esquerdo; e LIE: lobo inferior esquerdo. ^aValores expressos em n ou mediana (IC95%). ^bLaceração arterial, em 2; e lesão venosa, em 1. ^cRessecção em cunha. ^dRessecção em cunha e ressecção pericárdica.

cirúrgicas para toracotomia aberta do que o grupo VATS, mas novamente sem significância estatística (respectivamente, 0 vs. 3; $p = 0,24$; e 0 vs. 2; $p = 0,49$). Por outro lado, o grupo RATS tendeu a apresentar maior tempo cirúrgico total: 241,7 (218,3-265,1) min vs. 214,4 (200,3-228,5) min ($p = 0,06$).

Inicialmente, foram publicados alguns pequenos estudos retrospectivos sobre lobectomia robótica.^(8,9) Alguns apresentaram a técnica e a experiência de uma única instituição; outros compararam RATS com cirurgia aberta ou com VATS.^(8,9) Após maior divulgação da cirurgia robótica e consequente aumento do número de pacientes operados por essa técnica, estudos retrospectivos utilizando grandes bancos de dados multi-institucionais foram publicados e mostraram

desfechos pós-operatórios semelhantes entre VATS e RATS.^(10,11,13)

Mais recentemente, Oh et al.⁽⁷⁾ publicaram um estudo mostrando alguns benefícios da lobectomia por RATS. Em comparação com o grupo VATS, o grupo RATS apresentou menor taxa de conversão cirúrgica (6,3% vs. 13,1%; $p < 0,0001$), menor taxa total de complicações pós-operatórias (34,1% vs. 37,6%; $p = 0,0061$) e menor mediana do tempo de internação hospitalar (5 dias vs. 6 dias; $p = 0,006$). No entanto, as taxas de mortalidade pós-operatória e em 30 dias foram semelhantes: 0,9% vs. 1,2% ($p = 0,44$) e 1,2% vs. 1,4%; ($p = 0,642$), respectivamente. Assim, pela primeira vez, um estudo multi-institucional com um grande número de pacientes demonstrou que a

Tabela 3. Evolução pós-operatória, complicações pós-operatórias, reinternações e mortalidade dos pacientes, por grupo (N = 76).^a

Variáveis	Grupos		p
	RATS (n = 37)	VATS (n = 39)	
Tempo de UTI, dias	0 [0-1]	0 [0-2]	0,99
Tempo de internação hospitalar, dias	3 [2-4]	4 [2-5]	0,55
Tempo de dreno torácico, dias	2 [1-2]	2 [1-4]	0,27
Reoperação	1 (2,7%) ^b	2 (5,1%) ^c	0,59
Complicações em 90 dias	7 (18,9%)	14 (35,9%)	0,12
≥ 3 complicações em 90 dias	7 (18,9%)	10 (25,6%)	0,58
Reinternações em 90 dias	1 (2,7%)	8 (20,5%)	0,029
Mortalidade em 90 dias	1 (2,7%)	1 (2,5%)	1,0

RATS: *robotic-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica robótica); e VATS: *video-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica videoassistida). ^aValores expressos em mediana [IIQ] ou n (%). ^bEscape aéreo prolongado. ^cEscape aéreo prolongado, em 1; e empiema, em 1.

Tabela 4. Comparação das complicações pós-operatórias em 90 dias segundo a escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 4) entre os grupos.^a

Complicações em 90 dias	Qualquer grau			Grau ≥ 3		
	RATS (n = 37)	VATS (n = 39)	p	RATS (n = 37)	VATS (n = 39)	p
Qualquer uma	7 (18,9)	14 (35,9)	0,12	7 (18,9)	10 (25,6)	0,58
Óbito				1 (2,7)	1 (2,5)	1,00
Escape aéreo prolongado	4 (10,8)	5 (12,8)	1,00	4 (10,8)	5 (12,8)	1,00
Empiema	0	2 (5,1)	0,49	0	2 (5,1)	0,49
Derrame pleural	0	1 (2,5)	1,00	0	1 (2,5)	1,00
Infecção do sítio cirúrgico	0	1 (2,5)	1,00	0	1 (2,5)	1,00
Enfisema subcutâneo	0	1 (2,5)	1,00	0	0	1,00
Insuficiência renal aguda	1 (2,7)	2 (5,1)	1,00	1 (2,7)	2 (5,1)	1,00
Pirexia	0	1 (2,5)	1,00	0	0	1,00
Pneumonia	1 (2,7)	1 (2,5)	1,00	1 (2,7)	1 (2,5)	1,00
Sepse	2 (5,4)	1 (2,5)	0,61	2 (5,4)	1 (2,5)	0,61
Dor intensa	0	1 (2,5)	1,00		1 (2,5)	1,00
Embolia pulmonar	1 (2,7)	0	0,48	1 (2,7)	0	0,48
Arritmia	1 (2,7)	0	1,00	1 (2,7)	0	1,00
Broncoespasmo	1 (2,7)	2 (5,1)	1,00	1 (2,7)	0	1,00
Atelectasia	0	1 (2,5)	1,00	0	0	1,00

RATS: *robotic-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica robótica); e VATS: *video-assisted thoracic surgery* (cirurgia torácica videoassistida). ^aValores expressos em n (%).

lobectomia por RATS pode estar associada à melhora dos desfechos perioperatórios em comparação com a lobectomia por VATS.⁽⁷⁾ Esses achados se assemelham aos encontrados em nosso estudo, o qual sugere que a lobectomia por RATS pode estar associada a menos complicações.

Nossos resultados para complicações pós-operatórias em 90 dias nos grupos VATS e RATS (35,9% vs. 18,9%) foram semelhantes aos da literatura.^(7,10,11) Curiosamente, os pacientes submetidos à VATS apresentaram maior número de complicações menores isoladas. Esses casos não necessitaram de mais intervenções nem de hospitalização prolongada. Não conseguimos identificar uma razão específica para esses achados. É possível que a técnica de RATS tenha uma abordagem mais metódica e cause menos fissuras e danos nos pulmões.

Nossos resultados para reinternação em 90 dias também foram semelhantes aos da literatura (18,0%, 16,9% e 19,8%).⁽¹⁸⁻²⁰⁾ No entanto, os pacientes submetidos à RATS apresentaram uma taxa de reinternação significativamente menor do que os pacientes submetidos à VATS (2,7% vs. 20,5%; p = 0,029), sugerindo um potencial benefício não descrito anteriormente. Ambos os grupos apresentaram características pré-operatórias semelhantes e foram expostos às mesmas condições pós-operatórias. A tendência que observamos de menos complicações no grupo RATS parece ter se refletido na taxa de reinternação em 90 dias.

Em geral, nossos desfechos intraoperatórios são semelhantes aos da maioria dos estudos retrospectivos.^(7,13,21-23) Observamos tempos cirúrgicos semelhantes aos da literatura; além disso, encontramos

uma tendência de maior tempo cirúrgico para a RATS em comparação com a VATS ($241,7 \pm 72,6$ min vs. $214,4 \pm 45,1$ min; $p = 0,06$).^(7,13,21) Acreditamos que alcançaríamos uma diferença significativa com um número maior de pacientes. Não tivemos complicações intraoperatórias nem necessidade de conversão cirúrgica no grupo RATS. À semelhança do que foi publicado anteriormente, identificamos a necessidade de mais conversões cirúrgicas com a VATS, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.^(7,22,23)

As medianas [IIQ] do tempo de drenagem não foram diferentes entre os grupos RATS e VATS (2 [1-2] dias vs. 2 [1-4] dias; $p = 0,27$). O mesmo ocorreu em relação ao tempo de internação hospitalar (3 [2-4] dias vs. 4 [2-5]; $p = 0,55$). Esses achados são compatíveis com os da maioria dos estudos anteriores.^(7,10,11,21) No entanto, nosso estudo não tem poder estatístico para avaliar esses desfechos. É possível que diferenças apareçam com um número maior de pacientes, como evidenciado em outros estudos.^(7,23)

Este estudo é um ensaio clínico randomizado. Em tese, estamos eliminando o viés de seleção inerente aos estudos retrospectivos anteriores, e isso foi confirmado pelos grupos bem equilibrados analisados em nosso estudo. No entanto, este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, não houve cegamento da randomização; portanto, não houve garantia a ausência de vieses de desempenho e de detecção. Tentamos minimizar esse problema aderindo a diretrizes rígidas para o manejo pós-operatório. O tamanho da amostra também foi uma questão importante. O orçamento do estudo contou com uma quantidade limitada de recursos para cirurgias robóticas, o que

permitiu a inclusão de até 40 pacientes no grupo RATS, o que pode ter impactado o poder estatístico.

No presente estudo, constatamos que a lobectomia por RATS e a lobectomia por VATS apresentaram desfechos em 90 dias semelhantes. No entanto, a lobectomia por RATS foi associada a uma redução significativa na taxa de reinternação hospitalar em 90 dias. Esse ganho de segurança pode nos ajudar a entender o crescimento da lobectomia por RATS nos últimos anos.⁽⁷⁾ No entanto, estudos maiores são necessários para confirmar nossos achados e explorar melhor as diferenças nas complicações pós-operatórias.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Ricardo Abdalla o conhecimento, comprometimento e dedicação em nos orientar nos casos iniciais. Além disso, agradecemos aos Professores Ivan Ceconello e Ulysses Ribeiro Junior o apoio incondicional e a viabilização da implementação do programa de cirurgia robótica no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Por fim, agradecemos à Evelise Zaidan e ao ICESP.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram da concepção e planejamento do estudo, bem como da interpretação das evidências, da redação e/ou revisão das versões preliminares e final e da aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado

REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [homepage on the Internet]. Plymouth Meeting, PA: NCCN; c2021 [updated 2020 Feb 11; cited 2021 Nov 11]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2020. [Adobe Acrobat document, 240p.]. Available from: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf
2. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):366-378. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.026>
3. Tsukazan MTR, Terra RM, Vigo Á, Fortunato GA, Camargo SM, de Oliveira HA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery yields better outcomes than thoracotomy for anatomical lung resection in Brazil: a propensity score-matching analysis using the Brazilian Society of Thoracic Surgery database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(5):993-998. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx442>
4. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):602-609. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv154>
5. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):836-844. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00173-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00173-X)
6. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2359>
7. Oh DS, Reddy RM, Gorrepati ML, Mehendale S, Reed MF. Robotic-Assisted, Video-Assisted Thoracoscopic and Open Lobectomy: Propensity-Matched Analysis of Recent Premier Data. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(5):1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.06.020>
8. Veronesi G, Galetta D, Maisonneuve P, Melfi F, Schmid RA, Borri A, et al. Four-arm robotic lobectomy for the treatment of early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.10.025>
9. Park BJ, Melfi F, Mussi A, Maisonneuve P, Spaggiari L, Da Silva RK, et al. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term oncologic results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(2):383-389. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.055>
10. Kent M, Wang T, Whyte R, Curran T, Flores R, Gangadharan S. Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: review of a national database. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):236-244. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.117>
11. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ Jr, Howington J, Marshall MB, Yoo AC, et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier).

- J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(3):929-937. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.046>
12. Emmert A, Straube C, Buentzel J, Roeber C. Robotic versus thoracoscopic lung resection: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(35):e7633. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007633>
 13. Louie BE, Wilson JL, Kim S, Cerfolio RJ, Park BJ, Farivar AS, et al. Comparison of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Robotic Approaches for Clinical Stage I and Stage II Non-Small Cell Lung Cancer Using The Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):917-924. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.03.032>
 14. Ninan M, Dylewski MR. Total port-access robot-assisted pulmonary lobectomy without utility thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(2):231-232. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.047>
 15. Seely AJ, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):936-942. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.014>
 16. Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011;12(10):1544-1550. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01221.x>
 17. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
 18. Jean RA, Chiu AS, Boffa DJ, Detterbeck FC, Blasberg JD, Kim AW. When good operations go bad: The additive effect of comorbidity and postoperative complications on readmission after pulmonary lobectomy. *Surgery*. 2018;164(2):294-299. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.03.019>
 19. Jean RA, Chiu AS, Hoag JR, Blasberg JD, Boffa DJ, Detterbeck FC, et al. Identifying Drivers of Multiple Readmissions After Pulmonary Lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(3):947-953. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.08.070>
 20. Stiles BM, Poon A, Giambrone GP, Gaber-Baylis LK, Wu X, Lee PC, et al. Incidence and Factors Associated With Hospital Readmission After Pulmonary Lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):434-443. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.001>
 21. Adams RD, Bolton WD, Stephenson JE, Henry G, Robbins ET, Sommers E. Initial multicenter community robotic lobectomy experience: comparisons to a national database. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):1893-1900. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.02.043>
 22. Oh DS, Cho I, Karamian B, DeMeester SR, Hagen JA. Early adoption of robotic pulmonary lobectomy: feasibility and initial outcomes. *Ann Surg*. 2013;79(10):1075-1080. <https://doi.org/10.1177/000313481307901024>
 23. Reddy RM, Gorrepati ML, Oh DS, Mehendale S, Reed MF. Robotic-Assisted Versus Thoracoscopic Lobectomy Outcomes From High-Volume Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):902-908. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.048>



Prática fisioterapêutica para pacientes hospitalizados com COVID-19

Letícia Marcelino Sotelo Dias¹, Fernando Silva Guimaraes²,
Camila Ferreira Leite³, Flavia Marini Paro⁴, Raquel Annoni⁵,
Ana Carolina Otoni Oliveira⁶, Marilita Falangola Accioly^{5,6},
Marcia Souza Volpe^{1,7}

1. Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Campus Baixada Santista. Santos (SP) Brasil.
2. Departamento de Fisioterapia Cardiopulmonar e Musculoesquelética, Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia e Funcionalidade, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
4. Departamento de Educação Integrada em Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil.
5. Laboratório de Investigação Funcional dos Sistemas Cardiopulmonar e Metabólico, Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG) Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, – UFTM – Uberaba (MG) Brasil.
7. Departamento de Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Campus Baixada Santista. Santos (SP) Brasil.

Recebido: 7 abril 2022.

Aprovado: 7 junho 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Campus Baixada Santista, Santos (SP) Brasil; Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil; Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil; Universidade Federal do Espírito Santo – UFES – Vitória (ES) Brasil; e Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar as indicações de fisioterapia e avaliar as práticas fisioterapêuticas em pacientes com COVID-19 internados na UTI (em ventilação mecânica) ou na enfermaria (em respiração espontânea). **Métodos:** Questionário online, com 50 questões, respondido por fisioterapeutas que atendiam pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil. **Resultados:** Dos 644 fisioterapeutas que iniciaram o questionário, 488 (76%) o concluíram. As principais indicações de fisioterapia relatadas como “muito frequente” e “frequentemente” tanto na UTI quanto na enfermaria pela maioria dos respondentes foram melhora da oxigenação (> 95%) e prevenção de complicações gerais (> 83%). Descondicionamento físico foi considerado uma indicação pouco frequente. Em comparação com as estratégias de mobilização, as intervenções respiratórias apresentaram grande variabilidade em ambos os setores de trabalho, e técnicas consideradas eficazes foram subutilizadas. As técnicas respiratórias mais utilizadas na UTI foram posicionamento (86%), recrutamento alveolar (73%) e compressão torácica expiratória forte e rápida (46%), enquanto, na enfermaria, as mais utilizadas foram posição prona ativa (90%), exercícios respiratórios (88%) e tosse assistida/dirigida (75%). As intervenções de mobilização relatadas por mais de 75% dos respondentes foram sedestação a beira leito, exercícios ativos e resistidos de membros superiores/inferiores, ortostatismo, deambulação e marcha estacionária. **Conclusões:** A indicação menos frequente de fisioterapia foi prevenção do descondicionamento, enquanto melhora da oxigenação foi a mais frequente. Observou-se grande variabilidade nas intervenções respiratórias em comparação com as terapias de mobilização, e há uma clara necessidade de padronização do tratamento fisioterapêutico respiratório para pacientes hospitalizados com COVID-19.

Descritores: COVID-19; Modalidades de fisioterapia; Hospitalização; Estado terminal; Inquéritos e questionários.

INTRODUÇÃO

Desde o surto de COVID-19 em dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 já infectou mais de 450 milhões de pessoas e foi responsável por mais de 6 milhões de mortes globais. O Brasil está entre os dez países mais afetados em termos de mortalidade, juntamente com os Estados Unidos da América e o Reino Unido.⁽¹⁾

Antes da vacinação, aproximadamente 20% dos pacientes infectados necessitavam de hospitalização, e 5% desenvolviam doença crítica com necessidade de suporte de terapia intensiva.⁽²⁾ Os fisioterapeutas têm um papel fundamental no tratamento de pacientes hospitalizados, por meio da utilização de suporte respiratório e mobilização precoce, diminuindo o tempo de internação hospitalar, melhorando a capacidade funcional e diminuindo o número de readmissões e mortes durante o primeiro ano após a alta hospitalar.^(3,4) No Brasil, antes da COVID-19, os fisioterapeutas já eram considerados membros essenciais da equipe de terapia intensiva, e a pandemia fortaleceu o papel desses profissionais.

Assim como na Austrália, Canadá, Itália e Reino Unido, os fisioterapeutas no Brasil são responsáveis pelas terapias respiratórias e de mobilização.⁽⁵⁻⁸⁾ Também são responsáveis pelo manejo da ventilação mecânica juntamente com a equipe médica.⁽⁹⁾ Os principais objetivos da fisioterapia respiratória incluem a promoção de trocas gasosas adequadas, a remoção de secreção das vias aéreas, a redução do

Endereço para correspondência:

Marcia Souza Volpe, Departamento de Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Campus Baixada Santista, Rua Silva Jardim, 136, CEP 11015-020, Santos, SP, Brasil.

Tel.: 55 13 3512-2700. E-mail: marcia.volpe@unifesp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

trabalho respiratório e a prevenção de complicações respiratórias.⁽¹⁰⁾ As intervenções de fisioterapia respiratória são geralmente divididas em duas classes: assistência na remoção de secreções e promoção da expansão pulmonar. No entanto, algumas intervenções funcionam para ambas, como as técnicas que aumentam os volumes inspiratórios, as pressões transpulmonares e a ventilação colateral. A mobilização, componente fundamental da reabilitação de pacientes internados, compreende atividade física suficiente para produzir efeitos fisiológicos agudos que aumentam a ventilação, a circulação, o metabolismo muscular e o estado de alerta a fim de evitar o descondiçãoamento físico e outros efeitos da imobilidade prolongada.⁽¹⁰⁾

Embora o papel da fisioterapia esteja bem estabelecido em muitos países, não há consenso sobre a eficácia de muitas intervenções fisioterapêuticas.⁽¹¹⁻¹³⁾ Em 2020, alguns documentos com recomendações detalhadas para o tratamento fisioterapêutico de pacientes hospitalizados com COVID-19 foram publicados para orientar os fisioterapeutas na linha de frente.^(6,7,14-16) No entanto, em virtude da necessidade urgente de apoio e da falta de informações científicas sobre fisioterapia na COVID-19, dada a novidade da doença, essas orientações foram baseadas principalmente em consensos de especialistas.

Esta pesquisa foi realizada para identificar as indicações de fisioterapia e avaliar as práticas fisioterapêuticas em pacientes com COVID-19 internados em UTI (em ventilação mecânica) ou em enfermaria (em respiração espontânea).

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa transversal com questionário online. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Protocolo n. 44771021.2.0000.5505) e relatado seguindo *Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies*.⁽¹⁷⁾ A pesquisa foi realizada entre junho e outubro de 2021.

Fisioterapeutas que atenderam pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil por um período de pelos menos dois meses eram elegíveis para responder ao questionário. No Brasil, não há um quadro amostral de fisioterapeutas que trabalharam em hospitais de referência para o atendimento de pacientes com COVID-19. De acordo com o governo federal, tivemos um número médio de 40.000 leitos de UTI durante os primeiros 15 meses da pandemia de COVID-19. O número de fisioterapeutas trabalhando com pacientes com COVID-19 poderia ter sido estimado com base no número de leitos de UTI, mas provavelmente seria impreciso. Os serviços de fisioterapia diferem muito entre os hospitais e regiões do Brasil quanto à duração dos plantões, o número de fisioterapeutas por leito de UTI e outros aspectos. Portanto, não foi possível realizar um cálculo do tamanho da amostra. Em vez disso, foi empregada uma estratégia de recrutamento

baseada no efeito bola de neve e no apoio de grupos de redes de profissionais na divulgação do questionário.

Os convites para participar da pesquisa foram enviados aos potenciais participantes por meio de redes sociais e e-mails, e esses potenciais participantes foram incentivados a encaminhar o link do questionário para outros colegas. A Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR) e os Conselhos Regionais de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (CREFITO) de quatro estados e de uma região do Brasil (São Paulo, Minas Gerais, Pernambuco, Rondônia e região Norte) apoiaram o estudo enviando o questionário a seus associados.

Um comitê de especialistas desenvolveu o questionário após várias reuniões. O grupo foi formado por 6 fisioterapeutas experientes, todos professores de universidades federais de cinco estados brasileiros. O questionário foi desenvolvido em uma plataforma de software segura e baseada na Web (REDCap) hospedada na Universidade Federal do Ceará.⁽¹⁸⁾ A primeira versão do instrumento foi previamente testada quanto à validade de conteúdo, clareza, relevância e completude por 15 fisioterapeutas com diferentes níveis de experiência e de diferentes regiões do Brasil. Em seguida, o comitê discutiu as sugestões recebidas, e foram feitas pequenas modificações na versão final do instrumento.

O questionário continha 50 questões referentes a informações profissionais, características do hospital de atuação do respondente, indicações de fisioterapia e intervenções respiratórias/de mobilização. Solicitou-se aos participantes que, ao responderem às questões referentes à aplicação das técnicas, considerassem que os pacientes apresentavam condições clínicas favoráveis para sua utilização. Mais informações sobre o questionário são apresentadas no material suplementar.

As questões referentes às indicações de fisioterapia e intervenções utilizadas eram fechadas e foram pontuadas em uma escala Likert de cinco pontos; as opções de resposta eram "muito frequente", "frequentemente", "ocasionalmente", "raramente" ou "nunca". As questões que indagavam sobre a utilização de um instrumento específico, como insuflação-exsuflação mecânica (MI-E, do inglês *mechanical insufflation-exsufflation*), também tinham a opção "não tenho o recurso". As respostas marcadas como "raramente" ou "nunca" abriam outra questão perguntando por que aquele instrumento ou técnica específica foi utilizado "raramente" ou "nunca".

O tempo estimado de preenchimento do questionário variou entre 10-12 min para fisioterapeutas que trabalhavam em UTIs ou enfermarias e entre 20-25 min para aqueles que trabalhavam em ambos os setores. Os respondentes que trabalhavam em ambos os setores e concluíram o questionário em menos de 10 min foram excluídos da análise. Uma cópia do questionário está disponível no material suplementar.

Os dados foram resumidos por meio de estatística descritiva relatada como mediana (IIQ) ou frequência absoluta e relativa para dados categóricos.

RESULTADOS

Após a remoção de 60 duplicatas, o número de fisioterapeutas que consentiram em participar e iniciaram o questionário foi de 643, dos quais 488 concluíram o questionário, resultando em uma taxa de conclusão de 76%. No entanto, 3 respondentes foram excluídos porque concluíram o questionário em menos de 10 min.

As características dos respondentes (N = 485) e do principal hospital de atuação são apresentadas na Tabela 1. A mediana de idade dos fisioterapeutas foi de 33 anos, e a mediana de tempo de experiência profissional foi de 9 anos. As características mais comuns dos participantes foram ter especialização

Tabela 1. Características dos respondentes (N = 485).^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos	33 [28-40]
Sexo masculino	126 (26)
Regiões brasileiras	
Sudeste	298 (61)
Nordeste	102 (21)
Sul	54 (11)
Centro-Oeste	21 (4)
Norte	10 (2)
Tempo de formado(a), anos	9 [4-15]
Qualificação	
Especialização ^b	390 (80)
Pós-graduação <i>stricto sensu</i>	96 (20)
Especialista certificado(a)	61 (13)
Tempo de experiência hospitalar, meses	
< 3	7 (1)
3-11	56 (12)
12-60	169 (35)
> 61	253 (52)
Setor de trabalho	
Enfermaria	47 (10)
UTI	213 (44)
Ambos	225 (47)
Tipo de hospital	
Público	320 (66)
Privado	124 (26)
Outros	41 (9)
Hospital universitário	
Sim	188 (39)
Pacientes atendidos na UTI por turno de 6 h	10 [7-10]
Tempo de experiência hospitalar com COVID-19, meses	15 [12-16]
Capacitação em COVID-19	
Sim	425 (88)
Tipo de capacitação em COVID-19	
Virtual	380 (78)
Virtual (pelo menos 10 h)	224 (46)
Leitura de artigos	391 (81)

^aValores expressos em n (%) ou mediana [IIQ]. ^bAs especializações devem ter carga horária mínima de 360 h.

(80%), trabalhar em hospitais há > 5 anos (52%) e trabalhar tanto em enfermarias quanto em UTIs (47%). A maioria trabalhava em hospital público (66%) não vinculado a uma universidade (61%) e possuía alguma capacitação em COVID-19 (88%). A mediana de experiência no atendimento de pacientes com COVID-19 foi de 15 meses, e a mediana do número de pacientes atendidos por turno de 6 h na UTI foi de 10.

Indicações percebidas de fisioterapia na UTI e na enfermaria

A frequência das indicações percebidas de fisioterapia é apresentada na Figura 1. Manejo da ventilação mecânica, melhora da oxigenação, desmame da ventilação mecânica, auxílio na remoção de secreções, expansão pulmonar e prevenção de complicações pulmonares e gerais foram relatadas como indicações frequentes de fisioterapia pela maioria (> 80%) dos respondentes que trabalhavam na UTI. Prevenção do descondiçãoamento físico, que incluía ganho ou manutenção da capacidade aeróbia e da força muscular, foi relatada como indicação frequente de fisioterapia por menos de 65% dos fisioterapeutas.

Melhora da oxigenação, redução do trabalho respiratório e prevenção de complicações pulmonares e gerais foram consideradas indicações frequentes de fisioterapia por mais de 80% dos respondentes que trabalhavam em enfermaria. No entanto, prevenção do descondiçãoamento físico foi considerada uma indicação frequente por menos de 58% dos respondentes, enquanto auxílio na remoção de secreções foi relatado como "raramente" ou "nunca" por 46%.

Prática fisioterapêutica na UTI

A Figura 2 ilustra a frequência das intervenções respiratórias e de mobilização relatadas para pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica. A técnica de remoção de secreções mais relatada foi o posicionamento (82%), seguido pela compressão torácica expiratória forte e rápida (46%). As técnicas menos relatadas foram percussão torácica (1%), manobra PEEP-zero *end-expiratory pressure* (PEEP-ZEEP; 13%) e hiperinsuflação manual (18%). Para a expansão pulmonar, as intervenções mais citadas foram posicionamento (89%) e manobra de recrutamento alveolar (73%), enquanto hiperinsuflação manual foi a menos citada (15%).

No tocante à mobilização, exercícios ativos e resistidos de membros superiores/inferiores, sedestação beira leito, ortostatismo, deambulação e marcha estacionária foram relatados como "muito frequente" e "frequentemente" por mais de 70% dos respondentes. As intervenções menos citadas foram eletroestimulação neuromuscular (EENM), agachamentos e subir e descer degraus. No entanto, entre os 54% dos respondentes que "nunca" citaram EENM, 39% relataram que o dispositivo não estava disponível em suas instituições, o mesmo ocorrendo com cicloergômetros, em 20% e 14%, respectivamente (Figura 2).

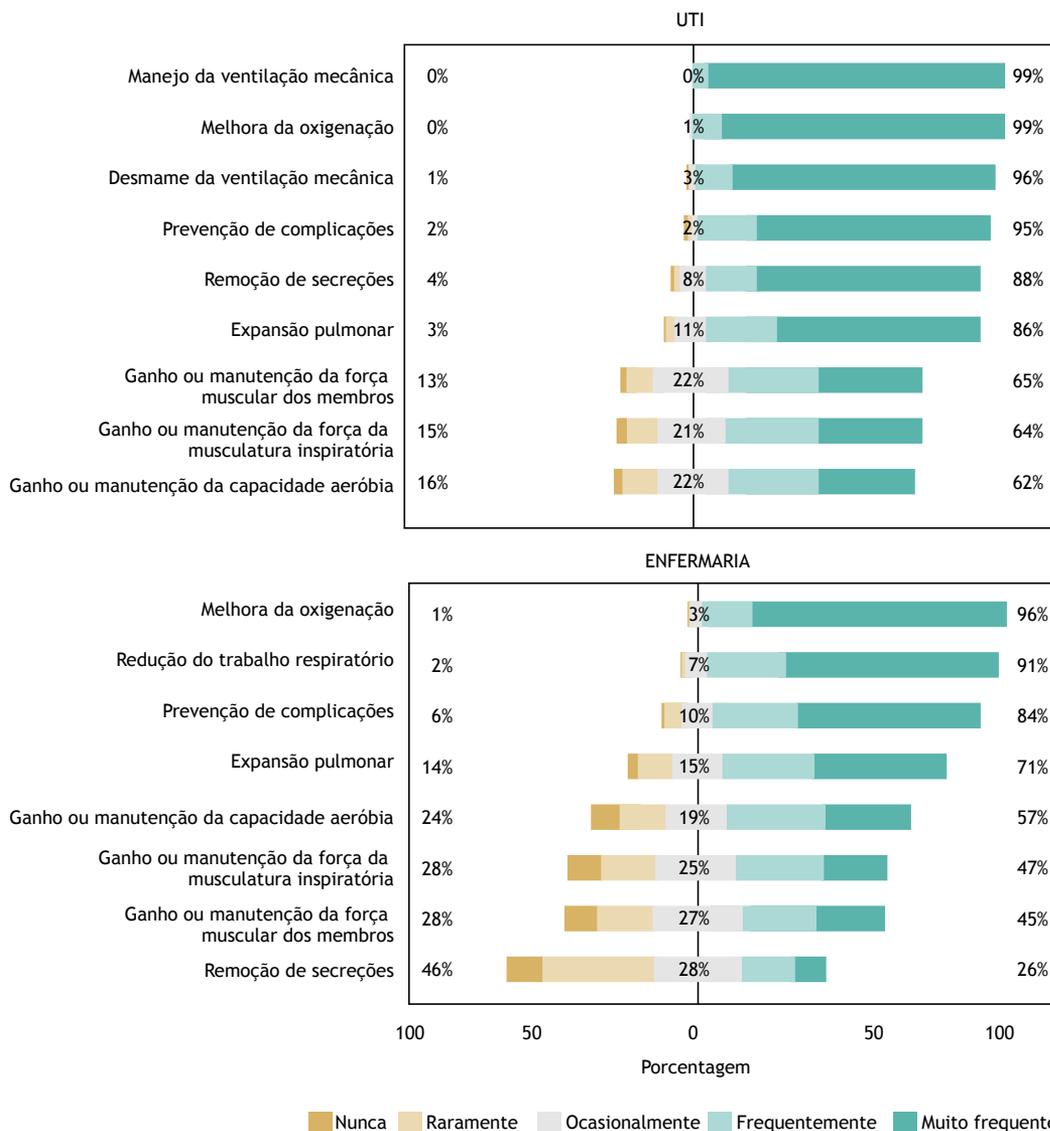


Figura 1. Frequência das indicações percebidas de fisioterapia para pacientes com COVID-19 internados na UTI e na enfermaria.

A Figura 3 apresenta os motivos para a escolha da opção “nunca” ou “raramente” em relação à utilização das intervenções respiratórias menos relatadas da pesquisa. Claramente, o principal motivo para a não utilização da hiperinsuflação manual para remoção de secreções ou expansão pulmonar foi a biossegurança, por causa do risco de produção de aerossóis. Quase 70%, 35% e 34% dos fisioterapeutas, respectivamente, não sabiam realizar o *flow bias* expiratório, a hiperinsuflação com o ventilador e a manobra PEEP-ZEEP. Percussão torácica, vibração e manobra de compressão-descompressão torácica manual (CDTM) foram relatadas como “nunca” ou “raramente” utilizadas principalmente por causa da crença de que essas técnicas não têm eficácia comprovada e de que existem outras mais eficazes. Os motivos detalhados para a escolha da opção “nunca” ou “raramente” em relação à

utilização de cada uma das intervenções respiratórias pesquisadas são apresentados nas Tabelas S1 e S2.

Noventa por cento dos respondentes que relataram “nunca” ou “raramente” utilizar exercícios passivos de membros superiores/inferiores acreditavam que outras técnicas eram mais eficazes. Os motivos mais frequentes para a não utilização de agachamentos ou da técnica de subir e descer degraus foram o estado funcional ruim da maioria dos pacientes com COVID-19 e o perfil bastante grave da maioria dos pacientes (Tabela S3).

Prática fisioterapêutica na enfermaria

A Figura 4 ilustra a frequência das intervenções respiratórias e de mobilização para pacientes com COVID-19 em respiração espontânea. As técnicas de remoção de secreções mais citadas foram o posicionamento (78%), tosse assistida/dirigida (75%), ciclo ativo da respiração (64%) e técnica de

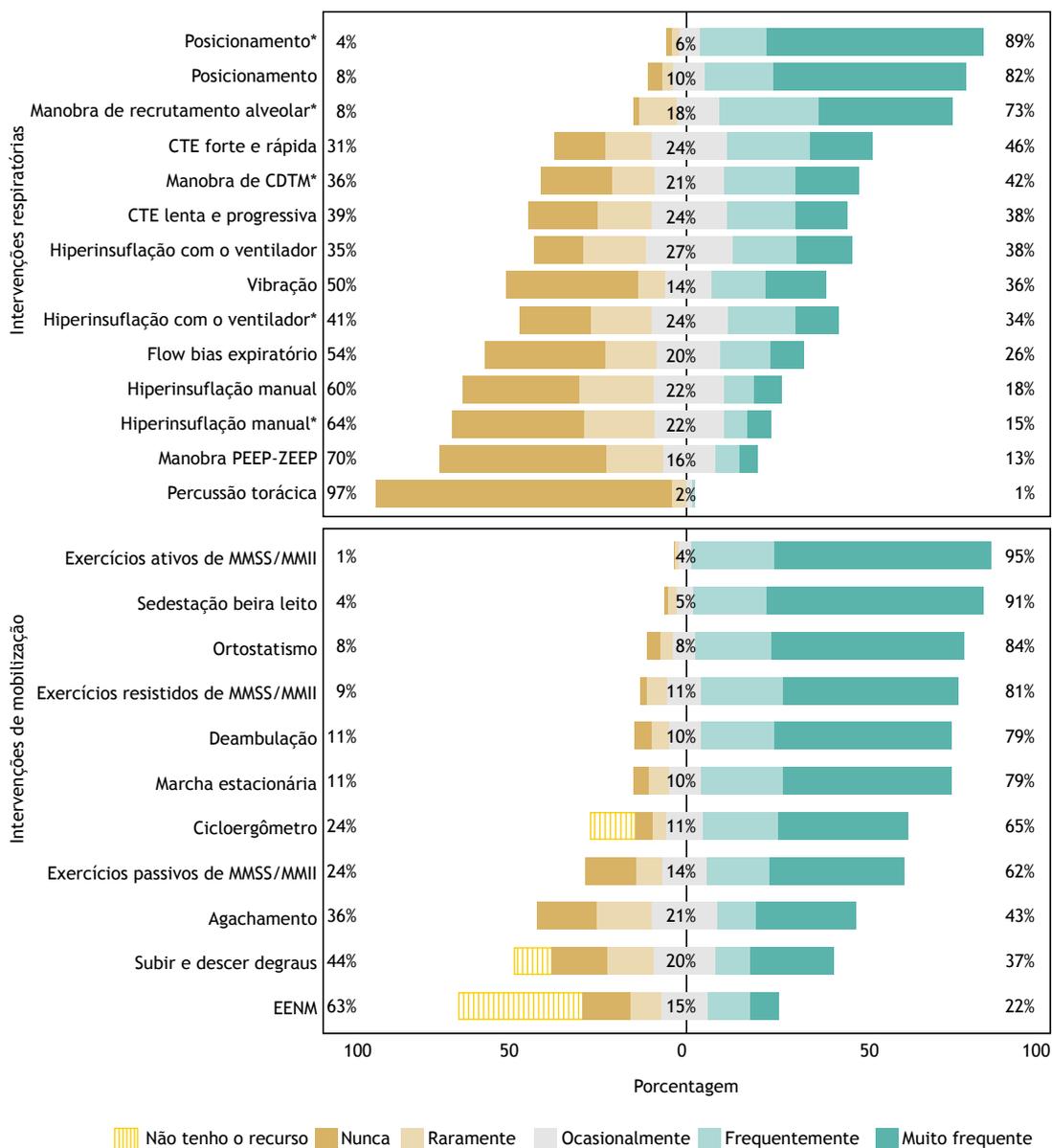


Figura 2. Frequência das intervenções respiratórias e de mobilização relatadas para pacientes em ventilação mecânica. As intervenções respiratórias incluem técnicas para expansão pulmonar e remoção de secreções das vias aéreas. CTE: compressão torácica expiratória; CDTM: compressão-descompressão torácica manual; ZEEP: zero end-expiratory pressure (pressão expiratória final zero); MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; e EENM: eletroestimulação neuromuscular. *Técnicas utilizadas para expansão pulmonar.

expiração forçada (TEF; 59%). As menos relatadas foram percussão torácica (1%), drenagem autógena (20%) e vibração (35%). Para a expansão pulmonar, as intervenções mais citadas foram posição prona ativa (90%) e exercícios respiratórios (88%). Apenas agachamento, subir e descer degraus e EENM foram menos relatados para a prevenção do descondiçãoamento. A EENM e o cicloergômetro "nunca" foram utilizados por 41% de 68% dos respondentes e por 15% de 24%, respectivamente, pois os aparelhos não estavam disponíveis em suas instituições.

As intervenções instrumentais menos utilizadas foram MI-E (86%), espirometria de incentivo (77%)

e dispositivos de pressão expiratória positiva (PEP) oscilatória (70%; Figura S1). No entanto, uma proporção significativa dos fisioterapeutas informou que MI-E (48%) e dispositivos de PEP oscilatória (31%) não estavam disponíveis em suas instituições.

A Figura 5 apresenta os motivos para a escolha da opção "nunca" ou "raramente" em relação à utilização das intervenções respiratórias menos citadas da pesquisa. O motivo mais declarado para a não utilização da percussão torácica e da espirometria de incentivo foi que as técnicas não têm respaldo científico; em relação à vibração, drenagem autógena, PEP oscilatória, respiração por pressão positiva intermitente e CDTM, o

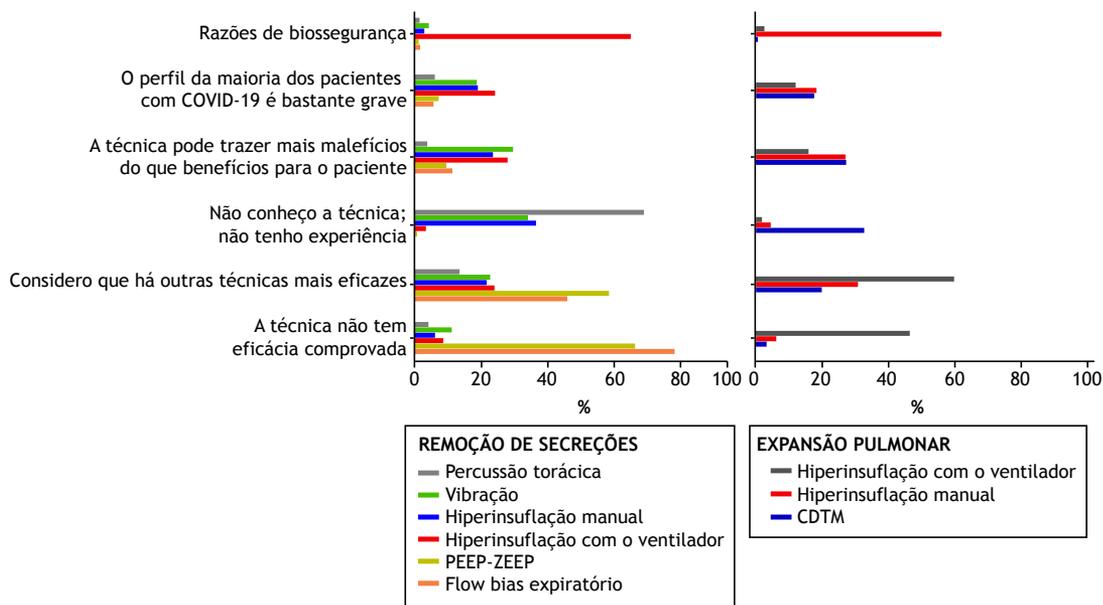


Figura 3. Motivos relatados para a escolha da opção “nunca” ou “raramente” em relação à utilização das técnicas de fisioterapia respiratória para pacientes em ventilação mecânica menos citadas da pesquisa. As intervenções para auxiliar a na remoção de secreções são exibidas à esquerda e as para promover a expansão pulmonar são exibidas à direita. ZEEP: zero end-expiratory pressure (pressão expiratória final zero); e CDTM: compressão-descompressão torácica manual.

principal motivo foi que existem outras técnicas mais eficazes; e as máscaras de PEP nunca/raramente eram utilizadas porque não faziam parte do protocolo da instituição. A PEP oscilatória e a respiração por pressão positiva intermitente também eram menos aplicadas por razões de biossegurança. Um motivo frequente para a não utilização da MI-E foi que a técnica não fazia parte do protocolo da instituição, mas também o fato de que não sabiam utilizá-la.

O motivo mais relatado para a não utilização de agachamentos ou da técnica de subir e descer degraus foi o estado funcional ruim da maioria dos pacientes com COVID-19. Os motivos detalhados para a escolha da opção “nunca” ou “raramente” em relação à utilização de cada uma das intervenções respiratórias e de mobilização pesquisadas são apresentados nas Tabelas S4 a S6.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a descrever respostas autorrelatadas sobre as indicações de fisioterapia e a prática fisioterapêutica em pacientes hospitalizados com COVID-19. A indicação menos frequente de fisioterapia em pacientes em ventilação mecânica foi prevenção do descondiçãoamento físico, que incluía ganho ou manutenção da capacidade aeróbia e da força muscular. Em pacientes em respiração espontânea, prevenção do descondiçãoamento também foi menos relatada, juntamente com auxílio na remoção de secreções. Além disso, o presente estudo revelou grande variabilidade nas intervenções respiratórias em comparação com as práticas de mobilização tanto para pacientes em ventilação mecânica quanto para pacientes

em respiração espontânea, e houve subutilização de técnicas consideradas eficazes.

O baixo número de encaminhamentos para terapia de mobilização pode ter pelo menos duas explicações: o perfil bastante grave dos pacientes com COVID-19 e a alta demanda por tratamento respiratório aliada à limitação de pessoal. Em virtude do aumento do número de hospitalizações durante a pandemia, os pacientes com COVID-19 encaminhados para fisioterapia geralmente apresentavam doença grave ou crítica, limitando as intervenções de mobilização. Um estudo observacional realizado no Reino Unido relatou que o tempo médio para a primeira mobilização dos pacientes de UTI com COVID-19 foi de 14 dias em razão da gravidade da doença,⁽⁵⁾ enquanto o tempo para a primeira mobilização dos pacientes de UTI sem COVID-19 foi de 8 dias em um estudo anterior do mesmo grupo.⁽¹⁹⁾ A alta demanda por tratamento respiratório aliada à limitação de pessoal é corroborada pelo achado de que os respondentes atendiam uma mediana de 10 pacientes em um turno de 6 h. Isso significa que, considerando que é gasta pelo menos 1 h para resolver tarefas burocráticas, como registrar as sessões de fisioterapia nos prontuários dos pacientes, eles dispunham de 30 min por paciente, o que é bastante complicado para fornecer o tratamento completo e utilizar equipamentos de proteção individual (EPI) adequadamente, conforme recomendado. Isso está de acordo com o estudo de Li et al.,⁽²⁰⁾ que relataram que as sessões de fisioterapia, incluindo manejo respiratório e exercícios de mobilidade, para pacientes com COVID-19 duravam 30-40 min, sem incluir o tempo de colocação e retirada de EPI. Além disso, para reforçar esse ponto de vista, foi demonstrado que é preciso mais de uma pessoa para

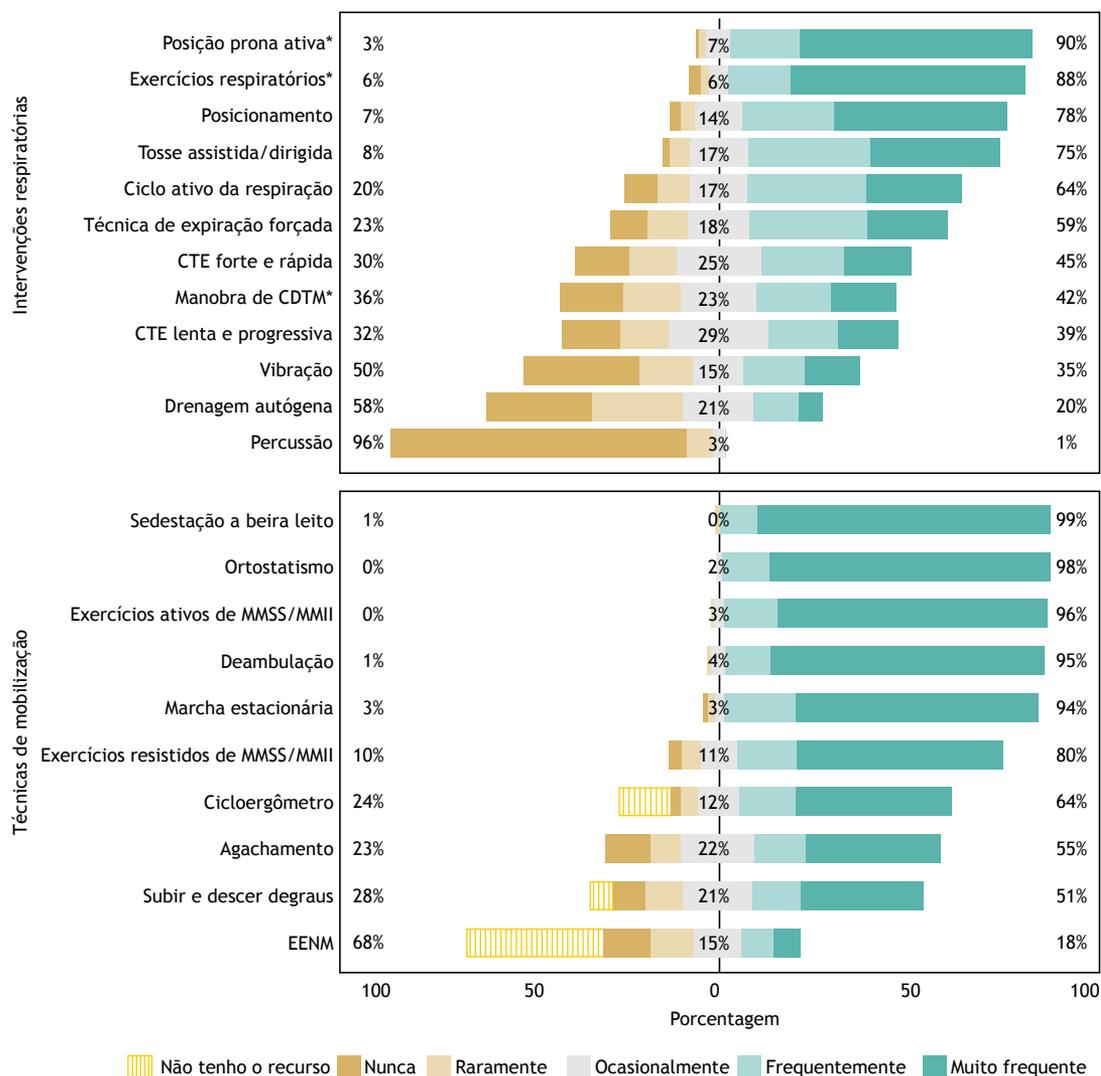


Figure 4. Frequência das intervenções respiratórias e de mobilização relacionadas para pacientes em respiração espontânea na enfermaria. As intervenções respiratórias incluem técnicas para expansão pulmonar e remoção de secreções. CTE: compressão torácica expiratória; CDTM: compressão-descompressão torácica manual; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; e EENM: eletroestimulação neuromuscular. *Técnicas utilizadas para expansão pulmonar.

mobilizar um paciente crítico em ventilação mecânica com segurança.⁽²¹⁾

Embora a remoção de secreções tenha sido considerada uma indicação frequente de fisioterapia em pacientes em ventilação mecânica, apenas 26% dos respondentes a relataram como indicação frequente de fisioterapia em pacientes em respiração espontânea na enfermaria. Esse resultado concorda com estudos que relataram que a ocorrência de retenção de secreções nas vias aéreas era esperada em apenas 28-33% dos pacientes com COVID-19 grave internados em enfermaria.^(22,23)

As indicações de fisioterapia mais relatadas pelos respondentes que trabalhavam em UTI — manejo da ventilação mecânica e melhora da oxigenação — e por aqueles que trabalhavam na enfermaria — também manejo da ventilação mecânica e redução do trabalho respiratório — reforçam a gravidade da doença respiratória dos pacientes hospitalizados com COVID-19.

A utilização relatada das intervenções respiratórias foi claramente mais errática do que a das intervenções de mobilização tanto na UTI quanto na enfermaria. Isso pode ser explicado pela falta de consenso em todo o mundo sobre as intervenções respiratórias mais eficazes para pacientes em ventilação mecânica e pacientes em respiração espontânea.⁽¹¹⁻¹³⁾ Além disso, a COVID-19, como uma doença nova, pode ter trazido mais incertezas para os fisioterapeutas durante sua prática.

Em nosso estudo, as técnicas manuais foram menos aplicadas tanto em pacientes em ventilação mecânica quanto em pacientes em respiração espontânea. De fato, a percussão torácica e a vibração foram rejeitadas por 96% e 50% dos respondentes, respectivamente, principalmente por acreditarem que elas não têm eficácia comprovada. Compressão torácica expiratória forte e rápida e CDTM foram as técnicas manuais mais aplicadas, mas apenas por 45% e 42% dos

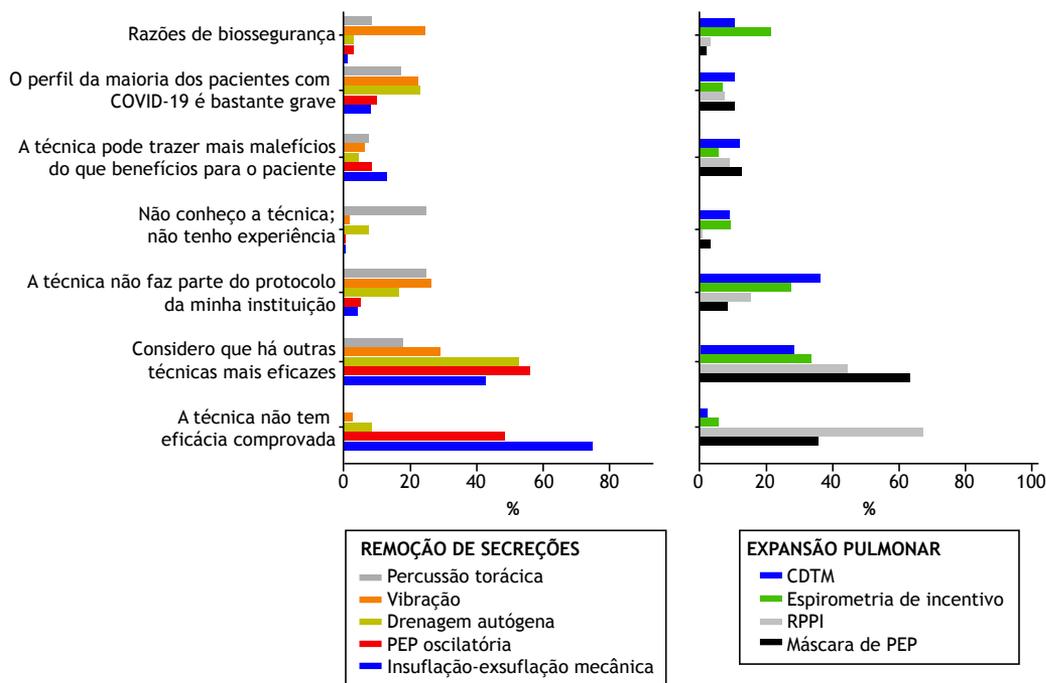


Figura 5. Motivos relatados para a escolha da opção “nunca” ou “raramente” em relação à utilização das técnicas de fisioterapia respiratória para pacientes em respiração espontânea menos citadas da pesquisa. As intervenções para auxiliar na remoção de secreções são exibidas à esquerda e as para promover a expansão pulmonar são exibidas à direita. PEP: pressão expiratória positiva; CDTM: compressão-descompressão torácica manual; e RPPI: respiração por pressão positiva intermitente.

respondentes, respectivamente. Como os fisioterapeutas foram orientados a sempre considerar os benefícios do tratamento versus os riscos de transmissão do vírus e havia escassez de EPI,⁽¹⁴⁾ a decisão de não utilizar intervenções manuais pode ter sido fortalecida.

No caso de pacientes em ventilação mecânica, a hiperinsuflação manual, procedimento amplamente contraindicado nas diretrizes por causa da produção de aerossóis, foi aplicada por apenas 15-18% dos respondentes.⁽⁷⁾ Manobra PEEP-ZEEP, hiperinsuflação com o ventilador e, especialmente, *flow bias* expiratório foram pouco aplicados, pois os respondentes não conheciam ou não tinham experiência na aplicação dessas técnicas. Como a utilização do *flow bias* expiratório tem uma lógica clara^(24,25) e a hiperinsuflação com o ventilador é tão eficaz quanto à hiperinsuflação manual — com vantagens e sem risco de dispersão de aerossóis^(7,26) — esses resultados retratam o atraso entre a produção de conhecimento e sua incorporação à prática clínica. O segundo principal motivo para a não aplicação da PEEP-ZEEP e da hiperinsuflação com o ventilador foi que os respondentes acreditavam que essas técnicas poderiam trazer mais malefícios do que benefícios para o paciente. Alguns profissionais provavelmente tinham receio de aplicar altas pressões de distensão e ZEEP no contexto da COVID-19 em virtude do risco de aumentar a lesão pulmonar.^(27,28) De fato, vale ressaltar que a manobra PEEP-ZEEP e a utilização do *flow bias* expiratório necessitam de mais estudos para fundamentar sua aplicação.^(29,30)

As técnicas que utilizam a modulação do fluxo aéreo para auxiliar na remoção de secreções são consideradas eficazes para pacientes com hipersecreção de muco e são geralmente preferidas por eles.^(31,32) Dentre essas técnicas, o ciclo ativo da respiração foi recomendado pela maioria das diretrizes para pacientes hospitalizados com COVID-19.^(7,14,16,33) Segundo nosso questionário, o ciclo ativo da respiração, a TEF e a drenagem autóloga foram utilizados por 64%, 59% e 28% dos respondentes, respectivamente. O principal motivo para a não utilização do ciclo ativo da respiração, da TEF e, especialmente, da drenagem autóloga foi que os respondentes consideravam que havia outras técnicas mais eficazes. Esses resultados sugerem que os respondentes podem não estar bem instruídos sobre essas técnicas. Um motivo mais plausível para a não utilização de técnicas de modulação do fluxo aéreo seria o perfil bastante grave dos pacientes com COVID-19. Todas as técnicas realizadas de forma ativa pelo paciente podem aumentar o trabalho respiratório, o que não é recomendado para pacientes com doença moderada/grave, principalmente aqueles com baixa reserva respiratória.⁽⁶⁾

De fato, o estado funcional ruim dos pacientes com COVID-19 foi o motivo mais relatado para a não utilização de agachamentos e da técnica de subir e descer degraus durante a terapia de mobilização. Esses exercícios exigem muita energia para a maioria dos pacientes com COVID-19, e as diretrizes recomendam que a intensidade do exercício seja definida de leve a moderada, dependendo da condição clínica do paciente.

Por exemplo, Righetti et al.⁽⁹⁾ recomendaram a utilização de uma classificação < 3 na escala modificada de classificação de esforço percebido de Borg para pacientes com COVID-19 leve na fase aguda, enquanto Zhao et al.⁽³⁴⁾ sugeriram uma pontuação ≤ 3 para doença leve e < 3 para doença moderada.

Em relação às intervenções instrumentais, a espirometria de incentivo e a PEP oscilatória foram extremamente subutilizadas nas instituições onde estavam disponíveis. A espirometria de incentivo, que não é recomendada por duas diretrizes,^(6,7) foi rejeitada por quase 70% dos respondentes, por acreditarem que ela não tem eficácia comprovada. A PEP oscilatória foi incluída na lista de procedimentos potencialmente geradores de aerossóis, o que provavelmente explica a baixa adesão a essa técnica.⁽⁷⁾

Surpreendentemente, a maioria dos respondentes tinha especialização em fisioterapia relacionada à prática hospitalar, mas isso não impediu a subutilização de técnicas eficazes. Para ter especialização, os participantes precisam passar por um mínimo de 360 h de capacitação. No entanto, nenhuma informação adicional foi coletada para determinar a qualidade dos programas; por exemplo, se o programa de especialização era credenciado pelo Ministério da Educação.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, foi utilizada uma amostra de conveniência, a qual pode não representar com precisão os fisioterapeutas do Brasil. No entanto, a amostra deste estudo incluiu respondentes de todas as regiões brasileiras, embora em proporções diferentes. Em segundo lugar, como os respondentes foram orientados a responder às questões considerando que foram preenchidos os critérios de segurança do paciente para a utilização das técnicas, as porcentagens das intervenções relatadas podem diferir da prática fisioterapêutica no cenário real. Portanto, os resultados deste estudo refletem preferências, percepções e limitações relacionadas à prática de fisioterapeutas envolvidos no tratamento de pacientes com COVID-19.

Esta pesquisa sobre a prática fisioterapêutica autorrelatada revelou que a indicação menos frequente de fisioterapia foi prevenção do descondiçãoamento, enquanto melhora da oxigenação foi a mais frequente, tanto para pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica quanto em respiração espontânea. Também revelou variabilidade nas intervenções respiratórias em comparação com as terapias de mobilização. Além disso, trouxe à luz algumas lacunas na compreensão dos fisioterapeutas sobre as intervenções respiratórias, assim como a clara necessidade de padronização do tratamento fisioterapêutico respiratório para essa população de pacientes.

Trabalhos futuros devem primeiro estabelecer quais intervenções e desfechos fisioterapêuticos devem ser investigados. Depois disso, essas intervenções devem ser avaliadas por meio de estudos de alta qualidade para esclarecer o melhor tratamento fisioterapêutico baseado em evidências para pacientes críticos com COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos sinceramente a todos os fisioterapeutas que responderam ao questionário, assim como à ASSOBRAFIR, CREFITO-1, CREFITO-3, CREFITO-4, CREFITO-12 e CREFITO-18 o compartilhamento do questionário.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LMSD, FSG, CLF e MSV: desenho do estudo e redação do manuscrito. LMSD e ACOO: coleta dos dados. CLF, FMP, RA, MA e MSV: responsabilidade pela integridade dos dados. LMSD, FSG, CLF e MSV: análise dos dados. Todos os autores revisaram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2022 [cited 2022 Apr 3]. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
3. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(4):536-542. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.002>
4. Morris PE, Griffin L, Berry M, Thompson C, Hite RD, Winkelman C, et al. Receiving early mobility during an intensive care unit admission is a predictor of improved outcomes in acute respiratory failure. *Am J Med Sci*. 2011;341(5):373-377. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31820ab4f6>
5. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, Veenith T, Whitehouse T, Snelson C. Rehabilitation Levels in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Requiring Invasive Ventilation. An Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):122-129. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-560OC>
6. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1):10.4081/monaldi.2020.1285. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1285>
7. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother*. 2020;66(2):73-82. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>
8. Newman ANL, Kho ME, Harris JE, Fox-Robichaud A, Solomon P. Survey of Physiotherapy Practice in Ontario Cardiac Surgery

- Intensive Care Units. *Physiother Can.* 2022;74(1):25-32. <https://doi.org/10.3138/ptc-2020-0069>
9. Righetti RF, Onoue MA, Politi FVA, Teixeira DT, Souza PN, Kondo CS, et al. Physiotherapy Care of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - A Brazilian Experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2017. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2017>
 10. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1188-1199. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1026-7>
 11. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest.* 2013;144(3):825-847. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2930>
 12. van der Lee L, Hill AM, Patman S. A survey of clinicians regarding respiratory physiotherapy intervention for intubated and mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. What is current practice in Australian ICUs?. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(4):812-820. <https://doi.org/10.1111/jep.12722>
 13. van der Lee L, Hill AM, Jacques A, Patman S. Efficacy of Respiratory Physiotherapy Interventions for Intubated and Mechanically Ventilated Adults with Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physiother Can.* 2021;73(1):6-18. <https://doi.org/10.3138/ptc-2019-0025>
 14. Felten-Barentsz KM, van Oorsouw R, Klooster E, Koenders N, Driehuis F, Hulzebos EHJ, et al. Recommendations for Hospital-Based Physical Therapists Managing Patients With COVID-19. *Phys Ther.* 2020;100(9):1444-1457. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa114>
 15. Vitacca M, Carone M, Clini EM, Paneroni M, Lazzeri M, Lanza A, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration.* 2020;99(6):493-499. <https://doi.org/10.1159/000508399>
 16. Jiandani MP, Agarwal B, Baxi G, Kale S, Pol T, Bhise A, et al. Evidence-based National Consensus: Recommendations for Physiotherapy Management in COVID-19 in Acute Care Indian Setup. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(10):905-913. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23564>
 17. Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T, Nam NH, Ng SJ, Abbas KS, et al. A Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies (CROSS). *J Gen Intern Med.* 2021;36(10):3179-3187. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06737-1>
 18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
 19. McWilliams D, Jones C, Atkins G, Hodson J, Whitehouse T, Veenith T, et al. Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial. *J Crit Care.* 2018;44:407-412. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.001>
 20. Li L, Yu P, Yang M, Xie W, Huang L, He C, et al. Physical Therapist Management of COVID-19 in the Intensive Care Unit: The West China Hospital Experience. *Phys Ther.* 2021;101(1):pzaa198. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa198>
 21. Pawlik AJ, Kress JP. Issues affecting the delivery of physical therapy services for individuals with critical illness. *Phys Ther.* 2013;93(2):256-265. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110445>
 22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 24. Volpe MS, Adams AB, Amato MB, Marini JJ. Ventilation patterns influence airway secretion movement. *Respir Care.* 2008;53(10):1287-1294.
 25. Li Bassi G, Saucedo L, Marti JD, Rigol M, Esperatti M, Luque N, et al. Effects of duty cycle and positive end-expiratory pressure on mucus clearance during mechanical ventilation*. *Crit Care Med.* 2012;40(3):895-902. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236efb5>
 26. Paulus F, Binnekade JM, Vroom MB, Schultz MJ. Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review. *Crit Care.* 2012;16(4):R145. <https://doi.org/10.1186/cc11457>
 27. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest.* 1999;116(1 Suppl):9S-15S. https://doi.org/10.1378/chest.116.suppl_1.9S-a
 28. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):433-434. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)
 29. Amaral BLR, de Figueiredo AB, Lorena DM, Oliveira ACO, Carvalho NC, Volpe MS. Effects of ventilation mode and manual chest compression on flow bias during the positive end- and zero end-expiratory pressure manoeuvre in mechanically ventilated patients: a randomised crossover trial. *Physiotherapy.* 2020;106:145-153. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2018.12.007>
 30. Volpe MS, Guimarães FS, Morais CC. Airway Clearance Techniques for Mechanically Ventilated Patients: Insights for Optimization. *Respir Care.* 2020;65(8):1174-1188. <https://doi.org/10.4187/respcare.07904>
 31. McIlwaine M, Bradley J, Elborn JS, Moran F. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160086. <https://doi.org/10.1183/16000617.0086-2016>
 32. Fink JB. Forced expiratory technique, directed cough, and autogenic drainage. *Respir Care.* 2007;52(9):1210-1223.
 33. Battaglini D, Robba C, Caiffa S, Ball L, Brunetti I, Loconte M, et al. Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;282:103529. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103529>
 34. Zhao HM, Xie YX, Wang C; Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(13):1595-1602. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000848>



PET/TC e mediadores inflamatórios na doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica

Andréa L Bastos¹, Gilda A Ferreira², Marcelo Mamede¹,
Eliane V Mancuzo³, Mauro M Teixeira⁴, Flávia P S T Santos⁵,
Cid S Ferreira⁶, Ricardo A Correa³

1. Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Departamento de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 7 outubro 2021.

Aprovado: 3 março 2022.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em pacientes com esclerose sistêmica (ES), a doença pulmonar intersticial (DPI) e a hipertensão pulmonar são as principais causas de comprometimento da qualidade de vida e mortalidade. A DPI associada à ES envolve atividade de autoanticorpos, inflamação, obstrução de pequenos vasos e deposição tecidual de colágeno que evolui para fibrose.⁽¹⁾ Frequentemente ocorre na forma cutânea difusa e pode assumir expressões variadas ao longo de sua evolução.⁽²⁾ Predomina o padrão histológico de pneumonia intersticial não específica (PINE); pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia em organização (PO) são raramente observadas.^(1,3) Um padrão recentemente descrito de acometimento pulmonar intersticial é a fibrose centrolobular, que tem sido associada à aspiração pulmonar crônica por refluxo gastroesofágico.⁽⁴⁾ O exame anatomopatológico pulmonar é o método padrão ouro

RESUMO

Objetivo: Investigar a correlação entre achados de TCAR e a atividade metabólica pulmonar nas regiões correspondentes por meio de PET/TC com ¹⁸F-FDG e marcadores inflamatórios em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) associada à esclerose sistêmica (ES). **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 23 pacientes adultos com DPI associada à ES sem outras doenças do tecido conjuntivo. O estudo também envolveu PET/TC com ¹⁸F-FDG, TCAR, dosagem sérica de quimiocinas, dados clínicos e testes de função pulmonar. **Resultados:** Nessa coorte de pacientes com doença de longa duração (11,8 ± 8,7 anos), 19 (82,6%) apresentaram o padrão de pneumonia intersticial não específica. A mediana dos valores padronizados de captação foi maior nas áreas de faveolamento (1,95; p = 0,85). Os níveis séricos de *soluble tumor necrosis factor receptor 1*, *soluble tumor necrosis factor receptor 2*, *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2) e *C-X-C motif chemokine ligand 10* foram maiores nos pacientes com ES que nos controles. Os níveis séricos de CCL2 — um marcador de atividade fibroblástica — correlacionaram-se com áreas de opacidade em vidro fosco (OVF) pura na TCAR (p = 0,007). A PET/TC com ¹⁸F-FDG mostrou atividade metabólica significativa para todos os padrões de TCAR. A correlação entre níveis séricos de CCL2 e OVF na TCAR sugere que os fibroblastos desempenham um papel fundamental nessas áreas, acrescentando novas informações para a compreensão dos mecanismos que envolvem elementos celulares e moleculares e sua expressão na TCAR em pacientes com DPI associada à ES. **Conclusões:** A PET/TC com ¹⁸F-FDG aparentemente não consegue diferenciar a intensidade da atividade metabólica nos diferentes padrões de TCAR em pacientes com ES crônica. A associação entre CCL2 e OVF pode estar relacionada à atividade fibroblástica nessas áreas; entretanto, a expressão suprarregulada de CCL2 no tecido pulmonar de pacientes com ES deve ser investigada para que se compreenda melhor essa associação.

Descritores: Tomografia; Doenças pulmonares intersticiais; Escleroderma sistêmico; Citocinas.

para uma classificação precisa da DPI. A biópsia pulmonar a céu aberto é um procedimento invasivo indicado em apenas alguns casos, em virtude dos riscos potenciais. Em virtude da forte correlação entre padrão reticular e fibrose, a TCAR assumiu um papel fundamental na determinação da natureza do acometimento pulmonar intersticial e no estabelecimento de critérios de encaminhamento para biópsias e outros procedimentos em casos selecionados.⁽⁵⁾ No entanto, a TCAR é menos precisa em casos de opacidade em vidro fosco (OVF) porque esse padrão pode estar relacionado tanto a inflamação como a fibrose intersticial.^(6,7)

A literatura relata a utilidade da PET/TC com ¹⁸F-FDG na avaliação de doenças não neoplásicas e do tecido conjuntivo,⁽⁸⁾ bem como de doenças pulmonares inflamatórias^(9,10) e fibróticas.⁽¹¹⁻¹³⁾ Para a avaliação do metabolismo pulmonar, a PET/TC com ¹⁸F-FDG tem a

Endereço para correspondência:

Andréa Lima Bastos. Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, Sala 179, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9770. E-mail: andblima@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

vantagem de ser uma técnica não invasiva e permitir a avaliação quantitativa de todo o pulmão durante a aquisição das imagens. No entanto, a exposição à radiação deve ser levada em consideração. Embora a exposição à radiação na PET ocorra principalmente em virtude da incorporação de radiofármacos, o uso de PET e TCAR em conjunto pode aumentar essa exposição. No entanto, na maioria dos casos, os benefícios (isto é, as informações obtidas) superam os riscos e justificam o uso do método tanto na prática clínica como na pesquisa. Além disso, a exposição à radiação deve ser otimizada de modo que se use a menor dose possível de radiação.

Na ES, a ativação de macrófagos e células T na corrente sanguínea e nos tecidos é responsável pelo dano característico que ocorre à custa da produção de mediadores que regulam a inflamação e a fibrose. Esses mediadores têm sido investigados como possíveis substitutos da atividade inflamatória e fibrótica.⁽¹⁴⁾ Mediadores inflamatórios provenientes de diversas fontes, tais como o epitélio alveolar, macrófagos, linfócitos T ativados e o endotélio, estão relacionados ao dano intersticial.^(14,15) Já foram investigados os seguintes mediadores: *soluble tumor necrosis factor receptor 1* (sTNFR1), *soluble tumor necrosis factor receptor 2* (sTNFR2), *C-X-C motif chemokine ligand 8* (CXCL8), *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2), *C-X-C motif chemokine ligand 9* (CXCL9) e *C-X-C motif chemokine ligand 10* (CXCL10).⁽¹⁵⁾

O objetivo deste estudo foi investigar a correlação entre achados de TCAR e a atividade metabólica pulmonar nas regiões correspondentes por meio de PET/TC com ¹⁸F-FDG e marcadores inflamatórios em pacientes com DPI associada à ES.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado nos Departamentos de Pneumologia e Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte (MG). Foram recrutados pacientes adultos (com idade > 18 anos) com ES e acometimento pulmonar intersticial na TCAR. O diagnóstico de DPI associada à ES foi feito em conformidade com os critérios de 2013 do *American College of Rheumatology*.⁽¹⁶⁾ O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: a presença de outra(s) doença(s) do tecido conjuntivo além da ES, tabagismo atual ou prévio, diagnóstico de doença pulmonar ocupacional, doença pulmonar infecciosa aguda ou crônica, exposição conhecida a antígenos ambientais tóxicos ou medicamentos tóxicos, uso prévio de quimioterapia antineoplásica, pulsoterapia com ciclofosfamida e/ou metilprednisolona até seis meses antes da inclusão no estudo e sinais de aspiração pulmonar na TCAR. Níveis séricos de mediadores inflamatórios, dados clínicos e

dados referentes à função pulmonar foram coletados juntamente com os exames de imagem.

A PET/TC com ¹⁸F-FDG e a TCAR foram realizadas com um tomógrafo de PET/TC (Discovery 690; GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA) acoplado a um tomógrafo de 64 canais (LightSpeed VCT; GE Healthcare). Os participantes do estudo jejuaram durante no mínimo 6 h, sendo medida a glicemia antes da administração intravenosa de 3,7 MBq/kg (0,1 mCi/kg) do radiofármaco ¹⁸F-FDG.^(11,12)

Aproximadamente 50 min depois da administração de ¹⁸F-FDG, a TCAR foi realizada do ápice à base pulmonar em decúbito dorsal e apneia inspiratória máxima, sendo usados os seguintes parâmetros: espessura de corte = 0,6 mm, voltagem = 120 kV e corrente = 200 mA. Os dados foram reconstruídos com algoritmos específicos para estudo do pulmão e mediastino e avaliados com janela para o pulmão (nível: -700 UH; largura: 1.200 UH) e o mediastino (nível: 40 UH; largura: 400 UH).⁽⁸⁾

As imagens de PET/TC com ¹⁸F-FDG foram adquiridas com um tomógrafo helicoidal do crânio à coxa e um protocolo de baixa dose de radiação (voltagem: 90 kV; corrente modulada) para criar um mapa de atenuação e localizar as regiões anatômicas de interesse. Em seguida foi realizada a aquisição de imagens moleculares nas regiões correspondentes; as imagens foram adquiridas com tempo de aquisição de 2 min por posição no leito e reconstruídas em conformidade com o protocolo iterativo do fabricante, com 24 subgrupos e 4 iterações.^(8,12)

A captação do radiofármaco foi considerada anormal quando foi maior que a captação mediastinal.^(8,12) Esse procedimento foi realizado e interpretado por um médico nuclear sênior que desconhecia tanto o estado clínico dos pacientes como os padrões radiológicos, e que usou o *maximum standardized uptake value corrected for lean body mass* (SULmax, valor padronizado de captação máximo corrigido pela massa magra) no plano axial. Foram registrados os valores máximos para cada segmento pulmonar.

A atividade metabólica basal do parênquima pulmonar também foi calculada em regiões normais na TCAR, sendo usada para determinar a captação pulmonar de fundo e calcular a *target-to-background ratio* (TBR, relação alvo-fundo) conforme descrito por Groves et al.⁽¹⁶⁾ Para quantificar a média de atividade metabólica em cada lobo pulmonar, o volume de interesse foi avaliado visualmente nas imagens de TC por um radiologista torácico, sendo o *mean standardized uptake value corrected for lean body mass* (SULmean, valor padronizado de captação médio corrigido pela massa magra) calculado com o software PMOD, versão 3.609 (Bruker Corporation, Billerica, MA, EUA).

As imagens de TCAR foram analisadas por dois radiologistas seniores com mais de 20 anos de experiência em radiologia torácica e no diagnóstico de DPI, e que desconheciam os resultados da PET/TC com ¹⁸F-FDG. Todas as imagens foram interpretadas em estações de trabalho exclusivas. As diferenças de opinião

foram decididas por consenso entre os radiologistas. Os padrões de pneumonia intersticial crônica na TCAR avaliados no presente estudo foram PINE, PIU e PO. Além disso, foi também analisada a presença de OVf pura (isto é, sem alterações pulmonares intersticiais concomitantes), faveolamento, OVf com fibrose (padrão reticular, bronquiectasia ou faveolamento) e consolidação, cujas definições já foram estabelecidas.⁽¹⁷⁾ Segmentos sem lesões foram considerados normais. Os padrões reticulares foram considerados em conjunto com as demais variáveis que sugeriam a presença de doença fibrosante porque os participantes apresentavam doença pulmonar avançada. O SULmax e o SULmean de cada lobo pulmonar foram comparados aos padrões de TCAR identificados.

Os testes de função pulmonar foram realizados por um pneumologista sênior. O teste de caminhada de seis minutos foi realizado em conformidade com normas internacionais.⁽¹⁸⁾ Os volumes pulmonares e a DL_{CO} foram obtidos por meio de um sistema Collins (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA), e os resultados foram relatados em forma de números absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos para a população brasileira.⁽¹⁹⁾

Para determinar os níveis séricos de mediadores inflamatórios, foram colhidas, antes da realização da PET/TC, amostras de sangue dos pacientes com ES e de controles emparelhados por sexo e idade, já que ainda não há valores de referência. As quimiocinas foram quantificadas por ELISA sanduíche conforme as instruções do fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Os níveis séricos de sTNFR1, sTNFR2 e MIF também foram medidos.⁽¹⁴⁾ Os critérios de inclusão de controles foram os seguintes: idade > 18 anos, sem doença inflamatória crônica, sem doença maligna, sem uso de imunomoduladores nas seis semanas anteriores à coleta de sangue, sem cirurgia no mês anterior, sem trauma extenso no mês anterior, sem insuficiência renal ou hepática e sem gravidez.

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors, do teste de Shapiro-Wilk e de análise gráfica. As variáveis foram apresentadas em forma de mediana (mínimo e máximo). As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. A comparação univariada de médias e medianas foi realizada por meio do teste U de Mann-Whitney. As correlações entre variáveis contínuas foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar medianas em mais de dois grupos com distribuição não paramétrica. A concordância interobservadores foi medida pelo coeficiente kappa de Cohen. Todos os testes foram realizados com nível de significância (α) de 0,05, com o programa *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Dos 27 pacientes avaliados entre novembro de 2013 e novembro de 2014, 2 foram excluídos em virtude de um padrão exclusivo de pequenas vias aéreas na TCAR, 1 foi excluído em virtude do desenvolvimento de doença neoplásica, e 1 foi excluído em virtude da retirada do consentimento. Portanto, foram incluídos no estudo 23 pacientes. Destes, 78% eram do sexo feminino, e a média de idade foi de 47 anos. Os principais dados clínicos e dados referentes à função pulmonar são apresentados na Tabela 1. No momento da inclusão no estudo, 6 pacientes estavam em tratamento com prednisona (dose média: $8,7 \pm 4,0$ mg; intervalo: 5,0-15,0 mg), outros 6 estavam em tratamento com azatioprina, e 5 estavam em tratamento com metotrexato. Os resultados dos testes de função pulmonar mostraram que 7 pacientes (30,4%) apresentavam CPT normal e 15 (65,1%) apresentavam função pulmonar alterada. Destes, 9 (39,1%) apresentavam distúrbio ventilatório restritivo, 5 (21,7%) apresentavam distúrbio ventilatório misto e 1 (4,3%) apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo. Um paciente não conseguiu realizar as manobras necessárias para medir os volumes pulmonares.

Análise da TCAR

A TCAR revelou maior acometimento dos lobos inferiores, com predomínio de OVf com bronquiectasias

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com esclerose sistêmica (n = 23) e resultados dos testes de função pulmonar.^a

Característica	Valor
Sexo feminino	18 (78,0)
Idade, anos	47,6 \pm 12,5
Duração da doença, anos	11,8 \pm 8,7
Forma limitada	09 (39,1)
Forma difusa	14 (60,9)
Fenômeno de Raynaud ^b	21 (91,0)
Úlceras digitais ^b	06 (28,0)
Cicatrizes digitais periungueais ^b	05 (24,0)
Artralgia/artrite ^b	14 (64,0)
Pirose, disfagia, diarreia ^b	11 (48,0)
Telangiectasia ^b	04 (16,0)
Tosse e dispneia ^b	15 (65,0)
CPT, L	4,2 \pm 0,7
CPT, % do previsto	87,4 \pm 14,5
CVF, % do previsto	69,8 \pm 17,6
VEF ₁ , L	2,0 \pm 0,5
VEF ₁ , % do previsto	69,5 \pm 17,5
VEF ₁ /CVF	81,2 \pm 5,4
DL _{CO} , %	64,7 \pm 14,4
DTC6, metros	470,3 \pm 72,5
SpO ₂ , %	88,7 \pm 13,2

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média \pm dp. ^bVariáveis clínicas acumuladas durante a evolução da doença.

(90,0%), seguida de OVF pura (65,4%). Além disso, padrões de PINE, PIU e PO foram observados em 19 (82,7%), 3 (13,0%) e 1 (4,3%) dos pacientes, respectivamente. A concordância interobservadores foi de 0,82.

Análise da PET/TC com ^{18}F -FDG

A atividade metabólica foi analisada por meio da determinação do SULmax e do SULmean nos lobos pulmonares, da captação pulmonar de fundo em áreas normais e da TBR. Foram analisados 414 segmentos pulmonares, dos quais 140 (33,8%) apresentavam atividade metabólica suficiente para que se medisse o SULmax (Figura 1).

As medianas do SULmean, SULmax e TBR foram de 0,81 (0,44-1,69), 2,7 (1,50-5,30) e 4,91 (3,71-11,52), respectivamente. A média de captação pulmonar de fundo foi de 0,51 (0,083). Embora os maiores valores de captação de ^{18}F -FDG tenham sido observados no faveolamento, não houve diferenças significativas entre faveolamento e OVF quanto aos valores de captação de ^{18}F -FDG. As correlações entre os padrões de TCAR e os valores de captação de ^{18}F -FDG são apresentadas na Tabela 2.

Dos 13 lobos pulmonares com achados normais na TCAR, 12 (92,3%) não apresentavam atividade

metabólica significativa para que se medisse a captação. Além disso, a mediana do SULmean (0,63) foi semelhante ao SULmax basal (0,51). Não houve correlação entre os valores de captação de ^{18}F -FDG e variáveis clínicas e funcionais ou terapia concomitante (dados não apresentados). Além disso, não houve diferença entre os valores de SULmean e SULmax em pacientes com e sem dispneia (dados não apresentados). Não houve correlações entre as variáveis clínicas ou funcionais e os achados da PET/TC com ^{18}F -FDG, os achados da TCAR e os parâmetros de biomarcadores.

Mediadores inflamatórios

A Figura 2 mostra a comparação entre o grupo DPI associada à ES e o grupo controle quanto aos mediadores inflamatórios. As medianas das concentrações séricas de sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10 foram significativamente maiores no grupo DPI associada à ES do que no grupo controle. Por outro lado, houve diferenças significativas entre os padrões de TCAR no que tange aos níveis séricos de sTNFR2 ($p = 0,017$), CCL2 ($p = 0,001$), CXCL10 ($p = 0,049$), CXCL9 ($p = 0,011$) e MIF ($p = 0,023$; Figura 3).

Nas comparações múltiplas desses mediadores inflamatórios, o teste U de Mann-Whitney com correção de Bonferroni foi aplicado ao nível de significância, que

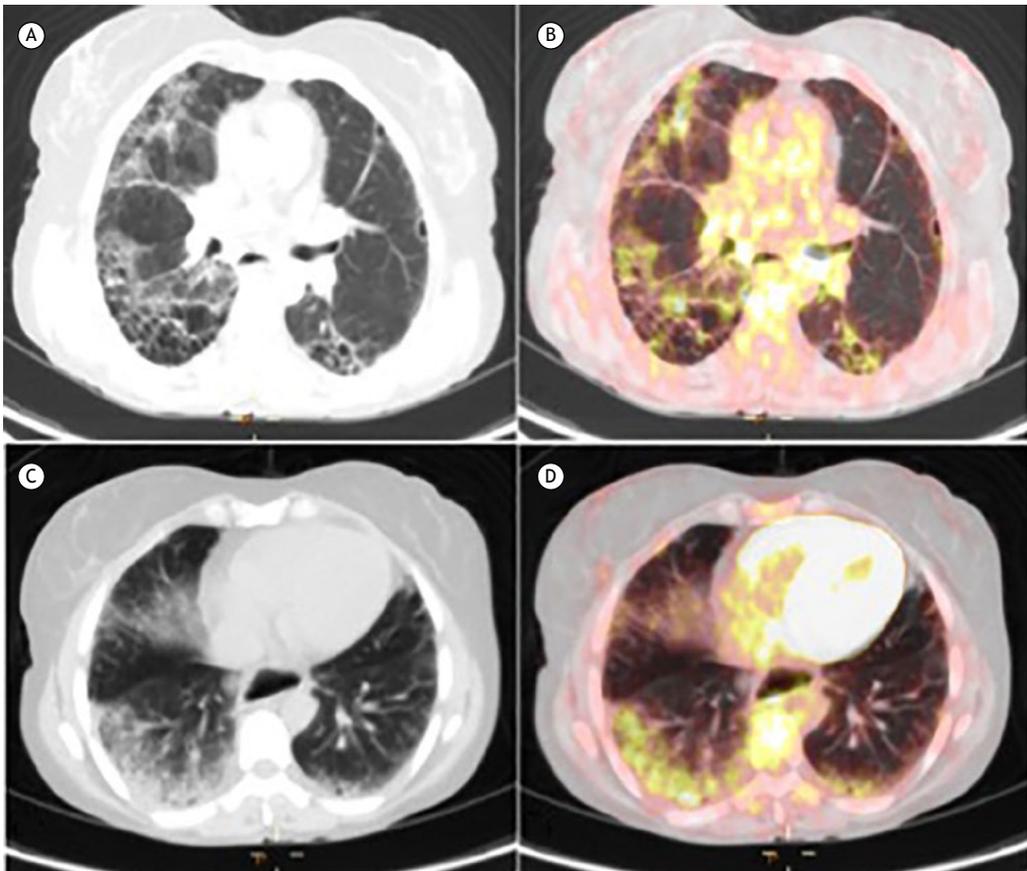


Figura 1. TC de tórax com baixa dose de radiação e PET/TC de tórax mostrando faveolamento (em A), com distribuição esparsa de captação anormal de ^{18}F -FDG (em B), e opacidade em vidro fosco (em C), com distribuição uniforme de captação anormal de ^{18}F -FDG (em D).

Tabela 2. Comparação da mediana do valor padronizado de captação máximo corrigido pela massa magra, do valor padronizado de captação médio corrigido pela massa magra e da relação alvo-fundo com padrões de TCAR nos lobos pulmonares.^a

PADRÕES DE TCAR						
	Faveolamento (n = 16)	OVF (n = 28)	p	OVFF (n = 53)	OVF (n = 28)	p*
SULmax	1,95 [0,0-3,8]	1,75 [0,0-3,8]	0,589	1,79 [0,0-5,3]	1,75 [0,0-3,8]	0,850
SULmean	0,92 [0,57-2,06]	3,4 [0,44-1,48]	0,179	0,77 [0,35-1,67]	0,79 [0,44-1,48]	0,980
TBR	4,0 [0,0-7,17]	0,0 [0,0-7,04]	0,880	3,6 [0,0-11,52]	0,0 [0,0-7,04]	0,195
	Normal (n = 13)	OVF (n = 28)		Normal (n = 13)	Faveolamento (n = 16)	
SULmax	0,0 [0,0-1,21]	1,75 [0,0-3,8]	0,001	0,0 [0,0-1,21]	1,95 [0,0-3,8]	0,002
SULmean	0,63 [0,46-0,76]	0,79 [0,44-1,48]	0,001	0,63 [0,46-0,76]	0,92 [0,57-2,06]	< 0,001
TBR	0,0 [0,0-2,57]	0,0 [0,0-7,04]	0,001	0,0 [0,0-2,57]	4,0 [0,0-7,17]	0,002

OVF: opacidade em vidro fosco pura; OVFF: opacidade em vidro fosco com fibrose (padrão reticular, bronquiectasia ou faveolamento); SULmax: *maximum standardized uptake value corrected for lean body mass* (valor padronizado de captação máximo corrigido pela massa magra); SULmean: *mean standardized uptake value corrected for lean body mass* (valor padronizado de captação médio corrigido pela massa magra); e TBR: *target-to-background ratio* (relação alvo-fundo). ^aValores expressos em forma de mediana (mínimo-máximo). *Teste U de Mann-Whitney. Nota: valores de SULmax e TBR iguais a zero estão relacionados a regiões sem qualquer atividade metabólica qualitativamente excepcional para medição.

foi fixado em 0,01. Como se pode observar na Figura 4, os níveis séricos de CCL2 foram significativamente maiores para OVF do que para faveolamento ($p = 0,007$). Os marcadores inflamatórios e os valores de captação de ¹⁸F-FDG não apresentaram correlação significativa. Houve correlação negativa moderada entre a duração da doença e os mediadores inflamatórios ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Aumentou recentemente o número de estudos nos quais se empregou a PET/TC com ¹⁸F-FDG na avaliação de DPI.^(10,11,13) O presente estudo envolveu pacientes com DPI associada à ES e o uso de PET/TC com ¹⁸F-FDG. Os resultados mostraram atividade metabólica significativa para todos os padrões de TCAR. No entanto, houve notável atividade metabólica para faveolamento (um padrão de TCAR frequentemente associado a doença fibrótica) e OVF.⁽⁷⁾ Além disso, observou-se uma correlação entre OVF e níveis séricos de CCL2.

O padrão de OVF é conhecido como marcador de doença ativa ou em estágio inicial⁽⁷⁾; entretanto, a associação entre OVF e doença fibrótica na ES foi previamente sugerida por Shah et al.,⁽²⁰⁾ em uma coorte de 41 pacientes submetidos a TCAR seriada em um período de cinco anos. Os autores observaram que a progressão da fibrose foi mais comum do que a regressão das lesões após o tratamento com D-penicilamina, ciclofosfamida, ciclofosfamida + D-penicilamina ou prednisona em pacientes com OVF na TCAR.⁽²⁰⁾

Chen et al.⁽¹²⁾ demonstraram a sensibilidade da PET/TC com ¹⁸F-FDG na avaliação da inflamação aguda

do parênquima pulmonar.⁽¹²⁾ Os autores avaliaram a resposta neutrofílica induzida pela instilação direta de endotoxina em um segmento pulmonar em indivíduos saudáveis e mostraram que a PET/TC com ¹⁸F-FDG permitiu a quantificação da resposta inflamatória.⁽¹²⁾ Groves et al.⁽¹¹⁾ estudaram a atividade metabólica do parênquima pulmonar em 36 pacientes com fibrose, incluindo fibrose idiopática com achados típicos na TCAR (18 pacientes) e fibrose relacionada a outras doenças pulmonares difusas. Segundo os autores, a média de SULmax foi de 2,8, e houve predomínio de atividade em áreas de faveolamento.

No presente estudo, a PET não foi útil para monitorar a DPI em pacientes com ES, pois não demonstrou diferenças significativas entre atividade inflamatória e áreas fibróticas, como sugerem os achados de captação semelhante para imagens de OVF e faveolamento. No entanto, se levarmos em consideração que a ES é uma doença caracterizada por envolvimento difuso do parênquima, a ausência de captação significativa de ¹⁸F-FDG em segmentos pulmonares que apresentam lesões parenquimatosas sugere que a PET/TC com ¹⁸F-FDG é útil para demonstrar a estabilidade da doença. Recentemente, três estudos retrospectivos avaliaram imagens de PET/TC de pacientes com ES sob investigação de doença neoplásica; os estudos mostraram que a captação pulmonar de ¹⁸F-FDG na linha de base foi significativamente maior em pacientes com DPI progressiva do que naqueles com DPI estável.⁽²¹⁻²³⁾ Como demonstraram Peelen et al., a PET/TC com ¹⁸F-FDG pode distinguir pacientes com DPI associada à ES de pacientes com ES sem DPI porque em seu estudo a captação pulmonar de ¹⁸F-FDG foi

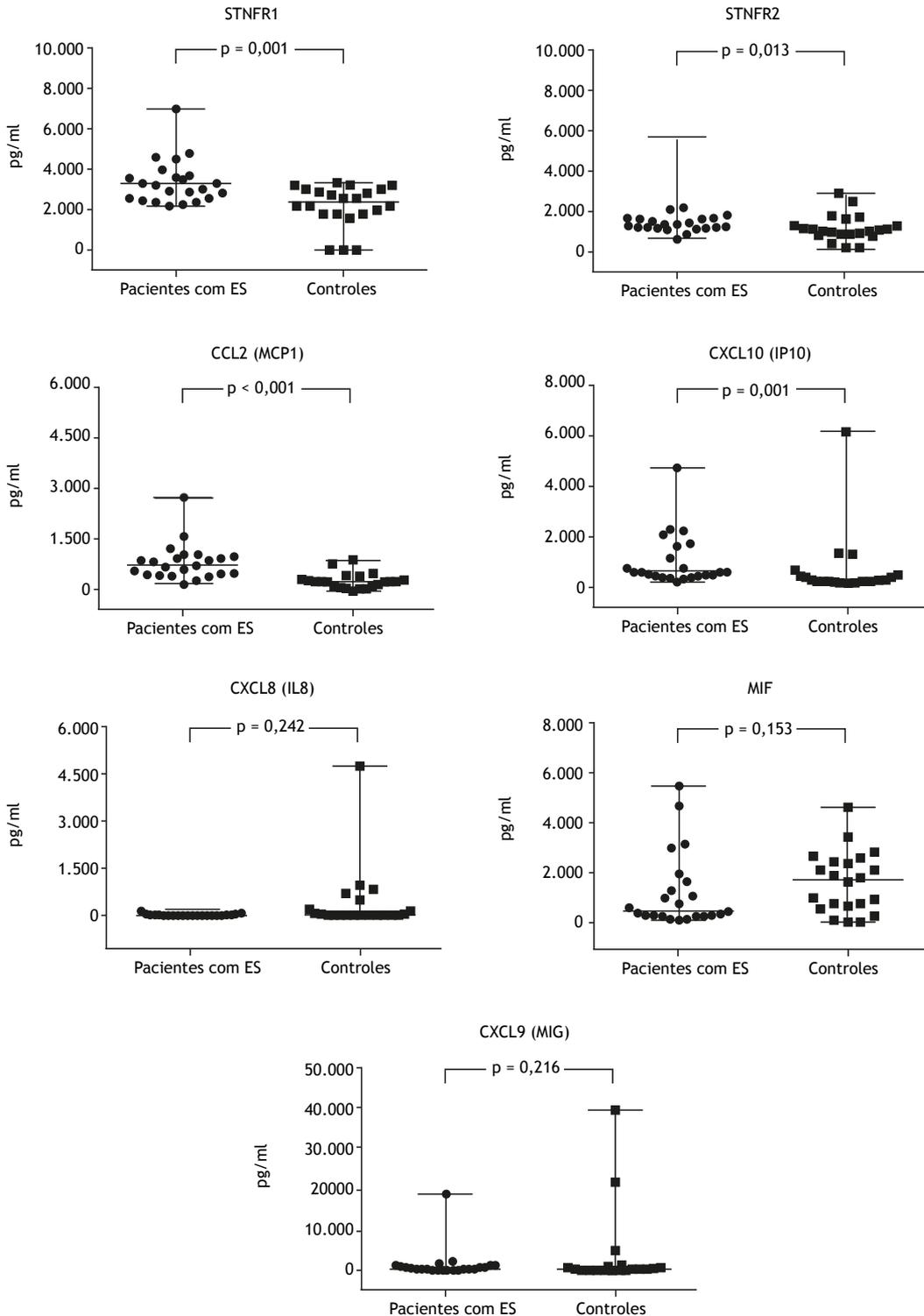


Figura 2. Análise comparativa dos níveis séricos de mediadores inflamatórios em pacientes com esclerose sistêmica (ES; n = 23) e controles (n = 22). Teste U de Mann-Whitney para a determinação dos valores de p. sTNFR1: *soluble tumor necrosis factor receptor 1*; sTNFR2: *soluble tumor necrosis factor receptor 2*; CXCL8: *C-X-C motif chemokine ligand 8*; MIF: *macrophage migration inhibitory factor*; CCL2: *C-C motif chemokine ligand 2*; CXCL10: *C-X-C motif chemokine ligand 10*; e CXCL9: *C-X-C motif chemokine ligand 9*.

significativamente maior na DPI associada à ES do que na ES sem DPI.⁽²¹⁾

A quantificação da captação de ¹⁸F-FDG no parênquima pulmonar é desafiadora e altamente dependente dos

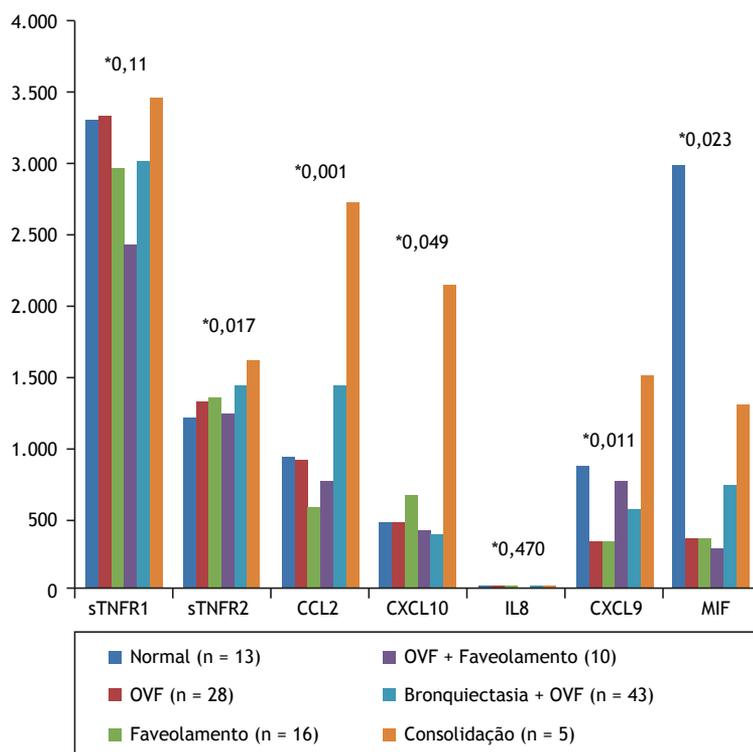


Figura 3. Análise comparativa da mediana dos níveis séricos de mediadores inflamatórios e padrões de TCAR. *Teste de Kruskal-Wallis para a determinação dos valores de p. sTNFR1: *soluble tumor necrosis factor receptor 1*; sTNFR2: *soluble tumor necrosis factor receptor 2*; CCL2: *C-C motif chemokine ligand 2*; CXCL10: *C-X-C motif chemokine ligand 10*; CXCL8: *C-X-C motif chemokine ligand 8*; CXCL9: *C-X-C motif chemokine ligand 9*; MIF: *macrophage migration inhibitory factor*; e OVF: opacidade em vidro fosco.

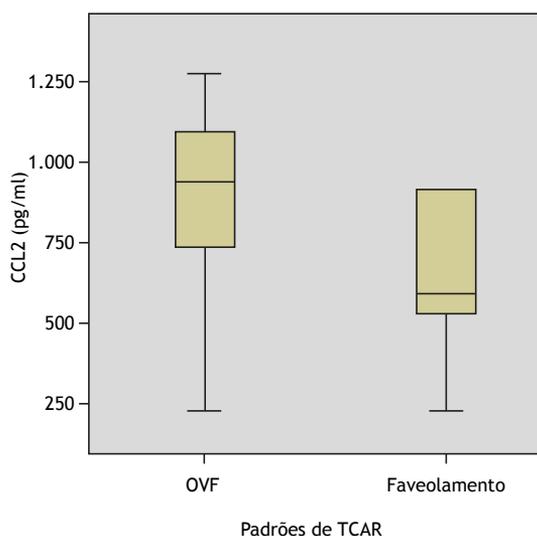


Figura 4. Diferenças entre achados de opacidade em vidro fosco (OVF) e faveolamento na TCAR quanto à mediana dos níveis séricos de CCL2. $p = 0,007$ (teste U de Mann-Whitney).

movimentos respiratórios e do sinal dos compartimentos de sangue e água. O método ideal para quantificar a captação pulmonar de ^{18}F -FDG deveria refletir exclusivamente a atividade metabólica nas células pulmonares para determinar seu papel patogênico.

Embora alguns métodos tenham sido testados, nenhum foi capaz de fornecer essa informação. Assim, a comparação com dados clínicos é necessária para interpretar corretamente os parâmetros de quantificação da PET.⁽²⁴⁾

Poucos estudos avaliaram o papel da correção das frações de ar e sangue vs. imagens não corrigidas de PET/TC com ^{18}F -FDG. Embora não tenhamos feito essas correções, há relatos de que são importantes,^(12,25) e o fato de não as termos feito poderia explicar por que não observamos uma relação clara entre o sinal de PET com ^{18}F -FDG e outras medidas.

A identificação visual de pequenas variações na captação de ^{18}F -FDG no parênquima pulmonar é frequentemente difícil, especialmente quando há lesões parenquimatosas altamente heterogêneas.^(20,26,27) A TBR é uma medida da variação na captação pulmonar de ^{18}F -FDG. Quando próxima de 1, a TBR pode indicar captação uniforme de ^{18}F -FDG, e recentemente se estabeleceu uma relação entre TBR elevada e sobrevida curta na fibrose pulmonar idiopática.⁽²⁸⁾ No presente estudo, observamos TBR elevada nos padrões de fibrose e OVF, especialmente em áreas de faveolamento (TBR = 4,02). Portanto, consideramos apropriado adicionar o valor de captação de ^{18}F -FDG ao do de todo o pulmão por meio da determinação do SULmean por segmentação volumétrica dos lobos pulmonares, além de medir o SULmax qualitativamente nas áreas

de interesse.⁽¹³⁾ Os valores de SULmax estão incluídos nessa análise volumétrica (SULmean), que resulta em valores muito mais baixos.

Bonnella et al.⁽¹⁵⁾ fizeram uma revisão do papel de biomarcadores na DPI associada a doenças do tecido conjuntivo. Embora tenham relatado várias correlações entre níveis aumentados de proteínas e quimiocinas derivadas do pulmão e a presença ou gravidade da DPI nesses pacientes, os autores afirmaram que individualmente não têm valor preditivo, e que é possível que a previsão da doença dependa principalmente da análise combinatória de muitos desses mediadores.⁽¹⁵⁾

No presente estudo, os mediadores inflamatórios cujos níveis séricos foram maiores nos pacientes com DPI associada à ES do que nos controles, isto é, sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10, estão diretamente envolvidos na etiopatogenia da ES. De fato, Hasegawa et al. relataram que os níveis de CXCL10, CXCL9 e CCL2 foram maiores em pacientes com ES do que em controles, e que as variações de CCL2 ao longo dos três anos de estudo indicam atividade de doença cutânea e pulmonar na ES.⁽²⁹⁾

No que tange à associação entre citocinas e padrões de TCAR, níveis mais elevados de CCL2 foram observados quando predominou a OVF ($p = 0,007$). A CCL2 é uma quimiocina conhecida por estimular a inflamação e a produção de colágeno por meio da ativação de fibroblastos e inibição da produção de prostaglandina E2 pelas células epiteliais alveolares, o que por sua vez resulta em maior proliferação de fibroblastos, corroborando assim seu importante papel na gênese da fibrose.⁽³⁰⁻³²⁾ Assim, a correlação entre CCL2 e OVF pode indicar um predomínio de atividade fibrótica nessas áreas em virtude de fibroblastos ativos provavelmente presentes no acometimento pulmonar precoce. O impacto da atividade fibroblástica na captação pulmonar de ¹⁸F-FDG é apoiado por um estudo pré-clínico de Bondue et al., que demonstraram captação pulmonar de ¹⁸F-FDG em um estágio fibrótico tardio e uma importante redução do recrutamento de leucócitos marcados em um modelo de fibrose pulmonar em camundongos.⁽³³⁾

As principais limitações do presente estudo incluem o pequeno tamanho da amostra, em virtude do fato de

se tratar de um estudo realizado em um único centro, e o alto custo da PET com ¹⁸F-FDG, dificultando a realização de outras análises; não obstante, critérios rigorosos de seleção foram adotados para garantir a homogeneidade da amostra. Por outro lado, a análise segmentar do parênquima pulmonar melhorou a análise dos padrões da TCAR e sua correspondência com os resultados da PET/TC com ¹⁸F-FDG. Outro ponto a ser considerado é que o uso de imunomoduladores por alguns pacientes pode ter influenciado os níveis de citocinas e a captação de ¹⁸F-FDG na PET/TC; entretanto, os medicamentos não puderam ser interrompidos, em virtude dos possíveis riscos de sua retirada. Pelo mesmo motivo, o exame anatomopatológico pulmonar não foi usado como referência na comparação dos métodos estudados. Correlações entre padrões de TCAR, atividade metabólica, mediadores inflamatórios e variáveis clínicas e funcionais não puderam ser demonstradas neste estudo, provavelmente em virtude do pequeno tamanho da amostra.

Vale a pena mencionar que estudos transversais impedem que se estabeleçam relações causais. Como corolário, o significado desses efeitos não pode ser intuído em pacientes em estágios de doença anteriores aos aqui investigados. No entanto, a homogeneidade da amostra, a aquisição simultânea de imagens de TCAR, o uso de PET/TC com ¹⁸F-FDG, a coleta contemporânea de mediadores inflamatórios séricos e os testes de função pulmonar tornaram os resultados adequados aos objetivos do estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ALB, RAC e GAP: concepção e desenho do estudo. ALB, RAC, GAP, MM, EVM, MT e FPSTS e CSF: interpretação e análise dos dados. ALB, RAC, GAP, EVM e MM: redação e revisão do manuscrito do conteúdo intelectual importante. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-320. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)
- Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii40-iii44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep109>
- Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(4):239-245. <https://doi.org/10.1097/O1.rhu.0000083860.27509.f1>
- de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009;77(4):389-397. <https://doi.org/10.1159/000156958>
- Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989 Apr;171(1):111-6. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.1.2928513>
- Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*. 1992;47(9):738-742. <https://doi.org/10.1136/thx.47.9.738>
- Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v59-v61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken271>
- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Dobashi H, Kameda T. Clinical value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with connective tissue disease. *Jpn J Radiol*. 2010;28(6):405-413. <https://doi.org/10.1007/s11604-010-0445-x>
- Capitani S, Nordin AJ, Noraini AR, Rossetti C. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future

- perspectives. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):247-258. <https://doi.org/10.1183/16000617.0051-2016>
10. Chen DL, Bedient TJ, Kozlowski J, Rosenbluth DB, Isakow W, Ferkol TW, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lung antiinflammatory response evaluation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):533-539. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0501OC>
 11. Groves AM, Win T, Screaton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2009;50(4):538-545. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057901>
 12. Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(5):1602-1609. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01429.2005>
 13. Win T, Lambrou T, Hutton BF, Kayani I, Screaton NJ, Porter JC, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(3):521-528. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1986-7>
 14. Lota HK, Renzoni EA. Circulating biomarkers of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:121439. <https://doi.org/10.1155/2012/121439>
 15. Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(2):181-200. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371527>
 16. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-2747. <https://doi.org/10.1002/art.38098>
 17. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
 18. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
 19. Souza RB, Pereira CA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(3):155-165.
 20. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging.* 2007;22(2):120-124. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000213572.16904.40>
 21. Peelen DM, Zwezerijnen BGJC, Nossent EJ, Meijboom LJ, Hoekstra OS, Van der Laken CJ, et al. The quantitative assessment of interstitial lung disease with positron emission tomography scanning in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1407-1415. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez483>
 22. Ledout E, Morelle M, Soussan M, Mékinian A, Béhal H, Sobanski V, et al. 18F-FDG positron emission tomography scanning in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02460-8>
 23. Bellando-Randone S, Tartarelli L, Cavigli E, Tofani L, Bruni C, Lepri G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT and lung involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):577-578. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213376>
 24. Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(5):1602-1609. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01429.2005>
 25. Chen DL, Cheriyan J, Chilvers ER, Choudhury G, Coello C, Connell M, et al. Quantification of Lung PET Images: Challenges and Opportunities. *J Nucl Med.* 2017;58(2):201-207. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184796>
 26. Lambrou T, Groves AM, Erlandsson K, Screaton N, Endozo R, Win T, et al. The importance of correction for tissue fraction effects in lung PET: preliminary findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(12):2238-2246. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1906-x>
 27. Schroeder T, Melo MF, Venegas JG. Analysis of 2-[Fluorine-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake kinetics in PET studies of pulmonary inflammation. *Acad Radiol.* 2011;18(4):418-423. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2010.11.019>
 28. Chen DL, Mintun MA, Schuster DP. Comparison of methods to quantitate 18F-FDG uptake with PET during experimental acute lung injury. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1583-1590.
 29. Win T, Screaton NJ, Porter JC, Ganeshan B, Maher TM, Fraioli F, et al. Pulmonary 18F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):806-815. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3917-8>
 30. Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):231-237. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1610-4>
 31. Bandinelli F, Del Rosso A, Gabrielli A, et al. CCL2, CCL3 and CCL5 chemokines in systemic sclerosis: the correlation with SSC clinical features and the effect of prostaglandin E1 treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S44-S49.
 32. Lindahl GE, Stock CJ, Shi-Wen X, Leoni P, Sestini P, Howat SL, et al. Microarray profiling reveals suppressed interferon stimulated gene program in fibroblasts from scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 2013;14(1):80. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-80>
 33. Bondue B, Sherer F, Van Sinaeys G, Doumont G, Grise D, Yakoub Y, et al. PET/CT with 18F-FDG- and 18F-FBEM-labeled leukocytes for metabolic activity and leukocyte recruitment monitoring in a mouse model of pulmonary fibrosis. *J Nucl Med.* 2015;56(1):127-132. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147421>



Variabilidade do tempo de início do sono e características do sono durante a semana e o fim de semana em pacientes com DPOC

Daniele Caroline Dala Pola¹ , Raquel Pastrello Hirata¹ ,
Lorena Paltanin Schneider¹ , Mariana Pereira Bertoche¹ ,
Karina Couto Furlanetto^{1,2} , Arthur Eumann Mesas^{3,4} , Fabio Pitta¹

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar – LFIP – Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
2. Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Pitágoras-Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.
4. Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha – UEL – Cuenca, Spain.

Recebido: 7 outubro 2011.

Aprovado: 29 maio 2022.

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar a variabilidade do tempo de início do sono, bem como as características do sono durante a semana e o fim de semana, em indivíduos com DPOC moderada a grave. **Métodos:** O sono foi avaliado objetivamente por meio de um monitor de atividade/sono durante sete noites consecutivas em indivíduos com DPOC. Para a análise, os indivíduos foram divididos em dois grupos, de acordo com a variabilidade do tempo de início do sono, caracterizada pelo desvio-padrão do tempo de início do sono (TIS_v) ≥ 60 min ou < 60 min em um mesmo indivíduo. **Resultados:** A amostra foi composta por 55 indivíduos [28 homens; média de idade = 66 ± 8 anos; mediana do VEF_1 em % do previsto = 55 (38-62)]. Em comparação com o grupo $TIS_v < 60$ min ($n = 24$), o grupo $TIS_v \geq 60$ min ($n = 31$) apresentou menor tempo total de sono ($5,1 \pm 1,3$ h vs. $6,0 \pm 1,3$ h; $p = 0,006$), menor eficiência do sono ($73 \pm 12\%$ vs. $65 \pm 13\%$; $p = 0,030$), maior tempo de vigília após o início do sono (155 ± 66 min vs. 115 ± 52 min; $p = 0,023$), blocos de vigília mais longos [19 (16-28) min vs. 16 (13-22) min; $p = 0,025$] e maior número de passos dados à noite [143 (104-213) vs. 80 (59-135); $p = 0,002$]. Em geral, as características do sono foram ruins independentemente do dia da semana; a única diferença significativa foi que os participantes acordaram cerca de 30 min mais tarde nos fins de semana do que nos dias de semana ($p = 0,013$). **Conclusões:** O tempo de início do sono variou mais de 1 h em uma semana-padrão na maioria dos indivíduos com DPOC da amostra, e um início de sono mais irregular indicou má qualidade do sono tanto nos dias de semana como nos fins de semana. A orientação a respeito da higiene do sono pode ser benéfica se for integrada à atenção à saúde desses pacientes.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Sono; Actigrafia.

INTRODUÇÃO

Uma pessoa passa aproximadamente um terço de sua vida dormindo, e a boa qualidade do sono é importante tanto para a saúde física como para a saúde mental, especialmente em pacientes com doenças crônicas.⁽¹⁾ A perturbação do sono é comum em indivíduos com DPOC^(2,3) e é uma das principais queixas desses pacientes, atrás apenas de dispneia e fadiga.⁽⁴⁾ As queixas mais comuns a respeito do sono são a dificuldade em adormecer, despertares noturnos e sono não reparador.^(5,6) Muitos indivíduos com DPOC apresentam problemas relacionados à qualidade do sono, tais como diminuição da eficiência do sono, aumento da latência do sono e fragmentação da arquitetura do sono, independentemente da gravidade da limitação do fluxo aéreo.⁽⁷⁾ Apesar da alta frequência desses distúrbios do sono e de sua possível influência nos desfechos clínicos, há poucos dados na literatura sobre a caracterização objetiva do sono em indivíduos com DPOC.

Estudos anteriores investigaram a relação entre regularidade do sono e anormalidades metabólicas,⁽⁸⁾

obesidade⁽⁹⁾ e risco de doenças cardiovasculares.^(10,11) Em crianças, há evidências de que a baixa regularidade do sono (ou alta variabilidade) esteja relacionada a níveis plasmáticos alterados de insulina, lipoproteína de baixa densidade e proteína C reativa.⁽⁸⁾ Em adolescentes, a alta variabilidade do sono está relacionada ao aumento do consumo de gorduras e carboidratos, bem como ao aumento do consumo de lanches após o jantar, ambos os quais estão diretamente relacionados à obesidade.⁽⁹⁾ Além disso, nos idosos, a alta variabilidade do sono está relacionada ao aumento tanto do risco de doenças cardiovasculares⁽¹⁰⁾ como da prevalência e incidência de anormalidades metabólicas.⁽¹¹⁾ Há também evidências de que a irregularidade do sono esteja relacionada a um risco maior de problemas neurológicos, respiratórios e gastrointestinais, além de dor e depressão.⁽¹²⁾

A irregularidade do sono pode ser medida pela variabilidade do tempo de início do sono (isto é, o desvio-padrão do tempo de início do sono em um mesmo indivíduo). Embora o interesse a respeito desse

Endereço para correspondência:

Fabio Pitta, Departamento de Fisioterapia – CCS, Hospital Universitário de Londrina, Avenida Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.

Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: fabiopitta@uel.br

Apoio financeiro: Karina Couto Furlanetto é bolsista da Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP; Processo n. 5301164). Fabio Pitta é bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 303131/2017-9).

tema em diferentes populações tenha aumentado, parece-nos que não há estudos nos quais se tenha descrito e explorado a variabilidade do tempo de início do sono em indivíduos com DPOC. Além disso, apenas um estudo investigou as diferenças entre os dias de semana e os fins de semana quanto às características do sono,⁽¹³⁾ o que significa que é preciso investigar o tema a fundo. Portanto, os objetivos deste estudo foram analisar o impacto da variabilidade do tempo de início do sono na quantidade e qualidade do sono em indivíduos com DPOC moderada a grave e descrever as características do sono durante a semana e o fim de semana nessa população.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise transversal de dados retrospectivos referentes a uma amostra de conveniência composta por pacientes avaliados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina, em Londrina (PR). Os indivíduos incluídos nessas análises exclusivamente basais participaram posteriormente de um estudo observacional longitudinal maior sem relação com este.⁽¹⁴⁾ O estudo maior foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 123/09), e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram diagnóstico de DPOC em conformidade com os critérios da GOLD,⁽¹⁵⁾ ausência de infecções ou exacerbações nos últimos três meses e ausência de comorbidades graves que interferissem nas avaliações. O critério de exclusão foi não ter alcançado o tempo mínimo de uso diário do monitor de atividade/sono, conforme descrito a seguir.

Avaliações

A função pulmonar foi avaliada por meio de um espirômetro portátil (Spirobank G; MIR, Roma, Itália), em conformidade com as diretrizes da *American Thoracic Society*⁽¹⁶⁾ e os valores de referência para a população brasileira.⁽¹⁷⁾ Para a caracterização, a capacidade de exercício foi avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos. O teste foi realizado em conformidade com as normas internacionais⁽¹⁸⁾ e os valores de referência para a população brasileira.⁽¹⁹⁾

O sono foi avaliado objetivamente pelo monitor de atividade/sono *SenseWear® Pro2 Armband* (BodyMedia, Pittsburgh, PA, EUA). Os indivíduos foram orientados a usar o monitor 24 horas por dia durante sete dias e noites consecutivos; entretanto, os dados referentes à atividade física diurna não foram analisados neste estudo. O dispositivo é um monitor pequeno e leve, com múltiplos sensores, para ser usado na região superior do braço direito (no tríceps braquial).⁽²⁰⁾ O uso do monitor no corpo durante no mínimo 22 h caracterizou um dia válido de avaliação, e o monitor de sono deveria ser usado durante pelo menos quatro dias válidos de avaliação, inclusive sábado e domingo.

As seguintes variáveis foram usadas para avaliar o sono: tempo total na cama, tempo total de sono (TTS), eficiência do sono, *wake after sleep onset* (WASO, tempo de vigília após o início do sono), número de blocos de sono, duração dos blocos de sono, número de blocos de vigília, duração dos blocos de vigília, hora de dormir, hora de acordar e passos à noite (Quadro 1). O desvio-padrão de sete dias do tempo de início do sono foi calculado para quantificar a regularidade do sono. Os registros actigráficos foram computados como vigília ou sono a cada um minuto com base no aumento ou diminuição da contagem de atividade.

Analisamos as características do sono como a média de todas as avaliações válidas para cada indivíduo, bem como a comparação dos dias de semana e fins de semana. Além disso, os indivíduos foram divididos em dois grupos, de acordo com a variabilidade do tempo de início do sono: o grupo com maior variabilidade do tempo de início do sono em cada noite, caracterizada por um desvio-padrão do tempo de início do sono (TIS_v) maior ou igual a 60 min ($TIS_v \geq 60$ min) e o grupo com menor variabilidade do tempo de início do sono em cada noite ($TIS_v < 60$ min). Esse ponto de corte já foi usado na literatura para avaliar a variabilidade do tempo de início do sono em adultos e idosos.^(10,11)

Análise estatística

A análise da distribuição dos dados foi realizada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados numéricos com distribuição normal foram descritos em forma de média \pm desvio-padrão e comparados por meio do teste t, ao passo que os dados sem distribuição normal foram descritos em forma de mediana [IIQ] e comparados por meio do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado. As correlações entre a variabilidade do sono e os desfechos clínicos foram investigadas por meio dos coeficientes de Pearson ou Spearman, de acordo com a normalidade dos dados. As análises estatísticas foram realizadas com os programas *IBM SPSS Statistics*, versão 21.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA) e *GraphPad Prism*, versão 6.0 (*GraphPad Software, Inc.*, San Diego, CA). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra original foi composta por 58 indivíduos, 3 dos quais foram excluídos porque não alcançaram o número mínimo de dias válidos para a avaliação do sono. Portanto, a amostra final foi composta por 55 indivíduos com DPOC moderada a grave conforme a definição da GOLD.⁽¹⁵⁾ A média do número de dias e do tempo em que os participantes usaram o monitor foi de $6,78 \pm 0,6$ dias e $23,3 \pm 0,4$ h/dia. A mediana da variabilidade do tempo de início do sono na amostra geral foi de 65 [47-96] min. Em geral, a amostra caracterizou-se por idosos com média de IMC = 26 ± 5 kg/m² e capacidade de exercício relativamente preservada (Tabela 1).

Quadro 1. Medidas de sono noturno derivadas de dados actigráficos.

Variável	Descrição
Tempo total na cama (TTC)	Total do tempo gasto na cama para dormir à noite
Tempo total de sono (TTS)	Soma de todos os minutos computados como minutos de sono durante o TTC
Eficiência do sono	TTS/TTC, expressa em %
Tempo de vigília após o início do sono	Tempo gasto em vigília durante o TTC após o primeiro período de sono
Número de blocos de sono	Número absoluto de blocos de sono noturno durante o TTC
Duração dos blocos de sono	Média de duração dos blocos de sono noturno durante o TTC
Número de blocos de vigília	Número absoluto de blocos de vigília noturna durante o TTC
Duração dos blocos de vigília	Média de duração dos blocos de vigília noturna durante o TTC
Hora de dormir	Hora e minuto em que o indivíduo se deita na cama para dormir à noite
Hora de acordar	Hora e minuto em que o indivíduo se levanta da cama para iniciar o dia
Passos à noite	Número absoluto de passos dados entre a hora de dormir e a hora de acordar

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes (N = 55).^a

Variável	Resultado
Sexo masculino	28 (51)
Idade, anos	66 ± 8
IMC, kg/m ²	26 ± 5
DTC6, m	474 ± 76
DTC6, % do previsto	88 ± 14
Função pulmonar	
CVF, L	2,2 [1,7-3,0]
CVF, % do previsto	76 [60-86]
VEF ₁ , L	1,3 ± 0,5
VEF ₁ , % do previsto	55 [38-62]
VEF ₁ /CVF, %	55 [43-63]
GOLD 1/2/3/4, n	1/34/11/9
Comorbidades	
Doença cardíaca, sim/não, %	16/84
Hipertensão, sim/não, %	51/49
Diabetes, sim/não, %	22/78

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ], de acordo com a normalidade da distribuição dos dados, exceto onde indicado.

Características do sono

A Tabela 2 mostra que, em geral, os indivíduos passaram uma mediana de aproximadamente 8 h deitados na cama para dormir à noite, com eficiência do sono e TTS de aproximadamente 69% e 5,6 h, respectivamente. A comparação das características do sono mostrou que os pacientes acordaram aproximadamente meia hora mais tarde nos fins de semana do que nos dias de semana. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dias de semana e os fins de semana quanto ao tempo total na cama, TTS, eficiência do sono, WASO, latência do sono, número e duração dos blocos de sono e vigília, hora de dormir e passos dados à noite (Tabela 2).

Variabilidade do tempo de início do sono

Os grupos TIS_v ≥ 60min e TIS_v < 60min foram compostos por 31 indivíduos (56% da amostra total) e 24 indivíduos (44% da amostra total), respectivamente. A Tabela 3

mostra que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às características clínicas, parâmetros de função pulmonar e comorbidades. Além disso, a Tabela 4 mostra que o grupo TIS_v ≥ 60min apresentou piores indicadores de quantidade e qualidade do sono, tais como menor TTS, menor eficiência do sono, maior WASO, blocos mais longos de vigília e maior número de passos dados à noite em comparação com o grupo TIS_v < 60min. A Figura 1 mostra um exemplo de dois pacientes representativos, um de cada grupo. Não houve correlações significativas entre a variabilidade do sono e os seguintes desfechos: IMC, história de hospitalização e presença de hipertensão ou diabetes mellitus.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar objetivamente as características do sono de indivíduos com DPOC por meio da comparação dos dias de semana e fins de semana e da medição da variabilidade do tempo de início do sono. Em geral, os indivíduos avaliados mantiveram seus padrões de sono ao longo de toda a semana; a única diferença estatisticamente significativa foi o fato de que acordaram meia hora mais tarde nos fins de semana. Além disso, demonstrou-se que indivíduos com maior variabilidade do tempo de início do sono (isto é, uma variação de mais de 60 min do tempo em que vão para a cama em cada noite) apresentaram indicadores consideravelmente piores de quantidade e qualidade do sono.

Vários métodos estão disponíveis para a investigação de transtornos do sono. A polissonografia é um método diagnóstico completo considerado padrão ouro para a avaliação do sono⁽²¹⁾; entretanto, pode ser considerado caro em certos contextos e não reflete o ambiente natural dos indivíduos. O monitoramento do sono-vigília por meio de acelerometria é um método mais barato de avaliação do sono, que apresenta boa correlação com a polissonografia⁽²²⁾ e pode fornecer informações úteis sobre as características do sono no ambiente natural. Além de avaliar o sono, a acelerometria pode ser usada para avaliar a presença de transtornos do sono como insônia,⁽⁵⁾ síndrome das pernas inquietas⁽²³⁾ e hipoxemia durante o sono.⁽²⁴⁾ A hipoxemia durante

Tabela 2. Características do sono descritas em forma de média por noite nos dias de semana (segunda a sexta; N = 310 noites) e fins de semana (sábado e domingo; N = 113).^a

Variável	Total	Dias de semana	Fins de semana
Tempo total na cama, h	8 [7-9]	8 [7-9]	8 [7-10]
Tempo total de sono, h	5,6 [4,3-6,8]	5,7 [4,4-6,9]	5,5 [4,1-6,5]
Eficiência do sono, %	69 [59-81]	70 [60-81]	68 [55-81]
Tempo de vigília após o início do sono, min	128 [70-188]	123 [70-176]	136 [74-218]
Latência do sono, min	11 [2-22]	11 [2-23]	10 [2-22]
Número de blocos de sono	7 [5-10]	7 [5-10]	7 [5-9]
Duração dos blocos de sono, min	46 [33-71]	47 [33-72]	45 [30-68]
Número de blocos de vigília	7 [5-9]	7 [5-10]	6 [4-9]
Duração dos blocos de vigília, min	17 [11-25]	16 [11-24]	18 [11-27]
Hora de dormir, h:min	23:13 [22:07-00:04]	23:17 [22:06-00:06]	23:10 [22:07-00:00]
Hora de acordar, h:min	7:15 [6:28-8:06]	7:11 [6:25-8:00]	7:38 [6:39-8:27]*
Passos à noite	125 [67-174]	87 [43-174]	112 [48-205]

^aValores apresentados em forma de mediana [IIQ]. *p < 0,05 vs. dias de semana.

Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos indivíduos com DPOC, pelo ponto de corte de variabilidade do tempo de início do sono = 60 min.^a

Variável	Grupo		p
	TIS _v < 60 min (n = 24)	TIS _v ≥ 60 min (n = 31)	
Sexo masculino	11 (46)	17 (55)	0,508
Idade, anos	66 ± 7	68 ± 9	0,206
IMC, kg/m ²	26 ± 5	26 ± 6	0,633
DTC6, m	467 ± 77	479 ± 75	0,542
DTC6, % do previsto	88 ± 15	89 ± 12	0,839
Função pulmonar			
CVF, L	2,1 [1,7-3,2]	2,3 [1,8-3,0]	0,993
CVF, % do previsto	75 ± 17	71 ± 17	0,472
VEF ₁ , L	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,6	0,437
VEF ₁ , % do previsto	49 ± 16	51 ± 18	0,670
VEF ₁ /CVF, %	51 [41-62]	60 [50-64]	0,159
Comorbidades			
Doença cardíaca, sim/não, %	88/12	81/19	0,754
Hipertensão, sim/não, %	50/50	52/48	0,906
Diabetes, sim/não, %	21/79	23/77	0,876

TIS_v: variabilidade do tempo de início do sono; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp ou mediana [IIQ], de acordo com a normalidade da distribuição dos dados, exceto onde indicado.

o sono é muito comum em indivíduos com DPOC; é observada em até 70% dos pacientes com saturações diurnas entre 90% e 95%.⁽²⁵⁾ O oxigênio suplementar pode melhorar o sono em indivíduos com DPOC e hipoxemia noturna,⁽²⁶⁾ e já se demonstrou que o tratamento com broncodilatadores também pode melhorar a qualidade do sono.⁽²⁷⁾ A actigrafia não registra a oximetria durante a noite, mas a hipoxemia noturna pode estar associada a um maior número de despertares noturnos e levar à fragmentação do sono, sendo estes facilmente identificados pelo instrumento.⁽²⁴⁾ Além de registros objetivos, existem instrumentos autoaplicáveis para a investigação de queixas clínicas a respeito do sono; o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) é um deles.⁽²⁸⁾ O IQSP é amplamente usado na prática clínica e já se mostrou eficaz e capaz de fornecer informações úteis sobre a qualidade do

sono. O IQSP já revelou pior qualidade de sono em pacientes com DPOC.⁽²⁹⁾ Uma avaliação com métodos objetivos e subjetivos poderia fornecer uma visão mais ampla dos distúrbios do sono em indivíduos com DPOC. Infelizmente, os dados obtidos por meio do IQSP não estavam disponíveis para uso no presente estudo.

O sono em indivíduos com DPOC tem características distintas do sono na população geral. Nunes et al.⁽³⁰⁾ usaram a acelerometria como método de avaliação do sono e observaram que a qualidade do sono foi pior em indivíduos com DPOC do que no grupo controle.⁽³⁰⁾ O presente estudo fornece uma caracterização mais detalhada dos padrões de sono de indivíduos com DPOC e revela que a qualidade do sono está gravemente prejudicada nessa população. Além disso, nossos dados revelam que o despertar nos fins de semana ocorre 30 min mais tarde do que nos dias de semana.

Tabela 4. Comparação das características do sono dos participantes, pelo ponto de corte de variabilidade do tempo de início do sono = 60 min.^a

Variável	Grupo		p
	TIS _v < 60 min (n = 24)	TIS _v ≥ 60 min (n = 31)	
Tempo total na cama, h	8,2 ± 1,3	8,0 ± 1,4	0,709
Tempo total de sono, h	6,0 ± 1,3	5,1 ± 1,3	0,006
Eficiência do sono, %	73 ± 12	65 ± 13	0,030
Tempo de vigília após o início do sono, min	115 ± 52	155 ± 66	0,023
Latência do sono, min	16 [10-23]	11 [6-19]	0,127
Número de blocos de sono	6,8 [5,8-8,2]	6,9 [5,9-8,9]	0,905
Duração dos blocos de sono, min	56 [44-71]	46 [36-64]	0,131
Número de blocos de vigília	6,6 [5,7-8,1]	6,7 [5,7-8,5]	0,845
Duração dos blocos de vigília, min	16 [13-22]	19 [16-28]	0,025
Hora de dormir, h:min	23:23 [22:38-23:46]	23:11 [22:02-23:58]	0,553
Hora de acordar, h:min	7:20 [6:37-7:55]	7:18 [6:13-8:13]	0,953
Passos à noite	80 [59-135]	143 [104-213]	0,002

TIS_v: variabilidade do tempo de início do sono. ^aValores expressos em forma de média ± dp ou mediana [IIQ], de acordo com a normalidade da distribuição dos dados.

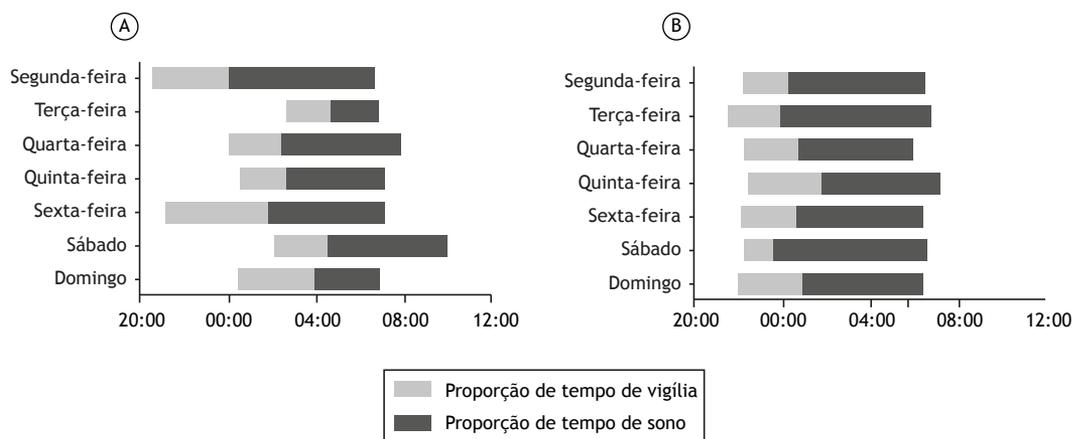


Figura 1. Representação dos padrões de sono ao longo de sete dias em dois indivíduos com DPOC. Em A, indivíduo do grupo TIS_v ≥ 60min (sexo masculino; 76 anos; VEF₁ = 57% do previsto; TIS_v = 131 min). Em B, indivíduo do grupo TIS_v < 60min (sexo masculino; 75 anos; VEF₁ = 40% do previsto; TIS_v = 18 min). Cada barra representa o tempo total na cama em cada dia da semana; a barra cinza-claro representa a proporção de tempo gasto acordado durante o tempo total na cama, e a barra cinza-escuro representa a proporção de tempo gasto dormindo durante o tempo total na cama. Nota-se que em A há uma variação substancial do tempo de início do sono ao longo da semana, ao passo que em B o horário de sono mantém-se regular. Além disso, a proporção de sono parece ser menor em A do que em B. TIS_v: variabilidade do tempo de início do sono.

Spina et al.⁽¹³⁾ avaliaram o sono de indivíduos com DPOC quanto à gravidade da doença, dispneia, sexo e sono nos fins de semana. Nos fins de semana, os participantes apresentaram sono mais fragmentado e passaram mais tempo acordados após o início do sono do que nos dias de semana; entretanto, a variável *hora de acordar* não foi analisada.⁽¹³⁾ Embora o jet lag social (desalinhamento entre os horários sociais e biológicos) leve em consideração as diferenças entre os dias de semana e os fins de semana quanto ao tempo de sono, acreditamos que esse fenômeno não esteve presente em nosso estudo, pois nossa amostra foi composta essencialmente por idosos e aposentados.

No presente estudo, os pacientes com maior variabilidade do tempo de início do sono apresentaram piores indicadores de qualidade do sono e um

maior número de passos dados à noite. A maioria das evidências científicas tem se concentrado em associações quanto à duração ou qualidade do sono,⁽³¹⁾ deixando uma lacuna na literatura a respeito de outras características do sono, tais como a regularidade. Uma revisão sistemática recente analisou as associações entre o tempo e a regularidade do sono e desfechos de saúde, e demonstrou uma associação entre maior variabilidade do sono e desfechos negativos de saúde.⁽³²⁾ Outro estudo recente na população latina mostrou que a regularidade do tempo de sono-vigília é tão importante como a duração do sono, pois a irregularidade do sono relacionou-se com maior prevalência de hipertensão e pressão arterial sistólica aumentada em adultos e idosos.⁽³³⁾ Huang & Redline⁽¹¹⁾ mostraram que, para cada aumento de uma hora na variabilidade do tempo

de início do sono, houve um aumento de 1,23 da razão de chances de síndrome metabólica prevalente em comparação com a variabilidade do tempo de início do sono ≤ 30 min (IC95%: 1,96-1,42; $p = 0,005$) em adultos participantes de um estudo multiétnico sobre a aterosclerose. O mesmo grupo investigou a variabilidade do sono no contexto de doenças cardiovasculares e concluiu que irregularidades no tempo de início do sono e na duração do sono podem ser consideradas fatores de risco de doenças cardiovasculares, independentemente dos fatores de risco tradicionais e da quantidade e/ou qualidade do sono.⁽¹⁰⁾ Há evidências de que indivíduos mais velhos com maior variabilidade da hora de dormir, hora de acordar e tempo de permanência na cama apresentam níveis mais elevados de IL-6 e TNF- α .⁽³⁴⁾ Indivíduos com DPOC também apresentam níveis ainda mais elevados de marcadores inflamatórios do que idosos saudáveis.⁽³⁵⁾ É possível que, em indivíduos com DPOC e maior variabilidade do tempo de início do sono, o quadro inflamatório seja ainda pior, com impacto negativo no nível de atividade física na vida diária,⁽³⁶⁾ sensação de fadiga e sintomas de depressão.⁽³⁷⁾ No entanto, mais pesquisas são necessárias para sustentar a hipótese de uma possível relação entre a variabilidade do sono e marcadores inflamatórios em indivíduos com DPOC. Sabe-se também que a associação da DPOC com outras doenças respiratórias, tais como a apneia obstrutiva do sono, pode aumentar as queixas de pior qualidade do sono nesses pacientes.⁽³⁾ Parece haver uma lacuna na literatura científica no que tange aos possíveis mecanismos envolvidos na variabilidade do sono ou que para ela contribuem na DPOC isoladamente ou na DPOC associada à apneia obstrutiva do sono. Trata-se de um amplo campo de pesquisa que ainda pode ser explorado no futuro. O objetivo do presente estudo, cujo desenho foi transversal e retrospectivo, não foi o de estabelecer qualquer relação causal, mas sim o de caracterizar a variabilidade do sono em indivíduos com DPOC.

Os distúrbios do sono em indivíduos com DPOC também podem ocorrer em virtude de controle farmacológico subótimo da doença primária ou de efeitos colaterais da farmacoterapia. O primeiro princípio do manejo de distúrbios respiratórios do sono na DPOC deve ser a otimização da doença de base, pois isso pode ter efeitos benéficos na respiração.⁽³⁸⁾ Além disso, apesar dos avanços da otimização farmacológica, o papel das terapias não farmacológicas permanece incontestado. Dentre elas estão a cessação do tabagismo, o manejo da doença, o uso de oxigenoterapia, a reabilitação pulmonar e medidas de higiene do sono.⁽³⁹⁾ Como os indivíduos com DPOC com maior variabilidade do tempo de início do sono apresentaram características

de baixa quantidade e qualidade do sono no presente estudo, eles devem ser incentivados e instruídos a adotar hábitos de sono mais saudáveis, especialmente para manter um horário regular de início do sono. Mais pesquisas prospectivas são necessárias para avaliar a influência de tais intervenções em aspectos clínicos em indivíduos com DPOC.

O presente estudo tem alguns pontos fortes e algumas limitações. Estudos mostram que a regularidade do sono é um aspecto importante relacionado com piores desfechos clínicos. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a variabilidade do tempo de início do sono em indivíduos com DPOC. Outro ponto forte deste estudo é o uso da actigrafia, que é um método bastante útil e acessível para avaliar as características do sono-vigília. No que tange às limitações, os pacientes não foram avaliados quanto à presença de distúrbios respiratórios do sono, pois nem a polissonografia nem a poligrafia estavam disponíveis para este projeto de pesquisa; além disso, o estudo não incluiu um grupo de controle. Outra limitação é que infelizmente não estavam disponíveis informações sobre queixas clínicas dos pacientes a respeito do sono. Portanto, esses dados devem ser interpretados com cautela em virtude da ausência de um grupo de controle e de queixas subjetivas a respeito do sono.

Em suma, o tempo de início do sono na maioria dos indivíduos com DPOC moderada a grave variou em mais de uma hora em uma semana-padrão, e um início de sono mais irregular indicou pior qualidade do sono. A má qualidade do sono nessa população ocorreu tanto nos dias de semana como nos fins de semana. A orientação a respeito da higiene do sono é uma estratégia simples que pode ser benéfica se for integrada à atenção à saúde desses pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DCDP: conceituação, metodologia, análise formal, redação do manuscrito. LPS e MPB: metodologia, coleta de dados, interpretação dos dados. KCF: coleta de dados, análise formal, revisão crítica do manuscrito. RPH: conceituação, metodologia, análise e interpretação formal, redação do manuscrito. AEM: metodologia, análise formal, revisão crítica do manuscrito. PF: conceituação, coordenação do projeto, análise e interpretação formal, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Vanfleteren LE, Beghe B, Andersson A, Hansson D, Fabbri LM, Grote L. Multimorbidity in COPD, does sleep matter?. *Eur J Intern Med*. 2020;73:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.032>
2. Agustí A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):183-194. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004311>

3. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):365-375. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003213>
4. Kinsman RA, Yaroush RA, Fernandez E, Dirks JF, Schocket M, Fukuhara J. Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest.* 1983;83(5):755-761. <https://doi.org/10.1378/chest.83.5.755>
5. Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P, Habib MP, Wendel C, Quan SF. Insomnia in patients with COPD. *Sleep.* 2012;35(3):369-375. <https://doi.org/10.5665/sleep.1698>
6. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:595-603. <https://doi.org/10.2147/COPD.S48570>
7. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest.* 1996;109(2):387-394. <https://doi.org/10.1378/chest.109.2.387>
8. Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics.* 2011;127(2):e345-e352. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0497>
9. He F, Bixler EO, Berg A, Imamura Kawasawa Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Habitual sleep variability, not sleep duration, is associated with caloric intake in adolescents. *Sleep Med.* 2015;16(7):856-861. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.03.004>
10. Huang T, Mariani S, Redline S. Sleep Irregularity and Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(9):991-999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.054>
11. Huang T, Redline S. Cross-sectional and Prospective Associations of Actigraphy-Assessed Sleep Regularity With Metabolic Abnormalities: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1422-1429. <https://doi.org/10.2337/dc19-0596>
12. Slavish DC, Taylor DJ, Lichstein KL. Intraindividual variability in sleep and comorbid medical and mental health conditions. *Sleep.* 2019;42(6):zsz052. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz052>
13. Spina G, Spruit MA, Alison J, Benzo RP, Calverley PMA, Clarenbach CF, et al. Analysis of nocturnal actigraphic sleep measures in patients with COPD and their association with daytime physical activity. *Thorax.* 2017;72(8):694-701. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208900>
14. Rodrigues A, Camillo CA, Furlanetto KC, Paes T, Morita AA, Spositon T, et al. Cluster analysis identifying patients with COPD at high risk of 2-year all-cause mortality. *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479972318809452. <https://doi.org/10.1177/1479972318809452>
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2021 Oct 1]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 report. Available from: <https://goldcopd.org>
16. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
17. 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>
18. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
19. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandes NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(6):556-563. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
20. Hill K, Dolmage TE, Woon L, Goldstein R, Brooks D. Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010;65(6):486-491. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.128702>
21. Rundo JV, Downey R 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:381-392. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4>
22. 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>
23. Kohnen R, Allen RP, Benes H, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Stiasny-Kolster K, et al. Assessment of restless legs syndrome—methodological approaches for use in practice and clinical trials [published correction appears in *Mov Disord.* 2008 Jun;23(8):1200-2]. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S485-S494. <https://doi.org/10.1002/mds.21588>
24. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1986;41(11):846-854. <https://doi.org/10.1136/thx.41.11.846>
25. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax.* 2009;64(2):133-138. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088930>
26. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(2):206-210.
27. McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, Edwards JC; Tiotropium Sleep Study in COPD Investigators. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):825-831. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00085804>
28. Buysse 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)
29. Akinci B, Aslan GK, Kiyani E. Sleep quality and quality of life in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2018;12(4):1739-1746. <https://doi.org/10.1111/crj.12738>
30. Nunes DM, de Bruin VM, Louzada FM, Peixoto CA, Cavalcante AG, Castro-Silva C, et al. Actigraphic assessment of sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2013;17(1):125-132. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0660-z>
31. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health.* 2015;1(4):233-243. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004>
32. Chaput JP, Dutil C, Featherstone R, Ross R, Giangregorio L, Saunders TJ, et al. Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020;45(10 Suppl. 2):S232-S247. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0032>
33. Abbott SM, Weng J, Reid KJ, Daviglus ML, Gallo LC, Loredó JS, et al. Sleep Timing, Stability, and BP in the Sueño Ancillary Study of the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest.* 2019;155(1):60-68. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.018>
34. Okun ML, Reynolds CF 3rd, Buysse DJ, Monk TH, Mazumdar S, Begley A, et al. Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosom Med.* 2011;73(2):142-150. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182020d08>
35. Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damás JK, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *Eur Respir J.* 2010;35(3):540-548. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088209>
36. Fitzgibbons CM, Goldstein RL, Gottlieb DJ, Moy ML. Physical Activity in Overlap Syndrome of COPD and Obstructive Sleep Apnea: Relationship With Markers of Systemic Inflammation. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(7):973-978. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7874>
37. Al-shair K, Kolsum U, Dockry R, Morris J, Singh D, Vestbo J. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res.* 2011;12(1):3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-3>
38. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest.* 2000;117(2 Suppl):48S-53S. https://doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.48S
39. Mulhall P, Criner G. Non-pharmacological treatments for COPD. *Respirology.* 2016;21(5):791-809. <https://doi.org/10.1111/resp.12782>



Valores normativos e equação de referência para o teste do degrau de seis minutos para avaliar a capacidade funcional de exercício: um estudo multicêntrico

Vanessa Salles Albuquerque¹, Simone Dal Corso², Daniel Pereira do Amaral², Túlio Medina Dutra de Oliveira¹, Gerson Fonseca Souza³, Rachel Naara Silva de Souza³, Ana Karolyn Menezes Nogueira³, Pedro Dal Lago⁴, Maria Luísa Rocha Dadalt⁴, Isadora Faraco Correa⁴, Graziella França Bernardelli Cipriano⁵, Fabíola Maria Ferreira Silva⁵, Raquel Rodrigues Britto⁶, Anderson José¹, Carla Malaguti¹

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF – Juiz de Fora (MG) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação, Universidade Nove de Julho – UNINOVE – São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSA – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 5 janeiro 2022.

Aprovado: 22 junho 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF – Juiz de Fora (MG) Brasil, Universidade Nove de Julho – UNINOVE – São Paulo (SP) Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN) Brasil, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSA – Porto Alegre (RS) Brasil e Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Estabelecer valores normativos e uma equação de referência para o número de degraus subidos no teste do degrau de seis minutos (TD6) em adultos saudáveis, bem como avaliar a confiabilidade do teste e da equação. **Métodos:** Estudo transversal multicêntrico com 468 voluntários saudáveis (faixa etária: 18-79 anos) recrutados na comunidade geral em seis laboratórios de pesquisa em diferentes regiões do Brasil, um país de dimensões continentais. O TD6 foi realizado duas vezes (com 30 min de intervalo entre uma e outra), e foram avaliadas variáveis clínicas, demográficas e funcionais. Uma amostra independente composta por 24 voluntários foi avaliada para testar a equação de referência a posteriori. **Resultados:** O número de degraus subidos apresentou excelente confiabilidade teste-reteste [coeficiente de correlação intraclassa = 0,96 (IC95%: 0,95-0,97)], e a média de degraus subidos foi de 175 ± 45 , sendo 14% maior no sexo masculino. O melhor desempenho no teste correlacionou-se com as seguintes variáveis: idade ($r = -0,60$), sexo ($r = 0,28$), peso ($r = 0,13$), estatura ($r = 0,41$), IMC ($r = -0,22$), circunferência da cintura ($r = -0,22$), circunferência da coxa ($r = 0,15$), CVF ($r = 0,54$) e nível de atividade física ($r = 0,17$; $p < 0,05$ para todos). Na análise de regressão, idade, sexo, estatura e peso explicaram 42% da variabilidade do TD6. Foram estabelecidos valores normativos para o TD6 de acordo com a idade e o sexo. Não houve diferença entre os valores do TD6 na amostra independente e os valores previstos (157 ± 29 vs. 161 ± 25 degraus subidos; $p = 0,47$; 97% dos valores previstos). **Conclusões:** Os valores normativos e a equação de referência para o TD6 neste estudo parecem adequados para prever com precisão o desempenho físico funcional em adultos no Brasil.

Descritores: Teste de esforço; Desempenho físico funcional; Avaliação de resultados da assistência ao paciente; Valores de referência; Análise de regressão.

INTRODUÇÃO

Com o advento da pandemia de COVID-19, os programas de reabilitação foram forçados a operar de forma remota, na casa do paciente.^(1,2) Embora progressivamente tenham surgido estudos que mostraram que é possível propiciar treinamento físico, aconselhamento sobre atividade física (AF), educação e treinamento de automanejo fora dos centros de reabilitação tradicionais,^(3,4) a maioria dos testes de exercício para a avaliação inicial ainda é realizada nesses centros. No que tange aos programas domiciliares de reabilitação, a fim de avaliar a capacidade de exercício, os profissionais precisam fazer adaptações para criar condições e oportunidades de acessibilidade em diferentes contextos hospitalares e ambulatoriais. Para resolver questões como a necessidade de espaço (corredores compridos, por exemplo) e a dificuldade em avaliar pacientes que estejam recebendo oxigênio suplementar — que dificultam ou mesmo impedem o uso do teste de caminhada de seis minutos — vem aumentando o interesse pelo teste do degrau de seis minutos (TD6), um teste cujo ritmo é determinado pelo próprio paciente, que deve subir e descer um único degrau

Endereço para correspondência:

Carla Malaguti. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Rua Eugênio do Nascimento, s/n, Bairro Dom Bosco, CEP 36038-330, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Tel.: 55 32 2102-3257. Email: carlamalaguti@gmail.com

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

durante seis minutos.⁽⁵⁻⁷⁾ O TD6 tem a vantagem de ser um teste barato e de fácil execução, que necessita de pouco espaço para ser realizado e é prático para usuários de oxigenoterapia em longo prazo, testado e comprovadamente confiável e válido em diferentes populações clínicas.^(6,8-12) No entanto, é difícil interpretar os resultados do teste sem valores normativos e equações de referência bem estabelecidas.

Já foi estabelecida uma equação de referência para o TD6.⁽¹³⁾ No entanto, o estudo em questão⁽¹³⁾ apresenta algumas limitações metodológicas que podem comprometer a validade externa da equação. Por exemplo, a amostra analisada no estudo foi pequena e proveniente de um único centro (N = 91), o método de seleção dos participantes não foi relatado, o estudo incluiu voluntários obesos, e o número de indivíduos em cada faixa etária foi baixo. Além disso, não foi possível estabelecer valores normativos, e os autores não realizaram análises com uma amostra independente para verificar a confiabilidade da equação.⁽¹³⁾ Limitações como essas dificultam a interpretação do teste e a identificação de indivíduos com capacidade funcional baixa. Portanto, valores normativos e uma equação de referência baseada em uma amostra grande e multicêntrica poderiam melhorar a interpretabilidade do TD6. Valores normativos e/ou de referência caracterizam uma população definida em um período específico, avaliam e comparam o desempenho de um indivíduo dentro de uma população, estabelecem comparações entre diferentes condições clínicas e avaliam a eficácia de intervenções.⁽¹⁴⁾ Assim, os principais objetivos do presente estudo foram examinar a confiabilidade do TD6, estabelecer os valores normativos e uma equação de referência por meio de uma amostra grande e multicêntrica composta por adultos saudáveis em uma ampla gama de faixas etárias e validar a nova equação de referência para uso no Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo e aspectos éticos

Trata-se de um estudo transversal multicêntrico realizado em conformidade com as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.⁽¹⁵⁾ Os dados foram coletados entre março de 2018 e maio de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (Parecer n. 3.134.323). Todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Procedimentos

O estudo incluiu prospectivamente 476 participantes saudáveis na faixa etária de 18 a 79 anos, capazes de compreender e realizar todos os procedimentos propostos. Nenhum dos participantes apresentava qualquer doença que pudesse limitar a tolerância ao exercício, tais como doenças pulmonares, cardiovasculares (exceto hipertensão controlada sem uso de betabloqueador) e reumáticas. Os critérios de

exclusão foram os seguintes: $18 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$, função pulmonar alterada ($\text{CVF} < 80\%$ do valor previsto, $\text{VEF}_1 < 80\%$ e relação $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 0,7$) e dor e/ou desconforto significativo no momento da avaliação.

Os participantes foram recrutados em todas as regiões do Brasil: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste (ver material suplementar).

Avaliações

As medidas antropométricas (peso e altura) foram realizadas por meio de um estadiômetro com balança mecânica (Welmy, São Paulo, Brasil). Uma fita métrica foi usada para medir a circunferência do abdome e da perna (ver material suplementar).

A função pulmonar foi avaliada antes do TD6 e em conformidade com as diretrizes brasileiras de testes de função pulmonar.⁽¹⁶⁾ As medidas foram então comparadas com as previstas para a população brasileira.⁽¹⁷⁾ O nível de AF (ver material suplementar) foi determinado por meio da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física.^(18,19)

Foram realizados dois TD6, com 30 minutos de intervalo para descanso. Foi usado um degrau de madeira (20 cm de altura \times 40 cm de largura \times 60 cm de comprimento) sem apoio para os braços. A velocidade do teste não foi controlada e foi determinada pelos próprios participantes. Os participantes foram instruídos a subir e descer o degrau durante 6 min o maior número de vezes possível.⁽⁵⁾ Os participantes receberam instruções padronizadas (ver material suplementar) antes do início do teste,⁽²⁰⁾ bem como feedback verbal.⁽²¹⁾ A FC, a SpO_2 e a pressão arterial, bem como a dispneia e a fadiga dos membros inferiores, avaliadas pela Escala modificada de Borg,⁽²²⁾ foram registradas em repouso, imediatamente após o teste e após o primeiro minuto de recuperação. O teste foi interrompido quando houve evidência de dessaturação de oxigênio abaixo de 85%,⁽²³⁾ queixas de dor torácica, dispneia intolerável, câibras nas pernas, cambaleio, diaforese, tontura, aparência pálida ou acinzentada ou qualquer outro sinal que ameaçasse a segurança do participante. Embora os participantes pudessem interromper o teste para descansar se assim o desejassem, o cronômetro permanecia ligado durante a interrupção. O melhor resultado dos dois testes foi usado para a análise.

Após o estabelecimento dos valores normativos e da equação de referência, uma amostra independente composta por participantes saudáveis oriundos de um único centro, selecionados pelos mesmos critérios de elegibilidade da amostra inicial, realizou o TD6 para validar os valores normativos e a equação de referência.

Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, foi usada a equação de Tabachnick & Fidell,⁽²⁴⁾ isto é, $N > 50 + 8K$, na qual K representa o número de variáveis independentes. Foram usadas oito variáveis independentes (sexo, peso, estatura, idade, circunferência abdominal, circunferência

da coxa, circunferência da panturrilha e comprimento da perna), e o resultado foi = 114 participantes, no mínimo. No entanto, aumentamos o tamanho da amostra de modo a incluir um número representativo de indivíduos de cada centro em virtude das diversas correlações e da análise de regressão múltipla.

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 26.0 (*IBM Corp.*, Armonk, NY, EUA). A distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal foram expressos em forma de média e desvio padrão. O percentil 10 foi calculado para faixa etária e sexo. As diferenças entre os sexos foram analisadas por meio do teste *t* para amostras independentes ou do teste U de Mann-Whitney, ao passo que as comparações entre os centros foram realizadas por meio de ANOVA de uma via ou do teste de Kruskal-Wallis e, em seguida, de testes *post hoc*, quando apropriado.

A confiabilidade foi analisada por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) do modelo de efeitos aleatórios de duas vias com IC95% com classificação única, $CCI_{(2,1)}$, e análise de Bland-Altman. O teste *t* pareado foi usado para comparar o desempenho no primeiro e no segundo TD6. O erro padrão da média (EPM) foi calculado para o erro padrão de medida [$EPM = dp \times \sqrt{(1 - CCI)}$] e para a diferença mínima detectável (DMD) em IC95% — DMD absoluta = $1,96 \times EPM \times \sqrt{2}$; DMD relativa (%) = $(DMD/média \text{ do } 1^\circ \text{ e } 2^\circ \text{ teste}) \times 100$.^(25,26) O efeito de aprendizagem teste-reteste foi calculado da seguinte maneira: [efeito de aprendizagem (%) = $(2^\circ \text{ teste} - 1^\circ \text{ teste})/1^\circ \text{ teste} \times 100$].

O melhor dos dois resultados do teste foi considerado para estabelecer os valores normativos. Assim, os valores normativos são apresentados separadamente por sexo e faixas etárias de 10 anos (18-28, 29-39, 40-49, 50-59, 60-69 e 70-79 anos). O limite inferior da normalidade foi obtido a partir da seguinte equação: média - $(1,64 \times EPE)$, na qual EPE é o erro padrão da estimativa.

Foram usados coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearman, conforme apropriado, para verificar a correlação bivariada entre as variáveis independentes [idade, peso, estatura, sexo, IMC, circunferência abdominal, circunferência da coxa, circunferência da perna, nível de AF, CVF, VEF_1 (em L e em % dos valores previstos para ambos) e VEF_1/CVF] e a variável dependente (número de degraus subidos).

Para estabelecer a equação de referência para calcular o número de degraus subidos no TD6, foi usada a análise de regressão linear múltipla passo a passo (*stepwise*). Os *outliers* (valores extremamente altos ou baixos) foram excluídos. Os *outliers* foram identificados pelo *box plot*: pontos de dados > 1,5 vezes acima do quartil superior ou abaixo do quartil inferior. Apenas as variáveis estatisticamente significativas foram mantidas no modelo final ($p < 0,05$). O melhor

modelo foi construído considerando as variáveis com o melhor coeficiente de determinação independente (R^2), e foi calculado o EPE. As variáveis independentes foram verificadas quanto à multicolinearidade. Valores de tolerância > 0,1, fator de inflação da variância < 10 ou coeficientes de correlação < 0,7 indicaram ausência de multicolinearidade.⁽²⁷⁾ A normalidade dos valores residuais foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors.

Para verificar a confiabilidade das equações de referência propostas, dados provenientes de uma amostra independente composta por 24 indivíduos recrutados pelos mesmos critérios de inclusão/exclusão foram usados para análise adicional. A amostra independente foi recrutada em um único centro na região Sul. A fórmula derivada do modelo de regressão foi aplicada nessa amostra, e foram calculados os valores previstos para o TD6. Além disso, disposições gráficas de Bland-Altman foram construídas a partir dessa amostra independente para visualizar a concordância entre os valores reais e previstos para o TD6. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$ para todas as análises.

RESULTADOS

Dos 570 participantes saudáveis selecionados, 94 (16%) foram excluídos em virtude de $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($n = 24$), espirometria alterada ($n = 39$) e comorbidades ($n = 31$). Portanto, 476 foram incluídos na análise inicial, e, após a remoção de *outliers* e participantes que não conseguiram realizar o segundo TD6, 468 participantes permaneceram em todas as análises (Figura 1). Os participantes incluídos foram divididos por faixa etária, em anos: 18-28 ($n = 135$), 29-39 ($n = 110$), 40-49 ($n = 65$), 50-59 ($n = 65$), 60-69 ($n = 60$) e 70-79 ($n = 33$).

Características da amostra multicêntrica

A amostra geral foi composta apenas por indivíduos saudáveis; 58% eram mulheres, 60% eram fisicamente ativos ou muito ativos, e a faixa etária foi de 18 a 79 anos (Tabela 1). Uma visão mais detalhada de todos os resultados de cada centro está disponível no material suplementar (Tabela S1).

Desempenho e confiabilidade do teste

A análise de confiabilidade incluiu 468 participantes. As respostas fisiológicas e os sintomas induzidos pelo primeiro e segundo TD6 (TD6-1 e TD6-2) são descritos na Tabela S2. No que tange ao número de degraus subidos, embora tenha havido diferença estatística entre o TD6-1 e o TD6-2 (169 ± 38 degraus vs. 175 ± 45 degraus; $p < 0,001$), a diferença foi inferior à DMD absoluta e relativa (21 degraus e 12%, respectivamente), com excelente concordância (CCI: 0,96; IC95%: 0,95-0,97), e o EPM foi = 7,79. O efeito de aprendizagem entre o TD6-1 e o TD6-2 foi = $4,2 \pm 13,7\%$. A análise de Bland-Altman mostrou que a concordância entre os degraus subidos nos dois testes

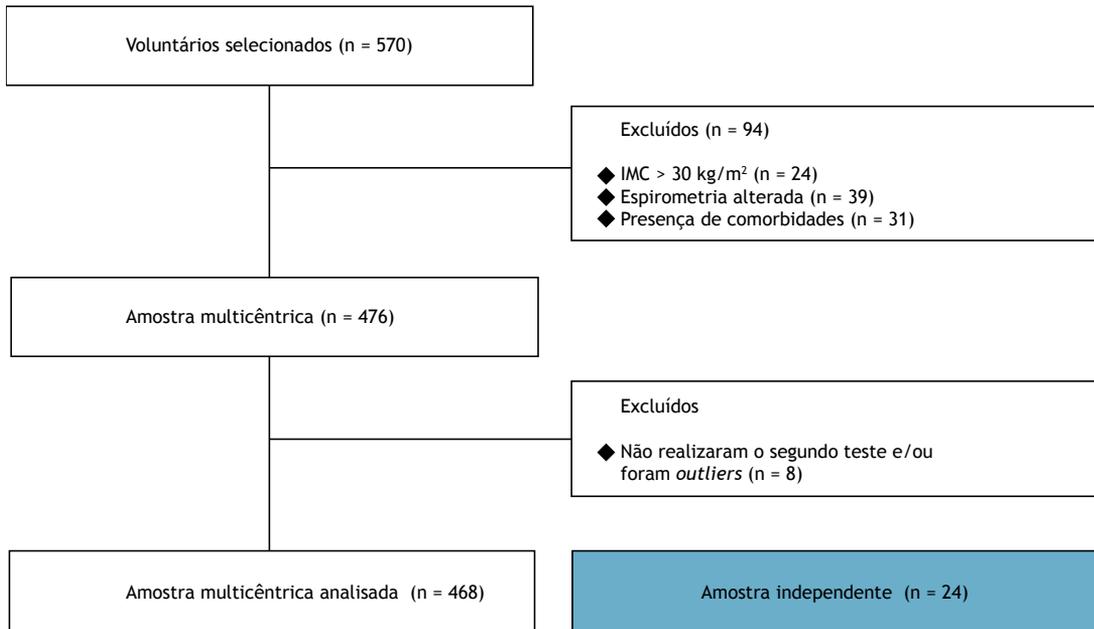


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de participantes.

teve média de diferença de -8 degraus, com limites de concordância entre -39 e 22 degraus (Figura S1).

Valores normativos

A média de degraus subidos no TD6 foi de 175 ± 45 (IC95%: 171-179). Em geral, a média de degraus subidos foi 14% menor nas mulheres que nos homens, e os idosos tiveram pior desempenho no teste. A Tabela 2 mostra a média, desvio padrão, IC95% e limite inferior da normalidade do TD6 na amostra total e também por faixa etária e sexo. Na amostra independente, todos os participantes atingiram mais de 80% do valor normativo do TD6 (Tabela 2).

Equação de referência

Os resultados da análise da correlação entre as variáveis antropométricas, demográficas e fisiológicas e o melhor desempenho no TD6 são apresentados na Tabela 3. O número de degraus subidos apresentou correlações positivas com sexo, peso, estatura, circunferência da coxa, circunferência da panturrilha, nível de AF e CVF (em L e % do valor previsto), enquanto houve correlações negativas significativas com idade, IMC e circunferência da cintura.

Para estabelecer a equação de referência, as variáveis que apresentaram correlação significativa com o número de degraus subidos foram testadas na análise de regressão. Não houve multicolinearidade entre as variáveis independentes. A análise de regressão mostrou que idade, sexo, estatura e peso explicaram 42% da variabilidade do TD6: $F(4.463) = 87,117$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,42$. Os resultados revelaram a seguinte equação (Tabela 4):

$$TD6 = 106 + [17,02 \times (0:\text{mulher}; 1:\text{homem})] + (-1,24 \times \text{idade}) + (0,8 \times \text{estatura}) + (-0,39 \times \text{peso})$$

na qual o TD6 é expresso em número de degraus subidos, a idade é expressa em anos, a estatura é expressa em cm e o peso é expresso em kg.

Confiabilidade da equação de referência

A amostra independente foi composta por 24 participantes (50% dos quais eram homens), com média de idade de $48,0 \pm 3,5$ anos, média de IMC de 25 ± 3 kg/m² e média de VEF₁ de $96 \pm 9\%$ do valor previsto (Tabela 1). Quando a equação de referência para o TD6 foi aplicada nesse grupo, não houve diferença entre o número de degraus subidos no TD6 e o valor estimado pela equação de referência (157 ± 29 degraus vs. 161 ± 26 degraus; $p = 0,47$), com média de diferença de 4 degraus e IC95% de -10 a 2 degraus. As disposições gráficas de Bland-Altman que ilustram essa comparação podem ser vistas no material suplementar (Figura S1).

DISCUSSÃO

O presente estudo estabeleceu valores normativos para o número de degraus subidos no TD6 em participantes adultos. Os homens subiram mais degraus do que as mulheres, e os participantes mais jovens subiram mais degraus do que os participantes mais velhos. Este estudo também forneceu uma equação de referência precisa para o TD6. Ressalta-se que este estudo apresentou três características metodológicas robustas: uma amostra grande para estabelecer valores normativos para o TD6, desenho multicêntrico e validação prospectiva dos valores normativos.

Como se esperava, os idosos apresentaram pior desempenho no TD6. O envelhecimento está associado à redução da capacidade aeróbica e anaeróbica, em consequência da redução da função cardiovascular e

Tabela 1. Características das amostras.^a

Variável	Amostra multicêntrica			p*	Amostra independente	
	Total (N = 468)	Homens (n = 198)	Mulheres (n = 270)		Total (n = 24)	p**
Idade, anos	41 ± 17	40 ± 17	42 ± 18	0,15	48 ± 16	0,05
Estatutura, cm	165 ± 10	173 ± 8	160 ± 7	< 0,01	167 ± 8	0,49
Peso, kg	68 ± 13	77 ± 12	62 ± 9	< 0,01	71 ± 13	0,37
IMC, kg/m ²	25 ± 3	25 ± 3	24 ± 3	< 0,01	25 ± 3	0,47
Circunferência da cintura, cm	87 ± 10	91 ± 10	84 ± 10	< 0,01	88 ± 11	0,45
Comprimento da perna direita, cm	84 ± 8	87 ± 8	83 ± 8	< 0,01	86 ± 7	0,25
Circunferência da coxa, cm	54 ± 6	53 ± 6	54 ± 6	0,09	51 ± 5	0,02
Circunferência da panturrilha, cm	36 ± 3	37 ± 3	35 ± 3	< 0,01	37 ± 3	0,25
Espirometria						
CVF, L	3,7 ± 1,0	4,6 ± 0,8	3,1 ± 0,6	< 0,01	3,8 ± 1,0	0,78
CVF, % do previsto	94 ± 10	96 ± 11	93 ± 9	0,01	91 ± 8	0,06
VEF ₁ , L	3,2 ± 0,8	3,8 ± 0,7	2,7 ± 0,5	0,08	3,2 ± 0,8	0,84
VEF ₁ , % do previsto	98 ± 11	99 ± 12	98 ± 10	0,32	96 ± 9	0,18
VEF ₁ /CVF	86 ± 6	85 ± 6	87 ± 6	0,01	86 ± 7	0,69
Comorbidades						
Hipertensão	47 (10)	19 (10)	28 (10)	0,70	8 (33)	< 0,01
Diabetes	8 (2)	1 (0,5)	7 (2)	0,08	1 (4)	0,36
Tabagismo	9 (2)	6 (3)	3 (1)	0,08	0 (0)	0,63
IMC						
Peso baixo	11 (2)	4 (2)	7 (2)	< 0,01	2 (8)	0,40
Peso normal	242 (51)	84 (42)	158 (58)		8 (33)	
Sobrepeso	215 (46)	110 (55)	105 (39)		14 (58)	
Faixa etária, anos						
18-28	135 (29)	64 (32)	71 (26)	0,10	4 (17)	0,04
29-39	110 (23)	47 (24)	63 (23)		4 (17)	
40-49	65 (14)	26 (13)	39 (14)		4 (17)	
50-59	65 (14)	26 (13)	39 (14)		4 (17)	
60-69	60 (13)	24 (12)	36 (13)		4 (17)	
70-79	33 (7)	11 (5)	22 (8)		4 (17)	
IPAQ						
Muito ativo	58 (12)	30 (15)	29 (11)	< 0,01		
Ativo	226 (48)	78 (38)	149 (55)			
Irregularmente ativo A	77 (16)	36 (18)	41 (15)			
Irregularmente ativo B	74 (16)	39 (19)	35 (13)			
Sedentário	39 (8)	22 (11)	17 (6)			

^aValores expressos em forma de n (%) ou média ± dp. IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* (Questionário Internacional de Atividade Física).

de alterações da capacidade oxidativa e do tipo de fibra muscular, bem como da estrutura e função muscular esquelética.^(28,29) Portanto, esse declínio parece ocorrer em virtude de adaptações centrais e periféricas. Outros estudos apresentaram resultados semelhantes no que tange à relação entre idade e capacidade de exercício por meio de diferentes testes de exercício.^(13,30)

Não houve diferença entre os valores normativos obtidos no presente estudo e o desempenho observado na amostra independente. Os resultados do TD6 de todos os participantes foram superiores a 80% do valor previsto em relação ao valor normativo. Portanto, sugerimos que os valores normativos obtidos no presente estudo sejam usados para interpretar os resultados do TD6. Para mostrar a aplicação clínica

de nossos valores normativos, o número de degraus subidos foi expresso em forma de proporção dos valores normativos no presente estudo. É importante mencionar que, embora o limite de 85% da FC máxima prevista para interromper o teste não tenha sido adotado no presente estudo, este pode ser um critério importante para garantir a segurança em algumas populações clínicas (em pacientes com comorbidades cardíacas, por exemplo).

A equação prevista estimou com precisão o número de degraus subidos. Sexo, idade, peso e estatura foram as variáveis independentes que permaneceram na equação. Em geral, os homens apresentam menos gordura corporal e maior capacidade aeróbica do que as mulheres.^(31,32) Ressalta-se que se um clínico/

Tabela 2. Valores normativos do teste do degrau de seis minutos (em número de degraus subidos), por sexo e idade.

Faixa etária, anos	Total (N = 468)		Homens (n = 198)		Mulheres (n = 270)		Média da diferença (IC95%)
	n ± dp (IC95%)	Percentil 10	n ± dp (IC95%)	Percentil 10	n ± dp (IC95%)	Percentil 10	
18-28 (n = 135)	203 ± 36 (197-209)	158	217 ± 38 (207-227)	171	190 ± 28 (183-196)	150	27 (16-38)*
29-39 (n = 110)	191 ± 36 (185-198)	145	200 ± 34 (190-209)	159	185 ± 36 (176-194)	137	14 (0,7-27,0)*
40-49 (n = 66)	168 ± 36 (159-177)	125	177 ± 22 (168-186)	141	163 ± 42 (149-176)	113	14 (3,8-32,0)*
50-59 (n = 67)	163 ± 33 (154-171)	123	176 ± 34 (162-190)	137	154 ± 30 (144-164)	122	21 (5,6-38,0)*
60-69 (n = 60)	137 ± 42 (126-148)	99	153 ± 49 (132-174)	91	127 ± 32 (116-138)	96	26 (5-47)*
70-79 (n = 33)	118 ± 43 (103-133)	68	147 ± 25 (130-164)	107	104 ± 43 (85-123)	80	43 (14-72)*

*p < 0,05 para a diferença entre homens e mulheres.

Tabela 3. Correlação entre a variável de desfecho (total de degraus subidos no melhor dos dois testes do degrau de seis minutos) e as variáveis dependentes.

Variável independente	Melhor resultado do teste	
	R	p
Idade, anos	-0,60	< 0,01
Sexo	0,28	< 0,01
Peso, kg	0,13	0,01
Estatura, cm	0,41	< 0,01
IMC, kg/m ²	-0,22	< 0,01
Circunferência da cintura, cm	-0,22	< 0,01
Comprimento da perna direita, cm	0,04	0,37
Circunferência da coxa, cm	0,15	0,01
Circunferência da panturrilha, cm	0,14	0,01
CVF, L	0,54	< 0,01
CVF, % do previsto	0,23	< 0,01
VEF ₁ , L	0,01	0,95
VEF ₁ , % do previsto	0,03	0,53
VEF ₁ /CVF	0,01	0,95
Nível de atividade física	0,17	< 0,01

pesquisador quiser verificar se o desempenho de um indivíduo (um paciente com problema respiratório, por exemplo) no TD6 pode ser considerado característico de capacidade funcional de exercício reduzida, será preciso calcular o limite inferior da normalidade para esse indivíduo. Isso pode ser feito por meio da média prevista da equação (1,64 × EPE)⁽³³⁾ ou do percentil 10.⁽³⁴⁾ No presente estudo, o desempenho dos homens foi em média 26 degraus melhor que o das mulheres. Algumas diferenças fisiológicas entre os sexos, tais como composição corporal, função cardiovascular, função pulmonar, metabolismo de substrato e termorregulação, podem influenciar o desempenho durante o exercício.⁽³⁵⁾ Como mencionado anteriormente, o envelhecimento leva a alterações da estrutura e função corporal. O peso influencia o desempenho no TD6, pois aumenta a carga de trabalho em virtude de deslocamentos horizontais e verticais contra a gravidade ao subir o degrau.⁽³⁶⁾ A estatura provavelmente foi considerada um fator porque quanto mais alta a pessoa é, mais longas são

suas pernas, favorecendo mecanicamente a subida e contribuindo para a subida de um maior número de degraus durante o teste.⁽³⁷⁾ O fato de que o coeficiente de determinação foi moderado pode sugerir que outras variáveis independentes, tais como massa muscular e motivação, também podem contribuir para determinar o desempenho no TD6. No entanto, a equação de referência obtida no presente estudo é atraente porque as variáveis independentes são facilmente obtidas na prática clínica. Nesse contexto, Arcuri et al.⁽¹³⁾ propuseram a primeira equação de referência para o TD6 e mostraram que a idade e o sexo foram responsáveis por 48% da variação no desempenho do teste e que o aumento da circunferência da cintura foi responsável por 2% da variância do teste. No entanto, o estudo apresentou algumas limitações que podem restringir sua validade externa,⁽¹³⁾ incluindo o fato de que o estudo incluiu uma amostra pequena (composta por 91 participantes) e proveniente de um único centro, e a equação não foi testada prospectivamente em uma amostra independente. Embora não tenha sido um dos objetivos do presente estudo, testamos a confiabilidade das equações propostas por Arcuri et al.⁽¹³⁾ por meio do desempenho de nossa amostra independente, e as equações produziram um desvio padrão maior das diferenças e tenderam a subestimar o desempenho no TD6. No entanto, a equação proposta no presente estudo foi considerada válida, pois não houve diferença significativa entre o número real e o previsto de degraus subidos pela amostra independente, e a média das diferenças entre ambos foi inferior à DMD.

Embora o TD6 seja confiável, no momento não há indicação clara de que um teste seja suficiente; portanto, dois testes são recomendados para que se leve em conta qualquer potencial efeito de aprendizagem. Além disso, o efeito de aprendizagem do TD6 foi considerado pequeno em indivíduos saudáveis, mas deve ser investigado em condições clínicas. Também foram identificados um EPM de 7,79 e uma DMD de 21 degraus. Assim, para que se considere que houve uma melhora no desempenho no TD6, o número de degraus subidos deve aumentar em mais de 21 degraus.

Tabela 4. Modelo de regressão linear múltipla passo a passo (*stepwise*) para o teste do degrau de seis minutos.

Variável	Coefficiente não padronizado (B)	IC95%	EPE	p	Coefficiente padronizado (Beta)
Constante	106	20,45 a 191,85	43,611	0,015	
Sexo	17,02	8,30 a 25,73	0,108	< 0,001	0,185
Idade	-1,24	-1,58 a -1,16	4,435	< 0,001	-0,522
Estatutura, cm	0,8	0,29 a 1,46	0,299	< 0,001	0,194
Peso, kg	-0,39	-0,77 a -0,005	0,196	0,04	-0,110

EPE: erro padrão da estimativa. Código do sexo: [0: mulher; 1: homem].

Nossa taxa de erro e DMD foram menores que a DMD de 27,26 degraus subidos e o EPM de 11,75 relatados por Arcuri et al.⁽¹³⁾ Acreditamos que essa diferença tenha ocorrido em virtude das características metodológicas do presente estudo, com amostra estratificada (possibilitada pelo maior tamanho amostral) e faixas etárias mais bem distribuídas.

O estudo do TD6 é desejável e oportuno. Espera-se que o TD6 seja mais usado com os avanços de novas estratégias de intervenção, tais como a telerreabilitação e a reabilitação domiciliar. No cenário atual, apenas 5% dos indivíduos com indicação de reabilitação pulmonar têm acesso ao TD6 e completam a reabilitação com boa adesão.⁽³⁸⁾ As razões por trás desse fato são multifatoriais, incluindo questões logísticas, barreiras socioeconômicas e dependência familiar. No entanto, testes tradicionais de avaliação como o teste de caminhada de seis minutos e o *shuttle walk test* (teste de caminhada) são difíceis de realizar em casa em virtude da necessidade de espaço físico. Nesse contexto, o TD6 pode ser um método alternativo para a avaliação dessa população.

Este estudo tem algumas limitações. Houve menos participantes na faixa etária mais velha. No entanto, ainda foi possível observar diferença estatística entre essa faixa etária e as demais quanto ao desempenho. Dados mais recentes provenientes das Nações Unidas mostram que a população mundial ainda tem uma proporção maior de jovens (com idade > 15 anos), que correspondem a 65,3% da população total, do que de idosos (com idade > 65 anos), que correspondem a 9,1% da população total.⁽³⁹⁾ A proporção de participantes por faixa etária em nosso estudo correspondeu à proporção de indivíduos por faixa etária no mundo real. Embora tenham recebido um questionário estruturado sobre seu estado de saúde no momento da avaliação, os participantes não foram submetidos a exames físicos (à exceção da espirometria), e os prontuários médicos não foram analisados. Portanto, é possível que alguns dos participantes que afirmaram ser "saudáveis" tivessem uma doença clínica que os impediria de ser considerado de fato como tal. No que tange à AF, nossos resultados mostram estimativas de

participantes considerados mais fisicamente ativos do que a população geral. Isso pode ter ocorrido por dois motivos: i) a avaliação do comportamento físico ativo/inativo foi realizada por meio de um questionário, que sabidamente não é tão confiável como os monitores de atividade; ii) viés associado ao voluntarismo, que tende a atrair mais pessoas fisicamente ativas em estudos que envolvam exercício/AF. Houve poucos ajustes de variáveis nos modelos. O pequeno tamanho da amostra independente, recrutada em um único centro, não foi calculado a priori para testar a precisão da equação, o que também é uma limitação. No entanto, a confiabilidade da equação deve ser confirmada em futuros estudos com outras populações.

Em suma, este estudo forneceu valores normativos precisos e uma equação de referência para o TD6 com base em uma amostra grande composta por indivíduos saudáveis na faixa etária de 18 a 79 anos no Brasil. Esses achados podem facilitar a identificação, quantificação e interpretação de comprometimentos funcionais com um teste rápido e fácil para uso na prática clínica e em pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Polyana F Carvalho, aluna da graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em Natal (RN), e a Ynaê P Cabreira, Jullyane Maria Lima, Douglas O Marques e Rayssa C R Nascimento, alunos da graduação da Universidade Federal do Pará, em Belém (PA).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

VSA e CM: garantes dos dados, da análise dos dados e do estudo. SDC, DPA, TMDO, GFS, AKM, PDL, MLRD, IFC, AJ, GFBC, FM e RRB: desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; redação e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Dechman G, Aceron R, Beauchamp M, Bhutani M, Bourbeau J, Brooks D, et al. Delivering pulmonary rehabilitation during the COVID-19 pandemic: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 2020;23(4):232-5. <https://doi.org/10.1080/24745332.2020.1828683>
2. Garvey CNP, Holland APT, Corn J. Pulmonary rehabilitation resources in a complex and rapidly changing world. *American Thoracic Society [serial on the Internet]* 2020 Mar 30. [4 p.]. Available from: <https://>

- www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/pr-resources-in-a-complex-and-rapidly-changing-world-3-27-2020.pdf
3. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, Lee AL, Burge AT, Cox NS, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax*. 2017;72(1):57-65. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208514>
 4. Andrade GN, Umeda IK, Fuchs ARCN, Mastrocola LE, Rossi-Neto JM, Moreira DAR, et al. Home-based training program in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: a randomized pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2550. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2550>
 5. Bui KL, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 2: Measurement Properties. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):785-794. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-734AS>
 6. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, de Fuccio MB, de Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(2):330-336. <https://doi.org/10.1183/09031936.00094006>
 7. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, Lahham A, Burge AT, Dowman L, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. *Chron Respir Dis*. 2020;17:1479973120952418. <https://doi.org/10.1177/1479973120952418>
 8. da Silva TD, Raimundo RD, Ferreira C, Torriani-Pasin C, Monteiro CB, Theodoro Júnior OA, et al. Comparison between the six-minute walk test and the six-minute step test in post stroke patients. *Int Arch Med*. 2013;6:31. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-6-31>
 9. Fioritto AP, Oliveira CC, Albuquerque VS, Almeida LB, Granger CL, Denehy L, et al. Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Disabil Rehabil*. 2021;43(3):386-392. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1626493>
 10. Travensolo CF, Arcuri JF, Polito MD. Validity and reliability of the 6-min step test in individuals with coronary artery disease. *Physiother Res Int*. 2020;25(1):e1810. <https://doi.org/10.1002/pri.1810>
 11. Marinho RS, Jürgensen SP, Arcuri JF, Goulart CL, Santos PBD, Roscani MG, et al. Reliability and validity of six-minute step test in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(10):e10514. <https://doi.org/10.1590/1414-431x2020e10514>
 12. Magalhães MGS, Teixeira JB, Santos AMB, Climaco DCS, Silva TNS, Lima AMJ. Construct validity and reproducibility of the six-minute step test in subjects with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20180422. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180422>
 13. Arcuri JF, Borghi-Silva A, Labadessa IG, Sentanin AC, Candolo C, Pires Di Lorenzo VA. Validity and Reliability of the 6-Minute Step Test in Healthy Individuals: A Cross-sectional Study. *Clin J Sport Med*. 2016;26(1):69-75. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000190>
 14. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(7):692-697. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.118>
 15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [Article in Spanish]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(3):251-259. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
 16. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
 17. 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>
 18. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2001;6(2):5-18. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>
 19. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-115>
 20. da Costa JN, Arcuri JF, Gonçalves IL, Davi SF, Pessoa BV, Jamami M, et al. Reproducibility of cadence-free 6-minute step test in subjects with COPD. *Respir Care*. 2014;59(4):538-542. <https://doi.org/10.4187/respcare.02743>
 21. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
 22. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 1990;16 Suppl 1:55-58. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1815>
 23. Cecins N, Landers H, Jenkins S. Community-based pulmonary rehabilitation in a non-healthcare facility is feasible and effective. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/1479972316654287>
 24. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*. 6th ed. Boston: Prentice Hall; 2013.
 25. de Vet HC, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1033-1039. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.10.015>
 26. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res*. 2005;19(1):231-240. <https://doi.org/10.1519/00124278-200502000-00038>
 27. Vatcheva KP, Lee M, McCormick JB, Rahbar MH. Multicollinearity in Regression Analyses Conducted in Epidemiologic Studies. *Epidemiology (Sunnyvale)*. 2016;6(2):227. <https://doi.org/10.4172/2161-1165.1000227>
 28. Hawkins S, Wiswell R. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med*. 2003;33(12):877-888. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333120-00002>
 29. Wanderley FA, Silva G, Marques E, Oliveira J, Mota J, Carvalho J. Associations between objectively assessed physical activity levels and fitness and self-reported health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Qual Life Res*. 2011;20(9):1371-1378. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9875-x>
 30. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects [published correction appears in *Braz J Med Biol Res*. 2010 Mar;43(3):324]. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-1085. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X20090050000032>
 31. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(6):499-502. <https://doi.org/10.1097/00075197-200111000-00006>
 32. Cureton K, Bishop P, Hutchinson P, Newland H, Vickery S, Zwiren L. Sex difference in maximal oxygen uptake. Effect of equating haemoglobin concentration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1986;54(6):656-660. <https://doi.org/10.1007/BF00943356>
 33. Machado FVC, Bisca GV, Morita AA, Rodrigues A, Probst VS, Furlanetto KC, et al. Agreement of different reference equations to classify patients with COPD as having reduced or preserved 6MWD. *Pulmonology*. 2017;S2173-5115(17)30151-3. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.08.007>
 34. Furlanetto KC, Correia NS, Mesquita R, Morita AA, do Amaral DP, Mont'Alverne DGB, et al. Reference Values for 7 Different Protocols of Simple Functional Tests: A Multicenter Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(1):20-28.e5. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.08.009>
 35. Harms CA, Cooper D, Tanaka H. Exercise physiology of normal development, sex differences, and aging. *Compr Physiol*. 2011;1(4):1649-1678. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100065>
 36. REEDY JD, SAIGER GL, HOSLER RH. Evaluation of the Harvard Step Test with respect to factors of height and weight. *Int Z Angew Physiol*. 1958;17(2):115-119. <https://doi.org/10.1007/BF00695202>
 37. Nyberg LA, Hellénus ML, Wändell P, Kowalski J, Sundberg CJ. Maximal step-up height as a simple and relevant health indicator: a study of leg muscle strength and the associations to age, anthropometric variables, aerobic fitness and physical function. *Br J Sports Med*. 2013;47(15):992-997. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092577>
 38. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 15;189(12):1570]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-e64.
 39. United Nations. Department of Economic and Social Affairs [homepage on the Internet]. New York City: United Nations [updated 2019 Aug 28; cited 2021 Nov 1]. World Population Prospects 2019. Available from: <https://population.un.org/wpp>



Achados torácicos incidentais na angiotomografia coronariana: ensaio pictórico e proposta de manejo

Erique Pinto¹, Diana Penha^{1,2}, Bruno Hochhegger³, Colin Monaghan², Edson Marchiori^{4,5}, Luís Taborda-Barata¹, Klaus Irion²

1. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.
2. Imaging Department, Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.
3. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Recebido: 18 janeiro 2022.

Aprovado: 7 março 2022.

Trabalho realizado no Liverpool Heart and Chest Hospital, NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.

RESUMO

Muitos sistemas de saúde têm utilizado a angiotomografia coronariana (ATC) como exame de primeira linha para pacientes com doença cardíaca isquêmica em diversos países. O crescente número de exames de ATC tem levado a um aumento significativo do número de relatos de achados extracardiácos incidentais, principalmente no tórax. Nódulos pulmonares são os achados incidentais mais comuns nas imagens de ATC, pois há uma substancial sobreposição de fatores de risco entre a população que busca a exclusão de doença cardíaca isquêmica e aqueles em risco de desenvolver câncer de pulmão (por exemplo, idade avançada e tabagismo). No entanto, a maioria dos achados incidentais é clinicamente insignificante e seu seguimento ativo pode ter um custo proibitivo e submeter o paciente a exames desnecessários e potencialmente prejudiciais. Além disso, há pouco consenso sobre quando relatar ou ativamente excluir esses achados e como manejá-los, ou seja, quando acionar um alerta ou imediatamente encaminhar o paciente para um pneumologista, um cirurgião torácico ou uma equipe multidisciplinar. Este ensaio pictórico discute a literatura atual sobre esse tópico e é ilustrado com uma revisão de imagens de ATC. Também propomos uma lista de verificação organizada por órgão e sistema, recomendando ações para a conscientização de pneumologistas, cirurgiões torácicos, cardiologistas e radiologistas sobre os achados incidentais mais significativos e acionáveis nas imagens de ATC.

Descritores: Achados incidentais; Técnicas de imagem de sincronização cardíaca; Angiografia coronária; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

A angiotomografia coronariana (ATC) foi recentemente incluída nas diretrizes para o diagnóstico e manejo da doença arterial coronariana por várias sociedades cardiológicas internacionais, como a *American Heart Association/American College of Cardiology*, a *European Society of Cardiology* e a *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*.⁽¹⁾ Além disso, o *National Institute for Health and Care Excellence* também recomenda a ATC como exame de primeira linha para a avaliação da angina estável com base em custo-efetividade e acurácia diagnóstica.^(2,3)

Numerosos achados incidentais (AI) podem ser documentados por ATC, apesar do pequeno *field of view* (FOV, campo de visão) e do protocolo otimizado para a anatomia e função cardíacas. Uma revisão sistemática realizada por Kay et al.⁽⁴⁾ relatou AI em 45% das imagens de ATC (7-100%).

A maioria dos AI é clinicamente insignificante e seu seguimento pode adicionar custos desnecessários e, ocasionalmente, avaliações prejudiciais. No entanto, alguns AI podem apresentar uma explicação alternativa para sintomas muitas vezes erroneamente interpretados como doença cardíaca isquêmica (DCI).⁽⁵⁾ Além disso,

a oportunidade de triagem dupla (ou seja, triagem para DCI e câncer de pulmão) em uma população que compartilha fatores de risco de ambas as doenças (por exemplo, idade avançada e tabagismo) é atraente e pode ser concretizada utilizando o FOV total.⁽⁶⁾

Serviços de ATC têm sido implementados com sucesso em todo o mundo, sendo na maioria das vezes fruto de parceria entre radiologistas e cardiologistas. No entanto, a prestação de serviços, o suporte multidisciplinar, as vias de encaminhamento e até mesmo o acesso a informações clínicas relevantes ou exames anteriores são muito dependentes da prática, experiência e recursos locais.⁽²⁾ Portanto, diretrizes claras para o relato e manejo de AI são de difícil implementação, mas a necessidade de colaboração multidisciplinar, incluindo pneumologistas e cirurgiões torácicos, é amplamente reconhecida.

Este ensaio pictórico revisa os AI mais comuns nas imagens de ATC, organizados por órgão e estrutura (Tabela 1), e discute seu significado clínico e manejo proposto.

Pulmão

Os AI pulmonares são os mais comuns, com massas ou nódulos pulmonares (NP) ocorrendo em 14% a 38% das imagens de ATC.^(4,5) Várias sociedades internacionais

Endereço para correspondência:
Erique Pinto. Rua Luís de Camões, 102, It 8, 3º eq, 1300-356, Lisboa, Portugal.
Tel: 44 749290-9500 ou 351 96 1174460. E-mail: ericguedespinto@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Tabela 1. Lista de verificação de achados incidentais na angiotomografia coronariana por órgão/sistema.

<p>Pulmão</p> <p>Nódulo pulmonar sólido</p> <ul style="list-style-type: none"> < 5 mm ou < 80 mm³ sem características suspeitas (por exemplo, granulomas, LNIP) <ul style="list-style-type: none"> → O relato é opcional, e não há necessidade de acompanhamento > 5 mm, anteriormente desconhecido ou com características suspeitas <ul style="list-style-type: none"> → Relatar e alertar a equipe respiratória 5-8 mm → TCBD inicial e fornecer cronograma de acompanhamento com TCBD <ul style="list-style-type: none"> 5-6 mm: TCBD em um ano 6-8 mm: TCBD em três meses > 8 mm ou > 300 mm³ → Avaliar o risco de câncer (modelo de Brock) <ul style="list-style-type: none"> < 10% de risco de câncer: TCBD inicial e TCBD de acompanhamento em um ano ≥ 10% de risco de câncer: encaminhamento para a EMD de câncer de pulmão <p>Nódulo pulmonar subsólido</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 mm → Relatar e alertar a equipe respiratória <ul style="list-style-type: none"> → TCBD inicial e fornecer cronograma de acompanhamento de três meses Estável após ≥ 3 meses: avaliar o risco de câncer (modelo de Brock) <ul style="list-style-type: none"> < 10% de risco de câncer: TCBD de acompanhamento em um ano ≥ 10% de risco de câncer: encaminhamento para a EMD de câncer de pulmão Morfologia crescente ou alterada → Encaminhamento para a EMD de câncer de pulmão <p>Êmbolos pulmonares → Relato e encaminhamento urgente para a equipe respiratória</p> <p>API → Relatar e alertar a equipe respiratória</p> <p>Na presença de sintomas respiratórios, anormalidades fisiológicas, anormalidades nas trocas gasosas e extensas alterações tomográficas → Encaminhamento para a equipe respiratória/reunião da EMD de DPI</p> <p>Na presença de fatores de risco para progressão → O acompanhamento pode ser apropriado mesmo após a exclusão de DPI (desconhece-se o intervalo ideal para TC de acompanhamento)</p> <p>Infecção/Consolidação</p> <ul style="list-style-type: none"> → Relato e encaminhamento para a equipe respiratória caso ainda não sob seus cuidados → Reavaliação por TC após a terapia <p>Enfisema → Relatar e classificar a gravidade</p> <p>Bronquiectasias, atelectasias → Relatar</p> <p>Pleura</p> <p>Pneumotórax (raro) → Relato e encaminhamento urgente para a equipe médica de emergência</p> <p>Placas pleurais → Relatar</p> <ul style="list-style-type: none"> em pacientes com câncer de pulmão: diferenciar placas pleurais de metástases pleurais na exposição ao amianto: avaliar sinais suspeitos de mesotelioma <p>Derrame pleural → Relatar</p> <ul style="list-style-type: none"> em pacientes cardíacos pode estar relacionado à insuficiência cardíaca: acionar um alerta <p>Mediastino</p> <p>Pneumomediastino (raro) → Relato e encaminhamento urgente para a equipe médica de emergência</p> <p>Nódulo ou massa mediastinal → Relatar</p> <ul style="list-style-type: none"> se apresentar características suspeitas → Encaminhamento para a equipe de cirurgia cardiotorácica se de aparência benigna → Sugerir acompanhamento anual com TC ou caracterização por RM <p>Aorta e vasos pulmonares → Relatar anormalidades no contexto da doença cardiovascular do paciente</p> <p>Linfadenopatia → Relatar</p> <ul style="list-style-type: none"> se características suspeitas ou ausência de doença explicativa para justificar linfadenopatia → Considerar fornecer cronograma de acompanhamento ou sugerir caracterização adicional com PET-TC ou biópsia <p>Hérnia de hiato esofágico → Relatar</p> <ul style="list-style-type: none"> Na presença de pirose (sintoma de confusão) → Encaminhamento para avaliação gastrointestinal <p>Parede torácica</p> <p>Osso</p> <ul style="list-style-type: none"> 'Não toque' nas lesões → Relatar, mas sem necessidade de acompanhamento Alterações ósseas degenerativas → Relatar (podem causar dor torácica atípica) Lesões ósseas suspeitas → Relatar e acionar um alerta <p>Lesões cutâneas, subcutâneas e musculares → Relatar lesões novas ou não diagnosticadas anteriormente</p> <p>Mama → Relatar lesões novas ou não diagnosticadas anteriormente e alertar a equipe de mama</p>
--

Continua...▶

Tabela 1. Lista de verificação de achados incidentais na angiotomografia coronariana por órgão/sistema. (Continuação...)

<p>Abdome superior</p> <p>Fígado</p> <p>Cistos hepáticos simples → O relato é opcional, e não há necessidade de acompanhamento</p> <p>Outras lesões parenquimatosas focais → Relatar caso não diagnosticadas anteriormente e sugerir avaliação adicional com TC trifásica ou RM</p> <p>Sistema biliar</p> <p>Aspecto anormal da parede da vesícula biliar, obstrução biliar ou aerobilia → Relatar e sugerir avaliação adicional</p> <p>Cálculos biliares → O relato é opcional, e não há necessidade de acompanhamento</p> <p>Glândulas adrenais, pâncreas, estômago e baço</p> <p>Qualquer lesão cística ou sólida ou esplenomegalia → Relatar e sugerir avaliação adicional caso não diagnosticada anteriormente</p> <p>Rins</p> <p>Cistos renais simples ou minimamente complexos (Bosniak I e II) → O relato é opcional, e não há necessidade de acompanhamento</p> <p>Cistos renais complexos → Relatar e sugerir avaliação adicional</p> <p>Massas renais sólidas → Relatar e acionar um alerta</p> <p>Peritônio</p> <p>Nódulos, massas infiltrativas, turvação, ascite, espessamento peritoneal ou implantes → Relatar, alertar e sugerir avaliação adicional</p> <p>Linfadenopatia ▶ Relatar e sugerir avaliação adicional</p>
--

LNIP: linfonodos intrapulmonares; TCBD: TC de baixa dose; EMD: equipe multidisciplinar; API: anormalidades pulmonares intersticiais; e DPI: doença pulmonar intersticial.

fornece diretrizes para a investigação e manejo de NP com mais de 5 mm de diâmetro (ou mais de 80 mm³ de volume) ou com características suspeitas.⁽⁷⁻¹¹⁾ Características suspeitas de malignidade em NP incluem relação diâmetro-volume, crescimento, distância da pleura (se maior que 10 mm), espiculação, aspecto em vidro fosco, indentação pleural, convergência vascular, relação circunferência-diâmetro (redondez), localização em lobo superior, presença de broncograma aéreo, presença de linfadenopatia e espessura das paredes das cavidades. Características benignas incluem alguns padrões de calcificação de nódulos (padrão difuso, central, laminado ou em pipoca), borda lisa, cavitação, lesões satélites e localização perifissural.⁽⁸⁾

A *British Thoracic Society*^(8,9) recomenda o modelo de Brock para estimar o risco de câncer de pulmão em qualquer nódulo sólido com mais de 8 mm de diâmetro (ou mais de 300 mm³ de volume) e em nódulos subsólidos com mais de 5 mm se estiverem estáveis após três meses. A decisão entre vigilância por TC ou caracterização adicional (ou seja, PET-TC, biópsia, excisão ou tratamento não cirúrgico) depende dessa estimativa de risco, então o laudo deve incluí-la.⁽⁹⁾ No entanto, os médicos devem se atentar para o fato de que o modelo de Brock foi validado para imagens de TC de baixa dose e não para imagens de ATC.^(12,13) Para NP sólidos não calcificados medindo entre 5 e 8 mm de diâmetro, a taxa de crescimento é melhor para distinguir entre malignidade e patologia benigna do que as características morfológicas. Por isso, a *Fleischner Society* recomenda a realização de uma TC de tórax de baixa dose inicial o mais rápido possível e uma TC de tórax de baixa dose subsequente de acompanhamento para qualquer NP indeterminado entre 5 e 8 mm de diâmetro.^(10,11)

A prevalência de AI de malignidade em todos os pacientes submetidos à ATC é pequena (estimada em 0,7%), e a maioria deles (72%) será de câncer de pulmão (primário ou secundário).^(4,5) Mesmo em pacientes com câncer conhecido em outra parte do corpo, pequenos NP incidentais muitas vezes são benignos e não devem impedir o tratamento para a malignidade primária até que se prove que são metástases. Da mesma forma, o segundo câncer de pulmão primário pode ter um prognóstico melhor do que o câncer de pulmão metastático e ainda ser um candidato a tratamento. O laudo deve incluir qualquer lesão pulmonar incidental e anteriormente não documentada com mais de 5 mm e um cronograma proposto de acompanhamento. Lesões com mais de 8 mm de diâmetro, que crescem ou apresentam características suspeitas (Figura 1), devem acionar um alerta e encaminhamento para uma equipe de câncer de pulmão para que possam ser analisadas por um pneumologista, um oncologista e um cirurgião torácico.⁽¹¹⁾

Êmbolos pulmonares (Figura 2) são raros, identificados em apenas 0,2% das imagens de ATC, mas devem ser relatados e acionar um encaminhamento urgente, pois o paciente se beneficiará do início oportuno da terapia.⁽¹⁴⁾

Consolidação pulmonar deve acionar um encaminhamento para a equipe respiratória e uma reavaliação por imagem pós-tratamento, pois o diagnóstico diferencial é vasto e inclui infecção, hemorragia alveolar, pneumonia em organização e malignidade, entre outros.⁽¹⁵⁾

Anormalidades pulmonares intersticiais (API) são achados de imagem potencialmente compatíveis com doença pulmonar intersticial (DPI) em pacientes sem

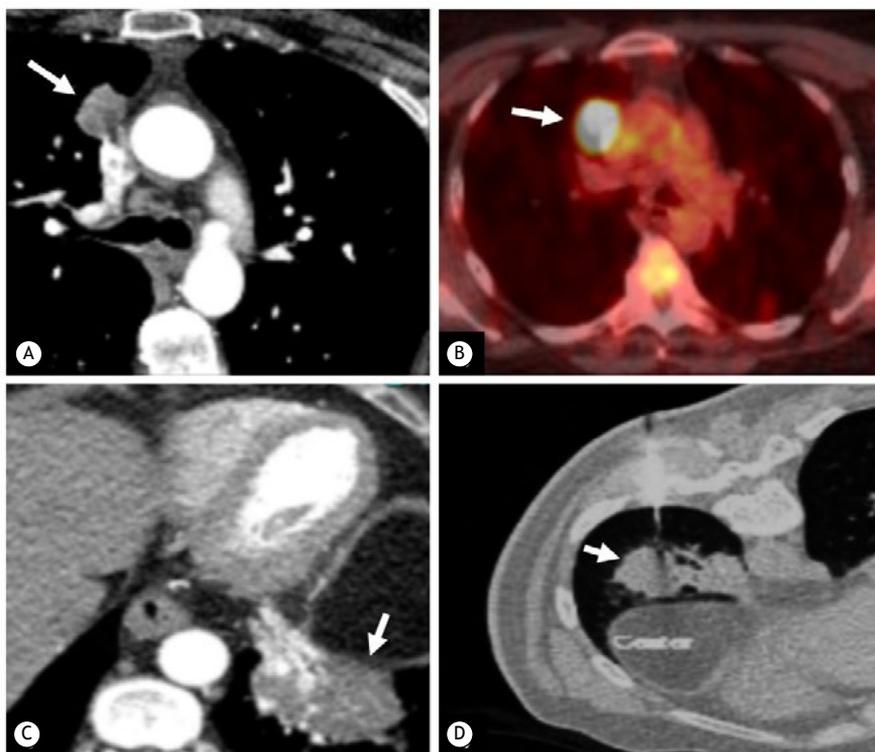


Figura 1. Em A, imagem de TC axial com janela para o mediastino mostra um nódulo incidental de 20 mm (seta) no lobo superior direito. De acordo com as diretrizes da *British Thoracic Society*,^(8,9) esse achado requer avaliação adicional e, portanto, foi destacado no laudo. Em B, imagem de PET-TC do mesmo paciente mostrou um *standardized uptake value* (SUV, valor padronizado de captação) de 12. Essa lesão foi confirmada na histologia como metástase de um melanoma anteriormente desconhecido. Em C, imagem de TC axial com janela para o mediastino mostra uma consolidação incidental basal à esquerda (seta) e atelectasia em outro paciente. Essa área demonstrou captação aumentada (SUV = 3,4) na PET-TC (em D) e foi identificada como adenocarcinoma na histologia. O estadiamento após a reunião da equipe multidisciplinar foi T3N1M0.

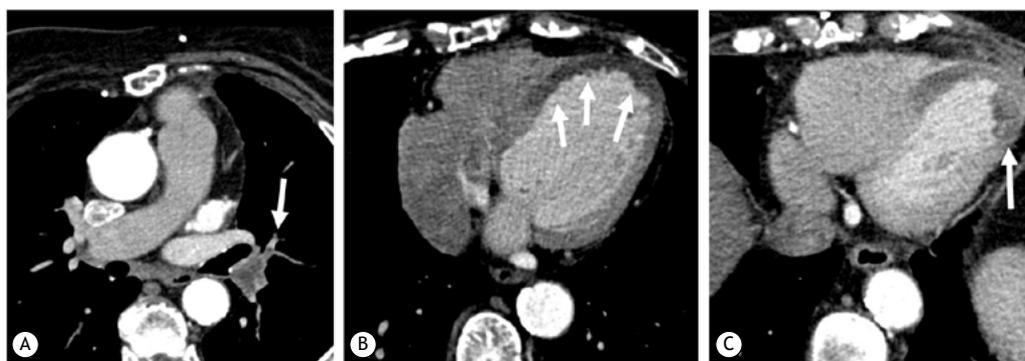


Figura 2. Imagens de TC de um paciente com dor torácica aguda e parada cardíaca. Em A, imagem axial com janela para o mediastino mostra êmbolos pulmonares bilaterais com o maior trombo ocluindo a artéria lobar inferior esquerda (seta). Em B, imagem mostra que o paciente teve infarto do território da artéria coronária descendente anterior com defeitos de perfusão na parede da cavidade média e na parede apical (setas). Em C, nota-se também um trombo ventricular esquerdo no ápice (seta).

história de DPI.⁽¹⁶⁾ Esses achados são inesperados e incidentais, comuns na população mais velha (acima de 60 anos) de fumantes (4-9%). As API muitas vezes são assintomáticas, mas podem estar relacionadas à DPI leve com potencial comprometimento funcional, risco de progressão da doença e aumento do risco de mortalidade.⁽¹⁷⁾ Alguns padrões de imagem, como reticulações subpleurais, predomínio basal e

faveolamento, estão mais fortemente associados à progressão.⁽¹⁶⁾ Outros, como nódulos centrolobulares, são menos propensos à progressão. Da mesma forma, os padrões de imagem da fibrose pulmonar estão relacionados a aumento da mortalidade por qualquer causa. Não há diretrizes claras para o relato ou manejo das API. Ainda assim, a *Fleischner Society* propõe que pacientes com sintomas respiratórios, anormalidades

fisiológicas, anormalidades nas trocas gasosas e alterações tomográficas extensas sejam encaminhados para avaliação pulmonar e para a respectiva equipe multidisciplinar, se disponível (Figura 3).⁽¹⁶⁾ O acompanhamento das API ainda pode ser apropriado após a exclusão de DPI, mas na presença de fatores de risco para progressão, mesmo que se desconheça o intervalo ideal para TC de acompanhamento.^(16,18)

Outros achados no parênquima pulmonar incluem espessamento da parede brônquica em pacientes com DPOC, enfisema, bronquiectasias e atelectasias (Figura 4).⁽⁴⁾

Linfonodos intrapulmonares (LNIP) são comuns na TC de tórax (prevalência de até 66%), mas são sub-representados em estudos de AI e não requerem acompanhamento. Os critérios morfológicos para LNIP (Figura 5) são nódulos sólidos, homogêneos e não calcificados com menos de 12 mm de diâmetro. Os LNIP podem apresentar formato oval, lentiforme ou triangular, margens regulares e lisas e se localizar principalmente nos lobos médios ou inferiores a 15 mm da pleura.⁽¹⁹⁾ Metade dos casos mostra uma conexão entre os LNIP e a pleura. Além disso, os LNIP podem apresentar uma ou mais conexões com veias, mas

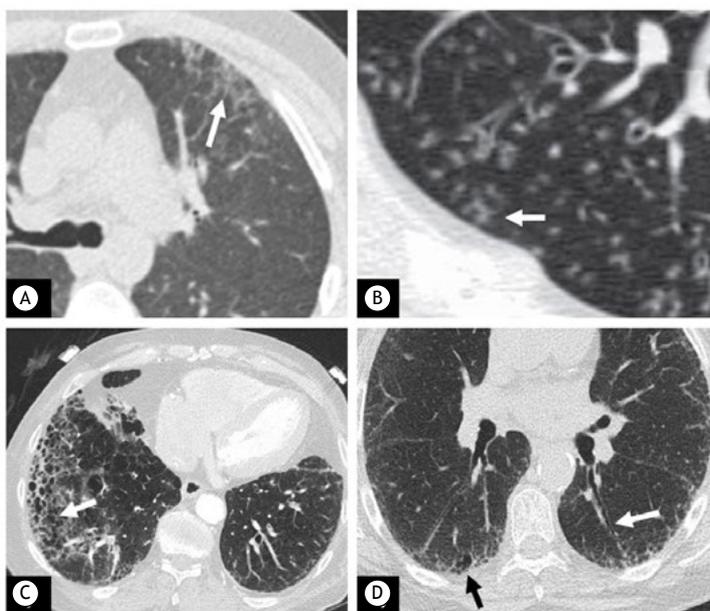


Figura 3. Imagens de TC de um paciente com dor torácica atípica. São vistas opacidades subpleurais em vidro fosco no lobo superior esquerdo (seta em A) e áreas focais com padrão de árvore em brotamento (seta em B) no lobo inferior direito. O paciente foi diagnosticado com infecção respiratória do trato inferior. Em outro paciente com história de pneumonia grave no lobo inferior direito, a abertura do *field of view* (FOV, campo de visão) permitiu a visualização das alterações pulmonares intersticiais no lobo inferior direito com faveolamento subpleural assimétrico e padrões em vidro fosco e bronquiectasias (seta em C), residuais da infecção anterior. Da mesma forma, com um FOV maior em outro paciente, a imagem mostra o achado incidental de DPI (em D), caracterizado por reticulação subpleural com faveolamento (seta preta) e bronquiectasias de tração (seta branca) acometendo os lobos inferiores. Esses foram adicionalmente investigados por TCAR, e o diagnóstico da equipe multidisciplinar foi de pneumonia intersticial usual provável.

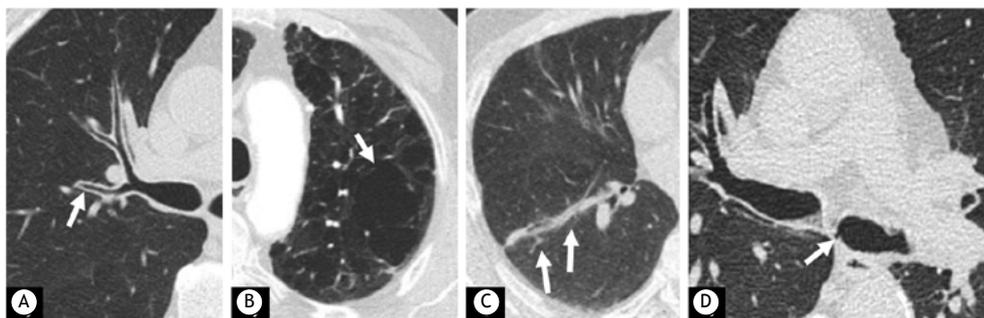


Figura 4. Imagens de TC de um fumante com diagnóstico de DPOC, utilizando aquisição do escore de cálcio com grande campo de visão, mostram espessamento brônquico observado principalmente nos brônquios lobares (seta) e segmentares centrais (em A) e enfisema centrolobular e parasseptal, formando uma bolha de enfisema no lobo superior esquerdo (seta em B). Da mesma forma, em outro paciente com DPOC, a imagem axial mostra atelectasia linear no lobo inferior esquerdo e tamponamento mucoso (setas em C). Em D, observa-se um divertículo brônquico na origem do brônquio principal esquerdo (seta).

não com artérias, o que pode ser útil na diferenciação entre adenocarcinomas e LNIP.⁽¹⁹⁾

Espaço pleural

Derrame pleural deve ser relatado e relacionado à insuficiência cardíaca em pacientes cardíacos. Placas pleurais (Figura 6) também são AI comuns e sub-relatados, ligados à exposição ao amianto e aumento do risco de mesotelioma.⁽⁵⁾ O laudo deve diferenciá-las das metástases pleurais em pacientes com câncer de pulmão. Além disso, a presença de placas pleurais também é um marcador de aumento da mortalidade em uma história de exposição ao amianto, devendo o laudo documentá-las para vigilância e compensação legal.^(4,5,20)

Pneumotórax é raramente visto ou relatado em imagens de ATC, provavelmente em virtude do FOV reduzido das imagens de ATC e do regime ambulatorial. No entanto, sua apresentação clínica pode variar

de assintomática a potencialmente fatal, e, quando presente, ele deve ser relatado e o paciente deve ser encaminhado com urgência para a equipe respiratória ou o pronto-socorro.

Mediastino

Lesões mediastinais têm uma lista abrangente de diagnósticos diferenciais, incluindo patologia benigna (por exemplo, cistos pericárdicos, broncogênicos ou de duplicação esofágica; bócio mergulhante) e malignidade (por exemplo, timoma, malignidade da tireoide, tumores de células germinativas, tumores neurogênicos, câncer esofágico e linfoma; Figuras 7 e 8).^(4,5,21)

A maioria das lesões no mediastino anterior apresentará atenuação compatível com uma lesão de partes moles, com lesões maiores mais provavelmente representando tumores epiteliais tímicos em estágio inicial e lesões menores provavelmente expressando cistos benignos.⁽²²⁾ Na avaliação de acompanhamento,

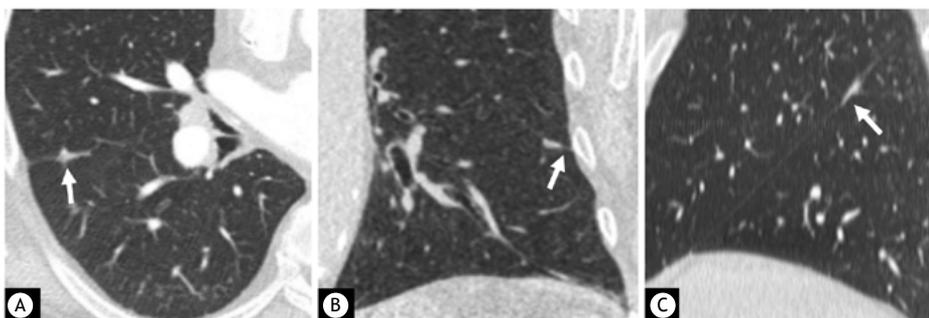


Figura 5. Em A, imagem de TC axial utilizando campo de visão total mostra um nódulo oval lentiforme em contato com a fissura (seta). Imagens de TC coronal (em B) e sagital (em C) mostram que o nódulo adota uma forma mais triangular e um contato linear com a fissura e a pleura adjacente (setas). Esses achados atendem aos critérios para linfonodos intrapulmonares benignos, e não há necessidade de acompanhamento.

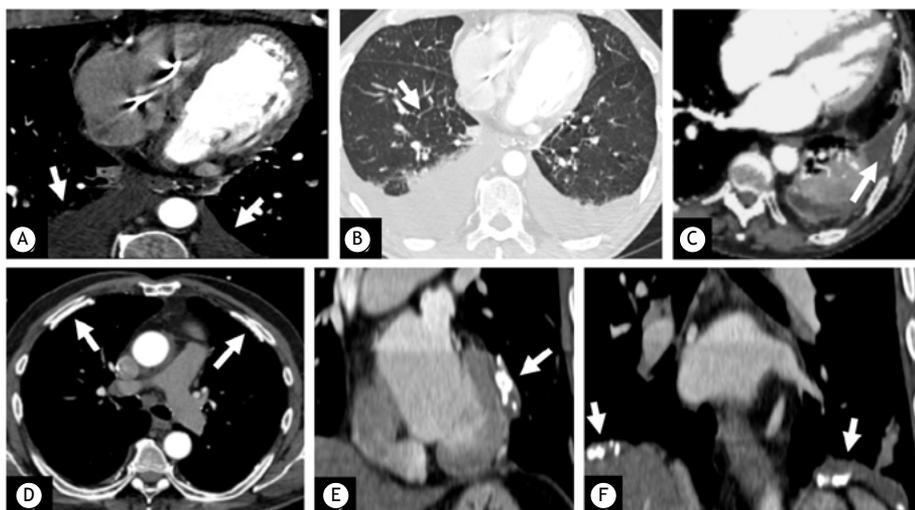


Figura 6. Em A, pode-se observar derrame pleural bilateral (setas) no *field of view* (FOV, campo de visão) cardíaco na imagem de TC. Em um FOV reconstruído mais amplo com janela para o pulmão (em B), os derrames são confirmados, e também são observados sinais de edema pulmonar com espessamento interlobular (seta). Em outro paciente, pode-se observar derrame pleural esquerdo incidental em C. As camadas pleurais estão realçadas e apresentam áreas de espessamento nodular focal (seta). Foi diagnosticado mesotelioma nesse paciente após avaliação adicional. Imagens de TC de um paciente com exposição conhecida ao amianto revela placas pleurais calcificadas bilaterais (setas em D), incluindo as camadas mediastinal (seta em E) e diafragmática (setas em F).

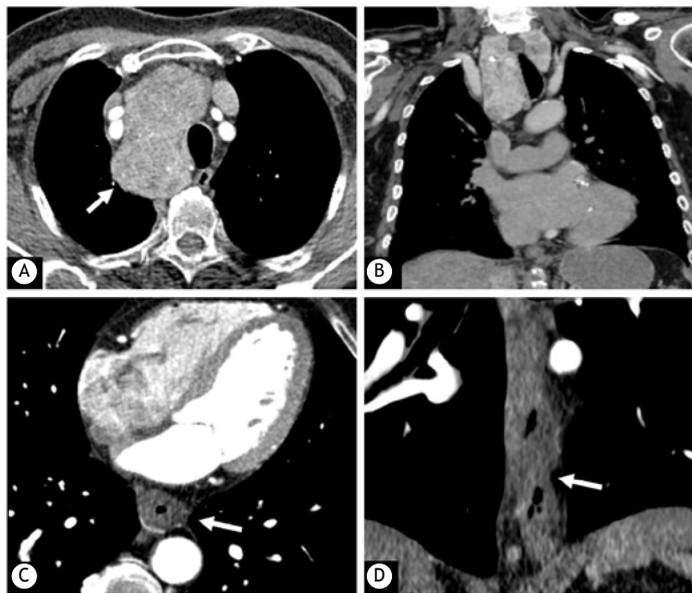


Figura 7. Angiotomografia coronariana realizada para avaliação de enxerto (cobertura total do tórax com amplo campo de visão) mostra um achado incidental de massa de partes moles, anterior e heterogênea, no mediastino médio (seta em A), correspondendo a bócio mergulhante com desvio de traqueia também mostrado em corte coronal (em B). Esse paciente foi encaminhado para a equipe de pescoço para avaliação médica e cirúrgica. Complicações graves potencialmente fatais, como obstrução das vias aéreas e compressão neurovascular, podem surgir subitamente nesses casos, geralmente secundárias a sangramento intratireoidiano por trauma ou infecção. Em outro paciente, imagens axial (em C) e coronal (em D) mostram espessamento circunferencial irregular do esôfago torácico (seta) com linfonodos adjacentes aumentados. O paciente foi imediatamente encaminhado para a equipe de gastroenterologia superior, sendo realizada endoscopia digestiva alta. Foi confirmado adenocarcinoma na histologia.

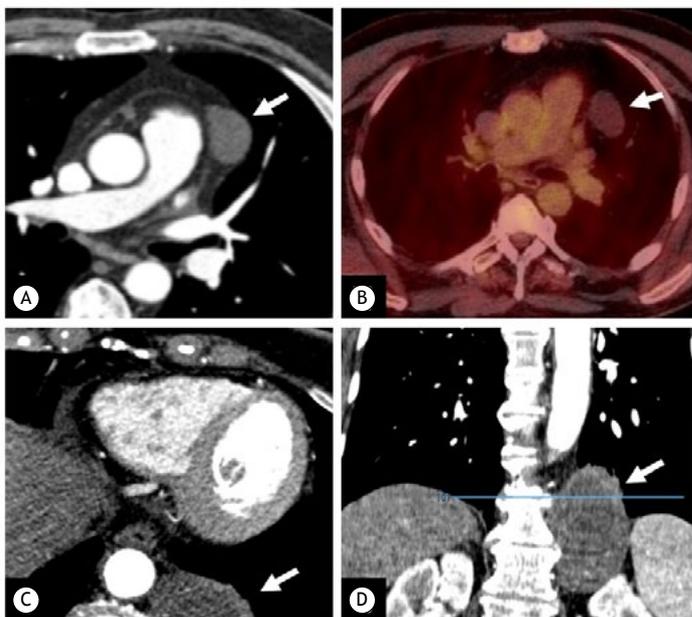


Figura 8. Em A, imagem de TC axial com janela para o mediastino mostra o achado incidental de lesão arredondada com densidade líquida (seta). Em B, imagem de PET-TC mostra que a lesão não tem captação (seta) e provavelmente representa um cisto pericárdico benigno. Ressecção cirúrgica ou drenagem percutânea é reservada para indivíduos sintomáticos quando são observadas complicações ou quando o diagnóstico é incerto. Em outro paciente, imagem de TC axial mostra massa retrocrural esquerda heterogênea (seta em C) vista no campo de visão cardíaco. Em D, imagem de TC coronal confirma a localização paraespinal esquerda (seta) da lesão que foi posteriormente confirmada como tumor neurogênico. Esse achado requer um alerta no laudo, pois o paciente se beneficiará de avaliação e tratamento adicionais.

a maioria das lesões é estável ou de crescimento lento, benignidade e malignidade. Embora o acompanhamento e ausência de crescimento não pode distinguir entre em longo prazo possa ser apropriado, uma lesão

puramente cística é mais comumente um cisto tímico benigno e não precisa de acompanhamento. A RM torácica é muito superior à TC na distinção entre lesões císticas simples ou complexas e lesões sólidas, identificando componentes gordurosos, císticos ou necróticos em lesões sólidas, bem como septações ou componentes de partes moles em lesões císticas. Além disso, a RM pode ser apropriada para aliviar a ansiedade do paciente.⁽²²⁾

O teratoma mediastinal é o tumor mediastinal de células germinativas mais comum. Teratomas maduros geralmente apresentam múltiplas densidades, incluindo gordura, espaços císticos, partes moles homogêneas e calcificação. Por outro lado, teratomas imaturos geralmente se apresentam como lesões sólidas heterogêneas. Teratomas maduros e a maioria dos imaturos são benignos, mas alguns teratomas imaturos podem apresentar um componente tumoral maligno de células germinativas e mesmo teratomas maduros podem sofrer transformação maligna de componentes de células não germinativas (geralmente componente escamoso).

Tanto as doenças inflamatórias quanto as malignas podem causar linfadenopatia mediastinal. Exemplos das primeiras incluem tuberculose, infecção fúngica, sarcoidose, silicose, reações medicamentosas, amiloidose, doença de Castleman, DPI e DPOC. Exemplos das segundas incluem câncer de pulmão, doença linfoproliferativa e metástases (Figura 9). Os critérios para linfadenopatia incluem diâmetro do eixo curto maior que 10 mm, alterações em sua forma ovoide habitual ou sua atenuação habitual, coalescência com linfonodos adjacentes aumentados ou comportamento invasivo na gordura mediastinal circundante.⁽¹⁹⁾

A linfonodomegalia mediastinal é o terceiro AI mais comum relatado na literatura (1,7%) após nódulos pulmonares e anormalidades parenquimatosas.^(4,19,23)

Na ausência de características suspeitas, linfonodos menores que 15 mm no eixo curto são linfonodos predominantemente reativos e, caso sejam poucos, não precisam de acompanhamento.⁽²¹⁾ A forma e número de linfonodos, a presença de hilo gorduroso, realce ou calcificações, bem como história de doenças que possam explicar os linfonodos aumentados também são importantes quando se considera acompanhamento ou caracterização adicional com PET-TC ou biópsia.⁽²¹⁾

Anormalidades da aorta (Figura 10) e das artérias pulmonares devem ser consideradas parte integrante da avaliação cardíaca ou coronariana no contexto da doença cardiovascular que está sendo avaliada, como nos casos de anomalias congênitas ou no estudo prévio à substituição transcaterter de valva aórtica.

Hérnia de hiato esofágico é muito comum e pode causar dor no peito (pirose) como sintoma de confusão por trás da solicitação de ATC. Esses pacientes se beneficiarão de avaliação e tratamento gastrointestinal.⁽⁴⁾ Da mesma forma que o pneumotórax, o pneumomediastino é pouco frequente e sub-representado em revisões sistemáticas de AI na ATC. No entanto, esses AI devem ser relatados e acionar um encaminhamento urgente para a equipe respiratória ou o pronto-socorro.

Parede torácica

Alterações ósseas degenerativas são amplamente prevalentes em pacientes mais velhos e podem causar dor torácica atípica.⁽⁵⁾ Doença metastática, mieloma múltiplo, linfoma e leucemia são responsáveis por mais de 99% das lesões ósseas malignas da parede

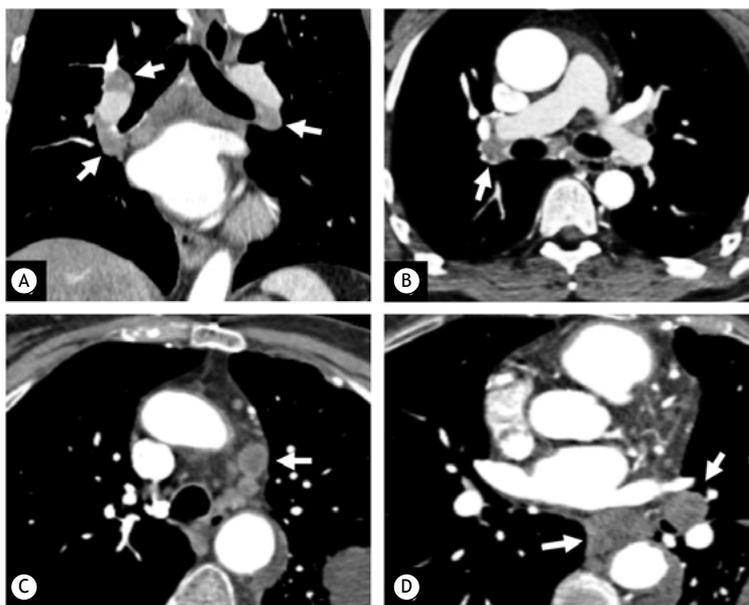


Figura 9. Imagens de TC coronal (em A) e axial (em B) mostram linfonodos hilares aumentados bilateralmente (setas), o maior deles no hilo direito medindo 15 mm no eixo curto. O EBUS confirmou sarcoidose. Imagens de TC de outro paciente (em C e D) apresentam vários linfonodos mediastinais e hilares esquerdos com centro hipodense. O laudo alertou para esses achados, e o EBUS posteriormente confirmou carcinoma metastático de células pequenas.

torácica. Portanto, o laudo deve distingui-las de lesões ósseas benignas comuns (por exemplo, ilhas ósseas e hemangiomas) que não requerem avaliação adicional.⁽²⁴⁾

A pele, os músculos e o tecido adiposo subcutâneo às vezes são o local de metástases e devem ser revisados.⁽⁵⁾ Apesar do baixo valor preditivo para lesões mamárias na ATC, ela pode ser o primeiro estudo a demonstrar uma lesão não diagnosticada anteriormente. Lesões mamárias incidentais detectadas pela primeira vez na ATC são confirmadas como câncer em 24-70% dos casos; portanto, qualquer lesão mamária não demonstrada anteriormente como benigna (Figura 11) deve ser relatada e acionar um alerta para consulta e avaliação adicional com um especialista.⁽²⁵⁾

Cavidade abdominal

Um estudo de ATC geralmente inclui alguns cortes de abdome superior. Os AI abdominais mais comuns são os cistos hepáticos simples, relatados em 5% das imagens de ATC como lesões com atenuação líquida uniforme, sem parede visível e sem realce pós-contraste.⁽⁵⁾ São benignos e não requerem exames de imagem adicionais. No entanto, a caracterização completa das lesões hepáticas focais muitas vezes é

impossível de se obter a partir de uma imagem de ATC e pode exigir um protocolo direcionado (por exemplo, TC trifásica ou RM hepática).⁽²⁶⁾ Consequentemente, o laudo deve incluir qualquer nova lesão hepática focal além dos cistos simples, e deve-se sugerir uma caracterização adicional. Da mesma forma, deve-se alertar para obstrução biliar, pneumobilia e espessamento focal ou difuso da parede da vesícula biliar caso não diagnosticados anteriormente. Cistos renais também são AI comuns e frequentemente benignos que não requerem acompanhamento na ausência de características suspeitas (por exemplo, septações, densidade interna, realce, calcificação e componentes sólidos). No entanto, qualquer nódulo ou massa renal sólida deve ser relatada e mais bem caracterizada.^(5,27)

A cobertura das glândulas adrenais, pâncreas, baço e estômago está limitada ao FOV e à anatomia do paciente. No entanto, qualquer massa sólida ou cística não diagnosticada anteriormente nesses órgãos, esplenomegalia, doença peritoneal (por exemplo, nódulos, turvação e bolo omental) e ascite também deve ser relatada e adicionalmente avaliada.^(28,29)

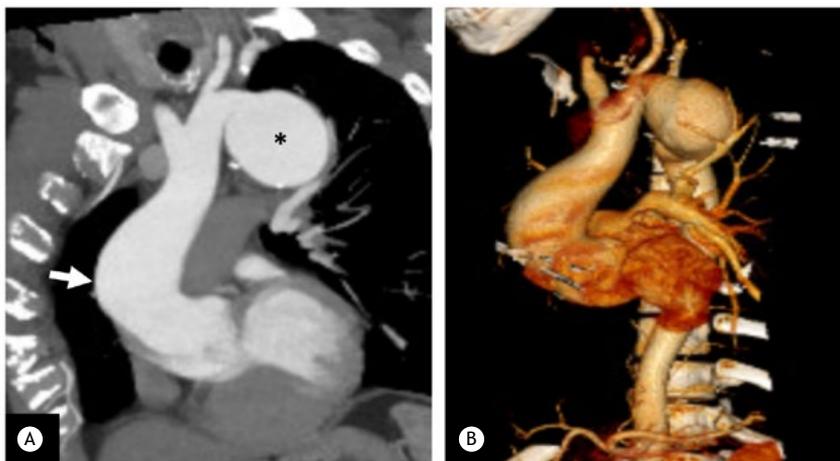


Figura 10. Em A, reconstrução em projeção de intensidade máxima coronal da aorta torácica de um paciente jovem admitido com dor torácica mostra achado incidental de aneurisma de aorta ascendente (seta) com coarctação do arco aórtico distal e aneurisma de aorta torácica sacular descendente proximal (asterisco). A alteração anatômica congênita e o aneurisma são retratados na reconstrução 3D (em B). A informação clínica fornecida referia-se a uma válvula aórtica bicúspide, o que justificou a adequação do protocolo de imagem para incluir o arco aórtico.

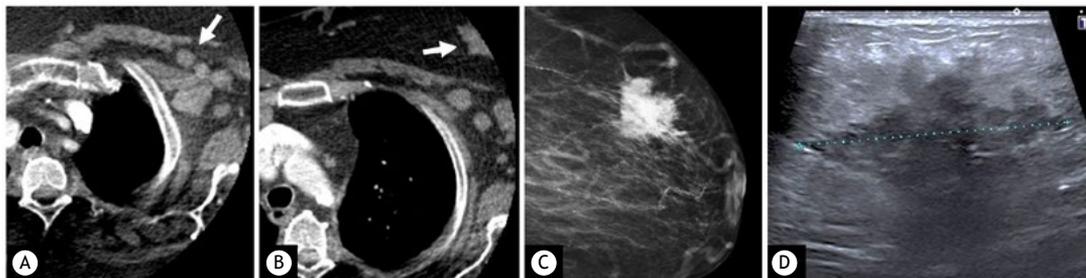


Figura 11. Imagens de TC axial mostram achado incidental de múltiplas adenopatias axilares à esquerda (seta em A) e massa mamária à esquerda, parcialmente incluída no campo de visão cardíaco (seta em B). Em C, a mamografia mostrou lesão espiculada suspeita com uma quantidade significativa de microcalcificações. Em D, a lesão foi confirmada como maligna por meio de biópsia guiada por ultrassonografia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

AI clinicamente significativos são comuns na avaliação da DCI por meio da ATC. Embora a detecção de AI tenha o potencial de custos adicionais e de danos aos pacientes, também apresenta oportunidades de intervir em benefício dos pacientes. Portanto, radiologistas e cardiologistas que relatam achados de ATC devem estar familiarizados com AI.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EP e DP: concepção e desenho do estudo, coleta de dados, redação e revisão do manuscrito. CM, EM, BH, KI e LTB: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Tzolos E, Newby DE. Coronary Computed Tomography Angiography Improving Outcomes in Patients with Chest Pain. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2019;12:15. <https://doi.org/10.1007/s12410-019-9492-6>
- Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(5):15. <https://doi.org/10.1007/s12410-017-9412-6>
- Kay FU, Canan A, Abbara S. Common Incidental Findings on Cardiac CT: a Systematic Review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2019;12(6):21. doi: 10.1007/s12410-019-9494-4 <https://doi.org/10.1007/s12410-019-9494-4>
- Macmillan MT, Williams MC. Incidental Non-cardiac Findings in Cardiovascular Imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(12):93. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0700-5>
- Chao H, Shan H, Homayounieh F, Singh R, Khera RD, Guo H, et al. Deep learning predicts cardiovascular disease risks from lung cancer screening low dose computed tomography. *Nat Commun*. 2021;12(1):2963. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23235-4>
- Ito M, Miyata Y, Okada M. Management pathways for solitary pulmonary nodules. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 7):S860-S866. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.07>
- Graham RN, Baldwin DR, Callister ME, Gleeson FV. Return of the pulmonary nodule: the radiologist's key role in implementing the 2015 BTS guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Br J Radiol*. 2016;89(1059):20150776. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150776>
- Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules [published correction appears in *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1188]. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168>
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
- Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics*. 2018;38(5):1337-1350. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180017>
- Fox AH, Tanner NT. Approaches to lung nodule risk assessment: clinician intuition versus prediction models. *J Thorac Dis*. 2020;12(6):3296-3302. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.68>
- Nair VS, Sundaram V, Desai M, Gould MK. Accuracy of Models to Identify Lung Nodule Cancer Risk in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1220-1223. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1632LE>
- Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Dreisbach J, Weir McCall JR, Macmillan MT, et al. Impact of noncardiac findings in patients undergoing CT coronary angiography: a substudy of the Scottish computed tomography of the heart (SCOT-HEART) trial. *Eur Radiol*. 2018;28(6):2639-2646. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5181-5>
- Munden RF, Black WC, Hartman TE, MacMahon H, Ko JP, Dyer DS, et al. Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Lung Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(9):1267-1279. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.04.014>
- Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):726-737. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30168-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30168-5)
- Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA*. 2016;315(7):672-681. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0518>
- Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(2):175-183. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1652OC>
- Schreuder A, Jacobs C, Scholten ET, van Ginneken B, Schaefer-Prokop CM, Prokop M. Typical CT Features of Intrapulmonary Lymph Nodes: A Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(4):e190159. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190159>
- Mazzei MA, Contorni F, Gentili F, Guerrini S, Mazzei FG, Pinto A, et al. Incidental and Underreported Pleural Plaques at Chest CT: Do Not Miss Them-Asbestos Exposure Still Exists. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6797826. <https://doi.org/10.1155/2017/6797826>
- Munden RF, Carter BW, Chiles C, MacMahon H, Black WC, Ko JP, et al. Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Mediastinal and Cardiovascular Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(8):1087-1096. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.04.029>
- Yoon SH. Management of incidental anterior mediastinal lesions: summary of relevant studies. *Mediastinum*. 2019;3:9. <https://doi.org/10.21037/med.2019.03.01>
- Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, Schuhmacher Neto R, Alves GR, Marchiori E, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med*. 2016;112:10-17. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.021>
- Bernard S, Walker E, Raghavan M. An Approach to the Evaluation of Incidentally Identified Bone Lesions Encountered on Imaging Studies. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(5):960-970. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17434>
- Son JH, Jung HK, Song JW, Baek HJ, Doo KW, Kim W, et al. Incidentally detected breast lesions on chest CT with US correlation: a pictorial essay. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22(6):514-518. <https://doi.org/10.5152/dir.2016.15539>
- Gore RM, Pickhardt PJ, Mortelet KJ, Fishman EK, Horowitz JM, Fimmel CJ, et al. Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(11):1429-1437. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.07.018>
- Herts BR, Silverman SG, Hindman NM, Uzzo RG, Hartman RP, Israel GM, et al. Management of the Incidental Renal Mass on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(2):264-273. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.04.028>
- Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(7):911-923. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.03.010>
- Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(8):1038-1044. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>



Consenso em Distúrbios Respiratórios do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Ricardo Luiz de Menezes Duarte¹, Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro^{2,3}, Luciana de Oliveira Palombini³, Fabíola Paula Galhardo Rizzatti⁴, Simone Chaves Fagundes⁵, Flavio José Magalhães-da-Silveira⁶, Marília Montenegro Cabral⁷, Pedro Rodrigues Genta⁸, Geraldo Lorenzi-Filho⁸, Danielle Cristina Silva Clímaco⁹, Luciano Ferreira Drager¹⁰, Vitor Martins Codeço¹¹, Carlos Alberto de Assis Viegas¹², Marcelo Fouad Rabahi¹³

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Disciplina de Clínica Médica, Escola Paulista de Medicina – EPM – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
3. Instituto do Sono, São Paulo (SP) Brasil.
4. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. SleepLab – Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
7. Universidade de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
8. Laboratório de Investigação Médica 63 – LIM 63 (Laboratório do Sono) – Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
9. Serviço de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
10. Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
11. Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.
12. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
13. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 24 março 2022.

Aprovado: 23 maio 2022.

RESUMO

O sono é essencial para o adequado funcionamento de todos os indivíduos. Os distúrbios respiratórios do sono ocorrem em todas as faixas etárias, constituindo motivo frequente de consulta médica. O objetivo deste consenso foi atualizar os conhecimentos sobre os principais distúrbios respiratórios do sono tanto na população adulta quanto na pediátrica, com ênfase na apneia obstrutiva do sono. A apneia obstrutiva do sono é uma doença extremamente prevalente, porém frequentemente subdiagnosticada. Associa-se frequentemente a uma série de comorbidades, notadamente cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, que impactam significativamente na qualidade de vida e na mortalidade. Por conta disso, o Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reuniu 14 especialistas com reconhecida e comprovada experiência em distúrbios respiratórios do sono para a elaboração deste documento.

Descritores: Síndromes da apneia do sono/diagnóstico; Síndromes da apneia do sono/terapia; Hipoventilação.

INTRODUÇÃO

O sono é essencial para a saúde e o bem-estar de crianças, adolescentes e adultos, sendo importante para o funcionamento cognitivo e para a saúde mental, cardiovascular, cerebrovascular e metabólica.⁽¹⁾ O sono pode ser acometido por diversos distúrbios respiratórios. Dentre os distúrbios respiratórios do sono (DRS), a apneia obstrutiva do sono (AOS) é o distúrbio mais prevalente, sendo caracterizada pelo frequente colapso das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, ocasionando hipóxia intermitente e fragmentação do sono.⁽²⁾ A AOS está comumente associada a consequências cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, ocasionando uma diminuição importante da qualidade de vida,^(2,3) além de impactar na mortalidade.⁽⁴⁾ Quando não tratada, a AOS representa risco à saúde, com custos econômicos que afetam o indivíduo, a família e a sociedade.^(5,6)

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Prevalência

Utilizando dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, que envolveu trabalhadores com idade entre 30 e 60 anos, a prevalência de AOS em homens e mulheres, respectivamente, foi de 24% e 9% (com índice de apneia-hipopneia [IAH] ≥ 5 eventos/h) e de 9% e 4% (com IAH ≥ 15 eventos/h).⁽⁷⁾ Contudo, nos últimos anos, houve um nítido aumento na prevalência de AOS,⁽⁸⁻¹⁰⁾ possivelmente pelo envelhecimento populacional, aumento das taxas de obesidade, uso de sensores mais sensíveis como a cânula nasal (ao invés do uso exclusivo do termistor) e critérios de hipopneia mais “tolerantes” (dessaturação de 3% ao invés de 4%). Um estudo brasileiro, conduzido

Endereço para correspondência:

Ricardo L. M. Duarte. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 1º andar, Sala 01D 58/60, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 3938-2887. E-mail: rimduarte@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

na cidade de São Paulo, com 1.042 voluntários representativos da população adulta, mostrou que 32,8% dos participantes foram diagnosticados com a síndrome de AOS, caracterizada por um IAH ≥ 5 eventos/h com sintomas ou um IAH ≥ 15 eventos/h independente de sintomas.⁽¹¹⁾ Outro estudo encontrou uma prevalência de IAH ≥ 5 eventos/h variando de 9% a 38%, sendo que, em alguns grupos de idosos, essa chegava a 90% nos homens e 78% nas mulheres.⁽¹²⁾ Em relação à etnia, quando pareados para idade, sexo e IMC, os orientais apresentaram maior gravidade da doença, provavelmente relacionada às diferenças anatômicas craniofaciais.⁽¹³⁾

Estimativas recentes sugerem que quase um bilhão de pessoas possa ter AOS, com cerca de 425 milhões de indivíduos com idade entre 30 e 69 anos sofrendo de AOS moderada/grave em todo o mundo.⁽¹⁴⁾ O Brasil se encontra entre os dez países com o maior número estimado de indivíduos com AOS: 49 milhões com IAH ≥ 5 eventos/h e 25 milhões com IAH ≥ 15 eventos/h.⁽¹⁴⁾ A AOS é uma doença muito prevalente em certos grupos populacionais, como em indivíduos em pré-operatório de cirurgia bariátrica,^(15,16) com hipertensão arterial sistêmica (HAS) resistente,^(17,18) fibrilação atrial⁽¹⁹⁾ ou acidente vascular cerebral (AVC).⁽²⁰⁾

A insônia e a AOS são distúrbios do sono muito prevalentes. A combinação dessas doenças, que também é frequente e conhecida pelo termo em inglês *comorbid insomnia and sleep apnea*, promove redução da qualidade de vida e da adesão ao tratamento com pressão positiva, além de aumentar a mortalidade.⁽²¹⁻²³⁾

Fisiopatologia

As VAS são estruturas, em humanos, responsáveis pela fala, deglutição e ventilação, sendo compostas de numerosos músculos e partes moles que não apresentam arcabouço ósseo protetor e, portanto, são predispostas a colapsar.⁽²⁴⁾ Embora essa capacidade, em vigília, seja fundamental para a fala e a deglutição, elas também permitem o colapso durante o sono causando a AOS.⁽²⁴⁾ A fisiopatologia da AOS é complexa podendo envolver quatro fenótipos principais (Quadro 1).⁽²⁵⁾

Um controle ventilatório instável também tem papel na gênese da AOS, podendo levar a esforço respiratório cíclico e respiração periódica. Esse esforço respiratório anormal pode produzir níveis variáveis de

pressão intraluminal negativa e resposta compensatória inadequada dos músculos dilatadores, predispondo ao colapso das VAS. Os despertares breves seguidos das apneias causam aumento do esforço respiratório e mudanças na ventilação, resultando em flutuações nos níveis de PaO₂ e PaCO₂ e instabilidade dos centros de controle respiratório, perpetuando um padrão respiratório cíclico.⁽²⁶⁾

As apneias obstrutivas podem levar à hipóxia intermitente e discreta retenção de CO₂, rompendo as respostas autonômicas e hemodinâmicas normais durante o sono.⁽²⁷⁾ Ocorrendo repetidas vezes durante a noite e sendo acompanhadas pelo aumento da atividade simpática, mediada por quimiorreceptores, aumentam a atividade simpática dos vasos sanguíneos periféricos com conseqüente vasoconstrição.⁽²⁷⁾ Esse stress hemodinâmico ocorre quando há grave hipoxemia e hipercapnia, podendo iniciar mecanismos fisiopatológicos promotores de diversas enfermidades, via ativação simpática, aumento da liberação de substâncias vasoativas, inflamação sistêmica e stress oxidativo.⁽²⁷⁾

A obesidade é um preditor importante de AOS, sendo a principal causa de estreitamento das VAS.⁽²⁵⁾ A fisiopatologia da AOS na obesidade é um processo multifatorial, em que o principal mecanismo talvez seja a deposição de tecido adiposo nas estruturas do pescoço, levando à redução do lúmen e colapso das VAS.^(15,16) Além disso, indivíduos com AOS frequentemente apresentam aumento de gordura na língua em relação a indivíduos igualmente obesos sem AOS.⁽²⁸⁾ O aumento do peso corporal acelera a progressão da AOS, enquanto a perda de peso provoca uma redução na sua gravidade.⁽²⁹⁾ A obesidade pode também reduzir o volume pulmonar, promovendo o colapso das VAS,⁽³⁰⁾ além de estar comumente associada a um aumento na circunferência de pescoço (CP). Valores aumentados da CP estão associados a um maior risco de AOS.^(31,32) A CP se correlaciona com a circunferência da cintura, o IMC, a síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular,⁽³³⁾ sendo que os homens geralmente apresentam maior CP do que as mulheres.^(32,34) O deslocamento noturno de fluido das pernas para o pescoço pode contribuir para o aumento do colapso das VAS, sendo que esse deslocamento se correlacionou, de forma estatisticamente significativa, com o IAH, a CP e o tempo gasto na posição sentada.⁽³⁵⁾

Quadro 1. Quatro fenótipos principais associados à fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono.

Comprometimento da anatomia das VAS (estreitamento/colapso)
Ineficiência dos músculos dilatadores das VAS
Baixo limiar de despertar
Controle ventilatório instável (alto <i>loop gain</i>)

Adaptado da Eckert.⁽²⁵⁾ VAS: vias aéreas superiores. A principal causa da apneia obstrutiva do sono (AOS) é o estreitamento/colapso das VAS, uma vez que todos os pacientes com AOS apresentam algum grau de comprometimento da anatomia das VAS. Por sua vez, os fatores anatômicos dependem do equilíbrio entre as forças que promovem o colapso das VAS (pressão negativa intraluminal gerada pelo diafragma durante a inspiração e pressão dos tecidos que "envolvem" as VAS) e a dilatação das VAS (contração do músculo dilatador da faringe [genioglossos] e tração longitudinal causada por alterações do volume pulmonar). Durante o sono, há redução da atividade de músculos que promovem a abertura das VAS. Nos indivíduos com AOS há um desequilíbrio entre as forças de fechamento e abertura, permitindo a obstrução recorrente das VAS. Soma-se a isso o dano muscular na região, sofrido pela constante vibração de suas estruturas, que predis põem ou pioram a AOS.

A AOS é mais comum nos homens do que nas mulheres, sendo que nas mulheres a prevalência é maior na pós-menopausa.^(36,37) Os homens, quando comparados às mulheres, apresentam comprimento maior da via aérea faríngea e aumento da área transversal do palato mole, indicando que as VAS dos homens são mais colapsáveis do que as das mulheres.⁽³⁸⁾ Outros fatores que podem contribuir são os efeitos deletérios dos hormônios sexuais masculinos e/ou os efeitos protetores dos hormônios sexuais femininos.⁽³⁹⁾ A progesterona estimula os músculos das VAS e a ventilação, podendo contribuir para uma menor prevalência de AOS nas mulheres na pré-menopausa do que na pós-menopausa,⁽⁴⁰⁾ enquanto níveis mais elevados de testosterona (por suplementação de andrógenos ou doença do ovário policístico) podem agravar a AOS.^(41,42)

A prevalência de AOS aumenta com a idade,^(10,43) possivelmente pelos seguintes mecanismos: aumento da deposição de gordura ao redor da faringe, perda de elasticidade tecidual, alongamento do palato mole e diminuição da resposta dos quimiorreceptores respiratórios.^(44,45) Os indivíduos idosos podem, comumente, não ser diagnosticados com AOS devido à percepção de que os sintomas se devam ao envelhecimento e não à AOS. A prevalência de AOS tende a se aproximar entre os homens e as mulheres, principalmente após os 60 anos de idade.^(10,43)

Consequências clínicas

A AOS pode estar associada a diversas consequências, principalmente cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas (Quadro 2).^(2,46-50) A AOS está associada, principalmente nas suas formas mais graves, com várias comorbidades cardiovasculares, como, por exemplo, AVC,^(20,51) doença arterial coronariana,⁽⁵²⁾ HAS⁽¹⁸⁾ e arritmias (notadamente fibrilação atrial);⁽¹⁹⁾ sendo que o tratamento regular com CPAP pode reduzir o risco cardiovascular.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

O aumento da produção de substâncias oxidantes e inflamatórias, ocasionado pelos eventos obstrutivos, além do aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo, também contribuem para alterar a eletrofisiologia cardíaca, com remodelamento de câmaras cardíacas e consequente aumento do risco de arritmias,

principalmente de fibrilação atrial. As bradiarritmias e arritmias ventriculares também podem ocorrer, principalmente quando há maior gravidade da AOS e da hipoxemia, assim como anormalidades da condução atrioventricular.^(56,57)

A prevalência de HAS em indivíduos com AOS é significativa, podendo atingir 50%, e cerca de 30% dos pacientes hipertensos apresentam AOS.⁽⁵⁰⁾ Em indivíduos com HAS resistente, a prevalência de AOS pode chegar a cerca de 80%.⁽¹⁷⁾ A constante ativação do sistema nervoso simpático é a provável via responsável por esse aumento dos níveis pressóricos, sendo que a hipóxia intermitente, a pressão negativa intratorácica e o hiperaldosteronismo primário também podem estar envolvidos.^(58,59) Os indivíduos com AOS comumente não apresentam o esperado descenso noturno da pressão arterial, sendo classificados como tendo um padrão *non-dipping* (menos de 10% de diminuição dos níveis de pressão arterial durante o sono).^(57,60)

Outra consequência da AOS é sua associação com AVC: a prevalência de AOS em indivíduos que tiveram AVC varia de 30% a 70%.⁽⁶¹⁾ Os indivíduos com um IAH \geq 20 eventos/h apresentaram uma maior chance de AVC (OR = 4,33; IC95%: 1,32-14,24) em comparação com aqueles com IAH < 5 eventos/h, mesmo após ajuste para fatores de confusão.⁽⁶²⁾ Provavelmente a cascata de eventos fisiopatológicos deletérios que ocorre na AOS contribui para a associação de arritmias, stress oxidativo, disfunção endotelial, aterosclerose, HAS, disfunção autonômica e hipercoagulabilidade. A AOS leva a piores desfechos clínicos após o AVC: maior tempo de hospitalização e de reabilitação, aumento na recorrência de AVC e elevada mortalidade.^(61,63)

A síndrome metabólica está fortemente associada à AOS, com consequente incremento no risco cardiovascular.⁽⁶⁴⁾ As características clínicas da síndrome metabólica são compartilhadas por pacientes com AOS: obesidade central, HAS, resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia.⁽⁶⁵⁾ Um estudo englobando duas coortes verificou uma incidência aumentada de síndrome metabólica associada com a AOS,⁽⁶⁶⁾ sendo que o tratamento da AOS com CPAP pode reduzir alguns componentes da síndrome metabólica, como a pressão arterial e os triglicérides.⁽⁶⁷⁾ Um recente estudo randomizado mostrou que o tratamento da AOS com CPAP pode reverter mais frequentemente a síndrome metabólica do que a ausência desse tratamento, mas a maioria dos pacientes manteve o quadro de síndrome metabólica, sugerindo a necessidade de tratamentos combinados.⁽⁶⁸⁾ Apesar de evidências robustas do intercâmbio entre essas condições, a AOS ainda permanece bastante subdiagnosticada em indivíduos com síndrome metabólica.^(64,69) A AOS é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2, sendo que a presença de AOS leva a um pior controle glicêmico nesses indivíduos.⁽⁷⁰⁾

A sonolência excessiva residual, mesmo após tratamento adequado com CPAP, pode ocorrer de 12% a 30%.⁽⁷¹⁾ Outras causas de sonolência diurna excessiva (SDE) devem ser sempre investigadas, como sono

Quadro 2. Principais consequências clínicas da apneia obstrutiva do sono.

Hipertensão arterial sistêmica
Acidente vascular cerebral
Arritmia
Cardiopatia isquêmica
Insuficiência cardíaca
Diabetes mellitus do tipo 2
Síndrome metabólica
Declínio cognitivo
Depressão
Acidentes automobilísticos e de trabalho

Adaptado das referências.⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾

insuficiente, inadequada higiene do sono, síndrome das pernas inquietas, além de condições clínicas como hipotireoidismo, depressão ou narcolepsia.⁽⁷²⁾ É fundamental a otimização do tratamento com CPAP quando esse é o tratamento da AOS, pois a falha na adesão é causa significativa de sonolência residual. A AOS pode causar também declínio neurocognitivo (principalmente das funções executivas, de atenção e de memória).⁽⁷³⁾ Os sintomas de depressão são prevalentes nos pacientes com AOS; entretanto, a depressão pode estar associada a outras comorbidades associadas à AOS, como obesidade e síndrome metabólica.⁽⁷⁴⁾

Outra complicação importante é o aumento na frequência de acidentes automobilísticos em pessoas com AOS, principalmente secundário à SDE. No caso de motoristas profissionais, há ainda uma chance maior quando comparados com a população em geral, pois esses apresentam comumente uma frequência maior de comorbidades, como obesidade, doença cardiovascular, diabetes mellitus e síndrome metabólica.⁽⁷⁵⁾ Em indivíduos com AOS não tratada, a chance de acidentes automobilísticos aumenta em duas a três vezes ao se comparar com indivíduos sem AOS.⁽⁷⁶⁾

Recentemente a associação da AOS com câncer tem sido estudada, sendo que a gravidade da AOS e da hipoxemia noturna intermitente têm sido associadas a maior crescimento tumoral e agressividade, notadamente no melanoma.^(77,78)

Associação com as doenças pulmonares crônicas

A AOS é frequentemente associada com as doenças pulmonares crônicas: doença pulmonar intersticial, asma brônquica (AB), DPOC e hipertensão arterial pulmonar. Uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo 569 pacientes com doença pulmonar intersticial documentou a presença de AOS em 61% dessa população.⁽⁷⁹⁾ A presença de AOS moderada a grave foi elevada em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, sendo a ocorrência de AOS grave fortemente associada à presença de doença cardiovascular, notadamente doença cardíaca isquêmica.⁽⁸⁰⁾ A associação de AOS e fibrose pulmonar idiopática acarreta pior prognóstico, aumento do risco cardiovascular e maior mortalidade; contudo, há melhora significativa da SDE e da qualidade do sono, além de redução de mortalidade quando os indivíduos são tratados regularmente com CPAP (> 4 h/noite).⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

A prevalência da AOS em pacientes com AB é possivelmente elevada, oscilando de 19% a 60% e podendo chegar até 95% naqueles com AB grave.⁽⁸³⁾ A infiltração inflamatória das VAS na AB, o aumento da deposição de gordura nas paredes da faringe devido ao uso de corticosteroides ou à obesidade levam a um diâmetro transversal diminuído das VAS, favorecendo a ocorrência da AOS.⁽⁸³⁾ Os pacientes com AB e AOS apresentaram maior declínio no VEF₁ quando comparados aos pacientes sem diagnóstico de AOS, sendo o IAH o único fator de risco independente para o declínio da função pulmonar.⁽⁸⁴⁾ Entretanto, os pacientes

com AOS grave tratados com CPAP apresentaram redução significativa no declínio do VEF₁.⁽⁸⁴⁾ Outro estudo avaliou o impacto do tratamento prolongado com CPAP nos sintomas clínicos em indivíduos com AB e AOS: houve uma redução significativa dos sintomas da AB e redução do uso de medicação de resgate.⁽⁸⁵⁾ Um estudo prospectivo multicêntrico avaliou 99 pacientes com AB e AOS, sendo que, após 6 meses de uso de CPAP, houve melhora significativa no controle da AB, da qualidade de vida e da função pulmonar.⁽⁸⁶⁾ Uma revisão sistemática de pacientes com AB e AOS tratados com CPAP também documentou melhora da qualidade de vida especialmente naqueles com AOS grave ou com AB não controlada.⁽⁸⁷⁾

Estudos de prevalência envolvendo a *overlap syndrome* (AOS associada à DPOC) tendem a relatar uma grande variação nos resultados, principalmente devido a diferenças nas definições e nas populações estudadas, com uma prevalência relatada de 10% a 65%.⁽⁸⁸⁾ Os diferentes fenótipos clínicos da DPOC influenciam a chance de ter AOS: aumento do volume pulmonar e baixo IMC estão associados com o fenótipo enfisema e protegem contra AOS; contudo, edema periférico e elevado IMC, frequentemente associados ao fenótipo bronquite crônica, contribuem para um maior risco de AOS.⁽⁸⁹⁾ O estreitamento das VAS devido ao desvio de fluido do edema dos membros inferiores para o pescoço (principalmente naqueles com cor pulmonale) e miopatia das VAS devido à própria DPOC ou ao uso de corticosteroides são fatores que contribuem para a AOS.⁽⁸⁹⁾

Os sintomas clássicos da AOS (por exemplo, ronco, cefaleia matinal e SDE) e fatores de risco tradicionais para AOS (por exemplo, sexo masculino, idade avançada e CP aumentada) não foram úteis para a suspeição de AOS em pacientes com DPOC, principalmente naqueles com grau moderado a grave.^(90,91) Assim, nos pacientes com DPOC, a polissonografia (PSG) está indicada quando houver suspeita clínica de AOS, surgimento de complicações hipoxêmicas (cor pulmonale e policitemia) ou presença de hipertensão pulmonar desproporcional ao comprometimento do fluxo aéreo.⁽⁹²⁾ A AOS e a DPOC são condições clínicas associadas à hipóxia e inflamação sistêmica que contribuem para o aumento de risco cardiovascular e de outras comorbidades, como a hipertensão pulmonar; assim, é de se esperar que pacientes com *overlap syndrome* apresentem maior morbidade e mortalidade em relação aos pacientes com DPOC ou AOS isoladamente.^(90,93) Para o tratamento da *overlap syndrome* está indicado o uso de CPAP, pois, em um estudo observacional, os pacientes com *overlap syndrome* e não tratados com CPAP apresentaram maior risco de exacerbação da DPOC e menor sobrevida quando comparados aos pacientes tratados com CPAP ou com DPOC isolada.⁽⁹⁴⁾ De forma similar, o tratamento com CPAP foi associado a um aumento de sobrevida em pacientes com AOS moderada a grave e DPOC com hipoxemia, os quais estavam em terapia de longo prazo com oxigênio suplementar.⁽⁹⁵⁾

Apesar dos dados limitados, os DRS são provavelmente mais prevalentes em indivíduos adultos com hipertensão pulmonar do que na população geral.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ A AOS isolada é responsável por um pequeno aumento na pressão arterial pulmonar, geralmente sem significância clínica.⁽⁹⁹⁾ Em contraste, a AOS associada à síndrome de obesidade-hipoventilação ou à DPOC contribui para o desenvolvimento de significativa hipertensão pulmonar, a qual pode ser grave.⁽⁹⁹⁾ Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar geralmente se diferenciam da população geral com suspeita de AOS, pois há um predomínio de mulheres e não necessariamente com obesidade, sendo que aqueles que apresentam hipoxemia noturna têm menor sobrevida.⁽¹⁰⁰⁾ Quando há indicação, o tratamento com CPAP tem o potencial de melhorar a hemodinâmica pulmonar; entretanto, a diminuição da pressão arterial pulmonar é de pequena magnitude.⁽⁹⁶⁾

Suspeita clínica

Os principais fatores de risco para AOS são o sexo masculino, a obesidade, a idade avançada e as alterações craniofaciais.^(2,101,102) Deve-se pesquisar, através da anamnese, a presença de roncos e apneias presenciadas (principalmente nos homens) e sintomas de cansaço, fadiga, cefaleia matinal e insônia (principalmente nas mulheres), além da SDE.^(101,103) Um dos principais sintomas diurnos da AOS é a SDE, que frequentemente se associa a alterações cognitivas e funcionais (dificuldade de concentração, irritabilidade e prejuízo de memória e da capacidade laboral), além de estar associada a uma maior taxa de acidentes automobilísticos (Quadro 3).^(2,101)

Quanto ao exame físico, a presença de HAS, a avaliação do IMC, a mensuração da CP e a pesquisa de alterações craniofaciais (micrognatia, retrognatia, alterações do palato mole, estreitamento lateral de orofaringe, hipertrofia de tonsilas e macroglossia), além do escore de Mallampati e da pesquisa de obstrução nasal, devem ser rotineiramente avaliados.^(2,101,102) A avaliação sistemática da faringe, usando o estadiamento de Friedman (incluindo o escore de Mallampati modificado e o tamanho da tonsila),⁽¹⁰⁴⁾ é geralmente recomendada para prever o sucesso no tratamento cirúrgico dos tecidos moles (Quadro 4).^(105,106)

Os diversos instrumentos de triagem são baseados em dados clínicos, demográficos e antropométricos objetivando identificar os indivíduos adultos de alto risco para AOS. Salienta-se que nenhum instrumento isoladamente é capaz de afastar ou confirmar a presença de AOS sem um estudo objetivo do sono. A sensibilidade e a especificidade de um instrumento de triagem são inversamente relacionadas.⁽¹⁰⁷⁾ No caso da AOS, uma doença de elevada prevalência e frequentemente subdiagnosticada, talvez seja mais importante que um instrumento de triagem tenha alta sensibilidade e não deixe de diagnosticar os pacientes com AOS, em vez de apresentar alta especificidade.⁽¹⁰⁷⁾ Devido à ausência de um nítido benefício no tratamento de indivíduos

Quadro 3. Suspeição clínica de apneia obstrutiva do sono em adultos.

Fatores de risco
Sexo masculino
Obesidade
Idade avançada
Anormalidades craniofaciais
Sintomas noturnos
Ronco alto e perturbador
Apneia presenciada
Engasgo e/ou sensação de sufocamento
Noctúria
Congestão nasal
Sudorese noturna
Salivação excessiva
Sintomas diurnos
Sonolência diurna excessiva
Prejuízo da memória
Piora da concentração
Irritabilidade
Alteração do humor
Cefaleia matinal
Sintomas depressivos
Complicações
Cardiovasculares
Metabólicas
Neurocognitivas
Acidentes automobilísticos e de trabalho

Adaptado das referências.^(2,101,102) Os sintomas associados à apneia obstrutiva do sono podem ser didaticamente divididos em sintomas noturnos e diurnos. Como os sintomas noturnos de apneia obstrutiva do sono podem não ser percebidos pelo paciente, é sempre desejável que a consulta inicial seja feita juntamente com o(a) companheiro(a) de cama.

Quadro 4. Classificação de Friedman.

Estádio I	Mallampati 1, 2 + Tonsila 3, 4
Estádio II	Mallampati 1, 2 + Tonsila 1, 2 OU Mallampati 3, 4 + Tonsila 3, 4
Estádio III	Mallampati 3, 4 + Tonsila 0, 1, 2
Estádio IV	Qualquer paciente com IMC > 40 kg/m ²

Adaptado das referências.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ A classificação de Friedman utiliza as tonsilas palatinas, o escore de Mallampati modificado e o IMC. Assim, são obtidos quatro estádios (I, II, III e IV). Os pacientes com estádios menores têm maior chance de sucesso após uvulopalatofaringoplastia no tratamento da apneia obstrutiva do sono.

sem sintomas, não se recomenda o rastreamento de AOS em pessoas assintomáticas.⁽¹⁰⁸⁾

Uma possível utilização dos instrumentos de triagem é identificar os pacientes classificados como de alto risco para AOS para que possam ser encaminhados para métodos diagnósticos portáteis ou domiciliares, reduzindo as longas listas de espera nos diversos laboratórios de sono.⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ Outro possível emprego consiste na sua utilização em indivíduos em pré-operatório, pois os pacientes com AOS apresentam

risco aumentado de complicações respiratórias e cardiovasculares no período pós-operatório.^(112,113) A comparação do desempenho entre os instrumentos de triagem pode ser particularmente difícil pois depende do tipo de exame objetivo de sono empregado para o diagnóstico, do tipo da população estudada e do ponto de corte do IAH utilizado para o diagnóstico.^(114,115)

Dentre os diversos instrumentos de triagem, podemos salientar o questionário de Berlin,⁽¹¹⁶⁾ o questionário STOP-Bang,⁽¹¹⁷⁾ o escore NoSAS,⁽¹¹⁸⁾ e o questionário GOAL⁽¹¹⁹⁾ (Quadro 5).

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE)⁽¹²⁰⁾ é amplamente utilizada na prática clínica. Porém, possui geralmente uma baixa utilidade como modelo de triagem para AOS, possivelmente porque os pacientes com AOS podem não necessariamente apresentar SDE, em adição ao fato de que a SDE pode apresentar diversas outras causas além da AOS,^(121,122) além de exibir pequena reprodutibilidade quando aplicada sequencialmente.⁽¹²³⁾ A ESE já foi validada para a população brasileira.⁽¹²⁴⁾

O questionário de Berlin⁽¹¹⁶⁾ é um instrumento de triagem de AOS, já tendo sido validado para a população brasileira.⁽¹²⁵⁾ Em uma revisão sistemática e meta-análise, esse instrumento teve sensibilidade moderada e baixa especificidade para AOS em indivíduos em clínicas de sono,⁽¹⁰⁷⁾ pois possivelmente seu desempenho seja mais adequado na atenção primária do que em laboratórios do sono.⁽¹²⁶⁾

O questionário STOP-Bang⁽¹¹⁷⁾ é um instrumento amplamente validado na literatura: em uma meta-análise contendo indivíduos encaminhados para laboratório de sono, sua sensibilidade para detectar qualquer AOS, AOS moderada/grave e AOS grave foi de 90%, 94% e 96%, respectivamente, enquanto sua especificidade foi de 49%, 34% e 25%, respectivamente.⁽¹²⁷⁾ O STOP-Bang também já foi validado em nosso meio.⁽¹²⁸⁾

O instrumento NoSAS⁽¹¹⁸⁾ é um escore de pontos derivado de uma coorte na Suíça e validado

externamente em uma coorte no Brasil. Em ambas as coortes, o NoSAS teve um desempenho significativamente melhor do que os questionários STOP-Bang e de Berlin.⁽¹¹⁸⁾ O NoSAS já foi validado em vários contextos clínicos, sempre se mostrando um instrumento de triagem útil.⁽¹²⁹⁾

O questionário GOAL utiliza somente quatro parâmetros clínicos dicotômicos, sendo originalmente derivado e validado para a população brasileira.⁽¹¹⁹⁾ No estudo original, o GOAL revelou desempenho adequado no rastreamento da AOS, com capacidade discriminatória semelhante à obtida por outros três instrumentos (No-Apnea, STOP-Bang e NoSAS).⁽¹¹⁹⁾ Posteriormente, ele foi validado em outros contextos clínicos, sempre apresentando desempenho satisfatório.^(130,131)

Diagnóstico laboratorial

Os exames objetivos do sono são descritos no Quadro 6. A PSG do tipo 1 é considerada o padrão ouro para o diagnóstico e estratificação de gravidade da AOS.^(57,132) Porém, é um estudo que depende de laboratório do sono e de pessoal técnico treinado, apresentando seus custos inerentes, além de não ser amplamente disponível.^(2,133) Pode existir variabilidade noite/noite nos dados obtidos do IAH pela PSG, o que pode estar relacionada ao tempo gasto em posição supina (onde o IAH é tipicamente maior do que em decúbito lateral) e ao uso de álcool e de fármacos que atuam no sistema nervoso central.^(134,135)

A conjugação de eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma permite o estadiamento em sono *rapid eye movement* (REM) e sono não-REM (subdividido em estágios N1, N2 e N3; Quadro 7).⁽¹³³⁾ Os parâmetros respiratórios como as apneias, hipopneias e *respiratory effort-related arousals* (despertares relacionados ao esforço respiratório) são obtidos com os sensores de fluxo aéreo (cânula de pressão nasal e termistor oronasal), do esforço respiratório (com cintas torácica e abdominal) e da oxigenação (oximetria de pulso). Alguns parâmetros opcionais podem ser

Quadro 5. Parâmetros clínicos de instrumentos de triagem para a suspeição de apneia obstrutiva do sono em indivíduos adultos.

Instrumentos
• ESE: probabilidade de cochilar em oito situações diárias: cada item é pontuado de 0 a 3 (de nenhuma a alta chance de cochilar, respectivamente); alto risco ≥ 11 pontos (total: 0-24 pontos)
• Questionário de Berlin: três categorias: a) ronco; b) fadiga e sonolência; e c) obesidade e HAS; alto risco: presença de duas categorias positivas
• Questionário STOP-Bang: oito questões (1 ponto para cada resposta positiva): ronco alto, cansaço, apneia observada, HAS, IMC > 35 kg/m ² , idade > 50 anos, CP > 40 cm e sexo masculino; alto risco: ≥ 3 pontos (total 0-8 pontos)
• Escore NoSAS: 4 pontos para CP > 40 cm, 3 pontos para IMC de 25-29 kg/m ² ou 5 pontos para IMC ≥ 30 kg/m ² , 2 pontos pela presença de ronco, 4 pontos para idade > 55 anos, 2 pontos para o sexo masculino; alto risco: ≥ 8 pontos (total: 0-17 pontos)
• Questionário GOAL: quatro questões (1 ponto para cada resposta positiva): sexo masculino, IMC ≥ 30 kg/m ² , idade ≥ 50 anos e ronco alto; alto risco: ≥ 2 pontos (total: 0-4 pontos)

Adaptado das referências.⁽¹¹⁶⁻¹²⁰⁾ ESE: Escala de Sonolência de Epworth; HAS: hipertensão arterial sistêmica; e CP: circunferência do pescoço. Apesar de a ESE não ser um instrumento de triagem para apneia obstrutiva do sono, mas sim de sonolência diurna excessiva, ela é amplamente utilizada na prática clínica, sendo uma escala que avalia subjetivamente a presença de sonolência diurna excessiva através de uma pontuação ≥ 11 .

Quadro 6. Divisão dos exames objetivos do sono.

Exames objetivos do sono

Tipo 1: PSG completa e supervisionada, realizada em laboratório do sono (≥ 7 canais)

Tipo 2: PSG completa e não supervisionada (≥ 7 canais)

Tipo 3: Aparelhos portáteis contendo 4-7 canais

Tipo 4: Aparelhos portáteis contendo 1-2 canais com oximetria não invasiva

Adaptado das referências.^(2,57,132,133) PSG: polissonografia. Os exames objetivos do sono são utilizados para o diagnóstico e a estratificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono (AOS), sendo classificados, em ordem decrescente de complexidade, do tipo 1 ao tipo 4. Tipo 1: PSG completa e supervisionada, realizada em laboratório do sono; mínimo de 7 canais incluindo eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma de mento, eletrocardiograma, fluxo aéreo, cintas de esforço respiratório e oximetria de pulso, podendo incluir também eletromiograma tibial anterior e sensores de posição corporal. A PSG do tipo 1 é considerada o padrão ouro para o diagnóstico e a estratificação da gravidade da AOS, pois permite a informação detalhada dos estágios de sono e das anormalidades respiratórias. A PSG do tipo 2 possui os mesmos parâmetros da PSG do tipo 1, porém é realizada sem a supervisão de um técnico. A PSG do tipo 3, ou monitor cardiiorespiratório domiciliar, oferece um mínimo de 4 canais, enquanto o exame objetivo do sono do tipo 4 consiste no registro noturno contínuo de 1 a 2 canais, sendo um deles obrigatoriamente a oximetria, com ou sem o registro de frequência cardíaca. Apesar de ser um método bastante promissor principalmente em casos selecionados, atualmente a oximetria isolada não deve ser considerada como um método diagnóstico de AOS, mas sim como um método de triagem. A actigrafia é um método não invasivo que avalia o padrão vigília-sono através de sensores que detectam movimentação, sendo bastante utilizada para auxiliar no diagnóstico de insônia e dos distúrbios do ritmo circadiano. Contudo, a actigrafia isoladamente não é indicada para o diagnóstico de AOS, mas pode ser um teste adjuvante aos monitores portáteis (recomendação opcional da *American Academy of Sleep Medicine*).

necessários para determinados diagnósticos, como a monitorização em vídeo, o uso de balão esofágico para a obtenção precisa do esforço respiratório e a medida do CO₂ exalado (por capnografia) ou transcutâneo em casos de suspeita de hipoventilação.^(57,132,133)

A análise da PSG é feita por profissional habilitado na área e implica estadiar o sono e analisar os eventos respiratórios, segundo as regras estabelecidas pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM; Quadro 8).⁽¹³³⁾ Atualmente, a definição recomendada de hipopneia requer redução do fluxo de pelo menos 30% associada a 3% de dessaturação ou presença de um microdespertar. Contudo, permite uma definição alternativa que requer a dessaturação de 4% sem a presença de microdespertar. Assim, depreende-se que a variabilidade do índice de hipopneia num mesmo paciente pode decorrer desse fato, sendo fundamental a descrição de qual critério foi empregado para definir a hipopneia no laudo de uma PSG.⁽¹³⁶⁾ As diferenças na definição das hipopneias podem afetar o valor do IAH, e a falta de consistência na definição do evento dificulta a interpretação dos resultados dos testes de sono.^(136,137)

Baseado no grau de evidência estabelecido pelo método *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), a AASM faz algumas recomendações. 1) A PSG ou a poligrafia (portátil domiciliar) podem ser usadas para o diagnóstico em pacientes não complicados que apresentem sinais e sintomas com risco moderado e alto de AOS (recomendação forte). 2) A PSG deve ser realizada quando o teste domiciliar é negativo, inconclusivo ou tecnicamente inadequado (recomendação forte). 3) A PSG deve ser realizada (mais recomendada que o teste domiciliar) na presença de doença cardiiorespiratória significativa, doença neuromuscular, hipoventilação na vigília (ou suspeita de hipoventilação durante o sono), uso crônico de opioides, insônia grave ou AVC prévio (recomendação forte). Deve-se salientar que, em relação ao uso de métodos domiciliares no diagnóstico dos DRS

em pacientes com doenças neuromusculares, existem estudos que sugerem que até a oximetria noturna seria capaz de avaliar esses pacientes, principalmente quando não é factível a realização da PSG.^(138,139) 4) Uma segunda PSG deve ser realizada quando a primeira é negativa e permanece a forte suspeita de AOS (recomendação fraca). 5) Os questionários não devem ser usados isoladamente para o diagnóstico de AOS, sendo sempre recomendado um teste objetivo do sono (PSG ou poligrafia; recomendação forte).⁽²⁾

A PSG do tipo *split-night* é um método diagnóstico pelo qual, no mesmo exame, se realiza uma PSG basal na sua parte inicial seguida da titulação de CPAP na segunda metade da noite. A AASM sugere indicar o exame *split-night* ao invés da PSG de noite inteira para o diagnóstico de AOS, com nível de recomendação fraca.⁽²⁾ Para que um estudo *split-night* seja aceito, deve-se iniciar a titulação de CPAP somente quando a presença de AOS de grau moderado a grave for detectada em pelo menos 2 h de registro diagnóstico, seguido de pelo menos 3 h de titulação com CPAP.⁽²⁾

Diagnóstico domiciliar

Os dispositivos portáteis para o diagnóstico da AOS foram desenvolvidos a fim de reduzir o custo, aumentar o conforto do paciente e simplificar o processo do diagnóstico (Quadro 9). Os aparelhos portáteis do tipo 3 são recomendados para o diagnóstico da AOS em indivíduos com alta probabilidade pré-teste para AOS moderada a grave e que não apresentem comorbidades graves e/ou descompensadas,^(2,140) devendo ser utilizados em locais com experiência em medicina do sono e supervisionados por médicos com certificação nessa especialidade (Figura 1).⁽²⁾

O exame domiciliar consiste em medidas de fluxo aéreo, esforço respiratório e SpO₂. Os sensores são aplicados pelo próprio paciente em sua casa, seguindo as instruções de um técnico em PSG ou por meio de um vídeo instrutivo. Os aparelhos domiciliares devem

Quadro 7. Parâmetros obtidos a partir de uma polissonografia do tipo 1.

Parâmetros neurológicos
Tempo total de sono
Eficiência de sono
Número de despertares
Latência para o sono
Latência para o sono REM
Tempo total de vigília após o início do sono
Estadiamento do sono
N1
N2
N3
R
Número de microdespertares
Espontâneos
Associados a eventos respiratórios
Associados a movimento de membros inferiores
Movimentos periódicos de membros inferiores
Dados adicionais possíveis de serem relatados numa polissonografia tipo 1: bruxismo, comportamentos anormais durante a videomonitorização, atividade epileptiforme, perda da atonia fisiológica do sono REM, alterações na microestrutura do sono como intrusão alfa-delta, aumento da densidade de REM e aumentos de fusos do sono
Parâmetros cardiorrespiratórios
Índice de apneia-hipopneia
Índice de apneia
Índice de hipopneia
Índice de despertar associado a esforço respiratório
Índice de distúrbio respiratório
SpO ₂
Basal
Média
Mínima
Índice de dessaturação de oxigênio
Tempo de SpO ₂ < 90%
Tempo de SpO ₂ < 80%
Frequência cardíaca (mínima, média e máxima)
Eletrocardiograma
Parâmetros adicionais (capnografia)

Adaptado de Berry et al.⁽¹³³⁾ REM: *rapid eye movement*. O estadiamento do sono se divide em sono não-REM (estágios N1, N2 e N3) e sono REM (R). O índice de dessaturação do oxigênio pode ser classificado a 2%, 3% ou 4%. O índice de distúrbio respiratório consiste no somatório do índice de apneia + índice de hipopneia + índice de despertar associado a esforço respiratório.

permitir a obtenção de dados manuais ou automáticos, os quais devem sempre ser revisados por um especialista em medicina do sono, devendo-se sempre realizar a leitura manual e não a automática.^(141,142) Os aparelhos portáteis do tipo 3 comumente irão subestimar o IAH obtido por uma PSG do tipo 1, pois medem o tempo total de gravação e não o tempo total de sono, além de marcarem somente as hipopneias associadas à dessaturação. Essa subestimativa do IAH obtida na poligrafia parece não ser clinicamente relevante⁽¹⁴³⁾; contudo, essa subestimativa do IAH pode ser especialmente problemática para pacientes com AOS leve e em pacientes que frequentemente apresentam eventos respiratórios sem dessaturação associada, como jovens, mulheres e indivíduos com peso normal.

Numa revisão sistemática foram avaliados estudos de validação dos dispositivos portáteis do tipo 3 versus PSG do tipo 1: em pacientes de alto risco, a acurácia foi de 84-91% (IAH > 5 eventos/h); 65-91% (IAH > 15 eventos/h) e 81-94% (IAH > 30 eventos/h).⁽²⁾ Os métodos domiciliares e portáteis têm ótima concordância e correlação com os valores obtidos pela PSG completa e supervisionada, principalmente nos indivíduos com formas mais graves de AOS.⁽²⁾ Nessa mesma revisão sistemática, foram incluídos estudos visando comparar os desfechos clínicos quando o diagnóstico foi feito através de dispositivo portátil do tipo 3 versus PSG do tipo 1, não havendo diferenças na SDE avaliada pela ESE, na qualidade de vida ou na adesão ao tratamento com CPAP.⁽²⁾ Entretanto, deve-se ressaltar que os estudos avaliados naquela revisão⁽²⁾

Quadro 8. Definição de termos.

Termo	Definição
Apneia	Redução do fluxo aéreo ($\geq 90\%$) por pelo menos 10 segundos
Hipopneia	Redução do fluxo aéreo ($\geq 30\%$) por pelo menos 10 segundos com microdespertar ou dessaturação ($\geq 3\%$)
Apneia obstrutiva	Apneia com movimentação toracoabdominal
Apneia central	Apneia sem movimentação toracoabdominal
Apneia mista	Apneia contendo os dois componentes: central e obstrutivo
Respiração de Cheyne-Stokes	Respiração periódica caracterizada por um padrão crescendo-decrescendo de respiração entre apneias centrais ou hipopneias centrais
IAH	Número de apneias + hipopneias/TTS (eventos/h)
IDR	Número de apneias + hipopneias + RERAs/TTS (eventos/h)
AOS	IDR $\geq 5,0$ eventos/h associado a sintomas ou IDR $> 15,0$ eventos/h sem considerar os sintomas estabelecem o diagnóstico de AOS
Avaliação de gravidade	
Normal	IAH $< 5,0$ eventos/h
AOS leve	IAH 5,0-14,9 eventos/h
AOS moderada	IAH 15,0-29,9 eventos/h
AOS severa	IAH $\geq 30,0$ eventos/h

Adaptado de Berry et al.⁽¹³³⁾ IAH: índice de apneia-hipopneia; TTS: tempo total de sono; IDR: índice de distúrbios respiratórios; RERA: *respiratory effort-related arousal*; e AOS: apneia obstrutiva do sono.

Para a definição da AOS, prefere-se a obtenção do IDR ao invés do IAH (recomendação classificada como opcional pela *American Academy of Sleep Medicine*). A avaliação da gravidade em indivíduos adultos, seja pelo IAH, seja pelo IDR, consiste no critério polissonográfico com os pontos de corte de 5, 15 e 30 eventos/h.

Quadro 9. Vantagens e desvantagens da poligrafia do tipo 3 em relação à polissonografia do tipo 1.

Vantagens
Mais confortável, menor monitorização, e o paciente dorme no seu próprio quarto
Redução de custos: não depende de laboratório de sono e de técnicos de polissonografia
Menor tempo de espera para a realização de exame
Maior agilidade na confecção do laudo
Desvantagens
Não avalia a parte neurológica do sono
Não se destina à avaliação de outros transtornos do sono
Exame não supervisionado
Pode haver deslocamento de sensores ocasionando estudos inadequados e necessidade de repetição
Pode subestimar o índice de apneia-hipopneia

Adaptado das referências.^(2,140) Os dispositivos portáteis (tipo 3) podem ter um desempenho muito limitado em pacientes com apneia central do sono, hipoventilação alveolar e hipoxemia (por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, DPOC, doença neuromuscular, história de acidente vascular cerebral, uso de opioides e insônia grave). A poligrafia do tipo 3 não está indicada para a avaliação de pacientes que não tenham alta probabilidade pré-teste de apneia obstrutiva do sono moderada a grave.

foram limitados a pacientes com alta probabilidade de AOS moderada a grave, sem comorbidades significativas e sem outros transtornos do sono; além disso, foram realizados em centros com grande experiência em medicina do sono.

Por sua maior praticidade e disponibilidade, os dispositivos portáteis permitem a reavaliação mais frequente de pacientes em tratamento. A reavaliação de rotina não é indicada para todos os pacientes; porém, pacientes sob tratamentos alternativos a CPAP, como dispositivo de avanço mandibular, terapia posicional, cirurgia ou perda de peso, podem se beneficiar da reavaliação.⁽¹⁴⁴⁾

A oximetria de alta resolução (tipo 4) detecta oscilações cíclicas da SpO_2 que tipicamente acompanham os eventos respiratórios. Estudos recentes demonstram uma alta correlação entre o IAH derivado da PSG e

o índice de dessaturação de oxigênio tanto quando analisado como um canal independente da PSG como através de oxímetros de alta resolução.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ A oximetria noturna apresenta inequívocas vantagens: é um método barato, fácil de aplicar e não invasivo; há evidências robustas sobre a sua validade como teste de triagem para AOS e na documentação da resolução da hipoxemia com o tratamento da AOS.⁽²⁾ Contudo, esse método pode apresentar resultados falso-negativos, não consegue distinguir AOS de apneia central do sono (ACS), sendo que vários fatores clínicos, como anemia, hipotensão, distúrbios vasculares periféricos, obesidade, DPOC e movimentos frequentes durante o sono, podem comprometer a sua acurácia.^(148,149) Portanto, mais estudos são necessários para apoiar o uso da oximetria noturna domiciliar como teste diagnóstico isolado para AOS, particularmente em crianças e em indivíduos com comorbidades significativas.⁽¹⁴⁸⁾

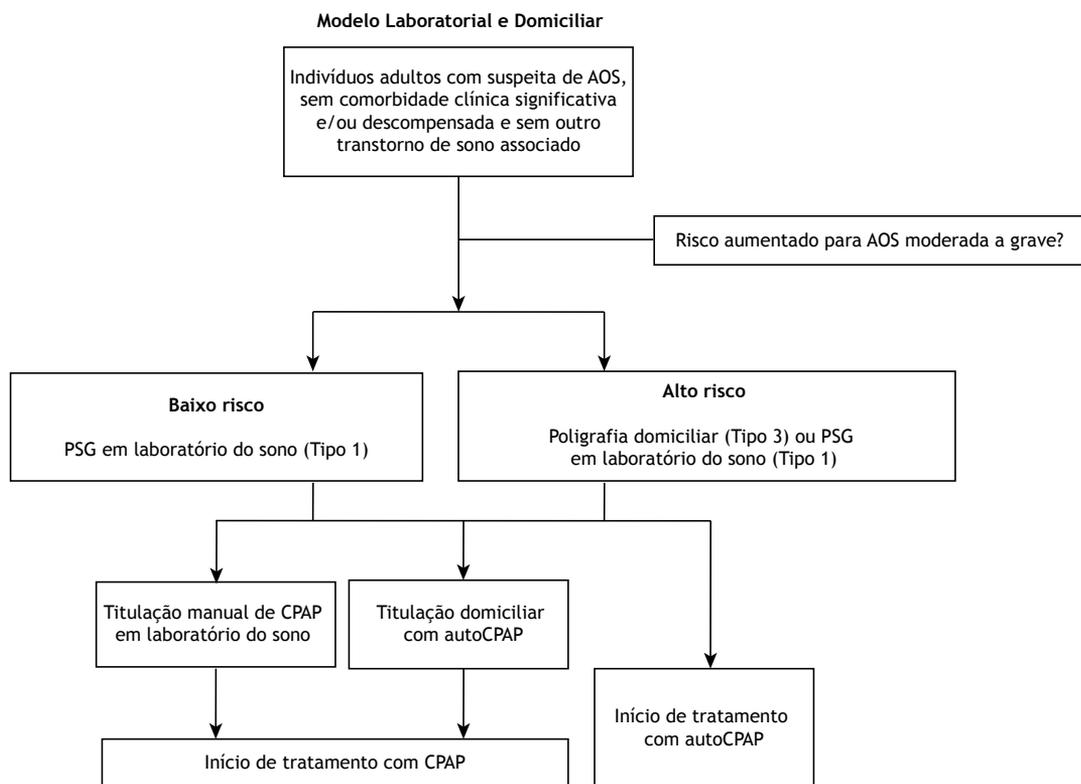


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico para indivíduos adultos com suspeita de distúrbios respiratórios do sono (DRS). AOS: apneia obstrutiva do sono; e PSG: polissonografia. Adaptado de Kapur et al.⁽²⁾ A alta probabilidade pré-teste (risco aumentado de AOS moderada a grave) pode ser estimada pela presença de sonolência diurna excessiva (SDE) e dois dos três critérios seguintes: 1) ronco alto e frequente; 2) apneias presenciadas ou episódios de sensação de sufocamento; e 3) presença de hipertensão arterial sistêmica. Os indivíduos classificados como de baixo risco devem ser testados no laboratório de sono, enquanto aqueles classificados como de alto risco podem ser encaminhados tanto para o domicílio quanto para o laboratório de sono. Em pacientes com alta suspeita clínica de AOS, um exame domiciliar tecnicamente inadequado e/ou com resultado negativo deverá ser seguido por uma PSG laboratorial (tipo 1) para excluir AOS e avaliar causas alternativas de SDE. A PSG, ao invés do exame domiciliar, deve ser considerada primariamente em pacientes com suspeita de hipersonolência de origem central, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono ou naqueles com insônia grave ou com dificuldades de montar o equipamento em sua própria casa. A sequência do fluxograma mostra que a titulação naqueles indivíduos com indicação de tratamento com pressão positiva pode também, à semelhança do diagnóstico, ter participação tanto do laboratório do sono quanto do domicílio. Os estudos domiciliares devem ser realizados em locais com experiência em medicina do sono e supervisionados por médicos com certificação nessa área.

O emprego de dispositivos portáteis do tipo 3 para o diagnóstico da AOS em pacientes considerados de alto risco para AOS moderada a grave, sem suspeita de outros distúrbios do sono associados ou significativas comorbidades cardiopulmonares ou neurológicas, é amplamente apoiado por estudos de validação e de análise de desfechos clínicos. Essa estratégia pode diminuir a enorme procura por avaliações nos diversos laboratórios de sono.

Titulação com pressão positiva

A terapia com pressão positiva é o tratamento de escolha para indivíduos com AOS moderada a grave.^(150,151) A individualização desse tratamento envolve a determinação da pressão ideal a ser aplicada nas VAS capaz de controlar os eventos respiratórios obstrutivos apresentados pelo paciente. Esse passo importante do tratamento pode ser realizado no laboratório de sono e com supervisão (com auxílio

de PSG ou exame *split-night*) ou sem supervisão no domicílio.^(150,151)

O padrão ouro para a determinação da pressão positiva ideal de tratamento é a titulação manual em exame de PSG de noite inteira no laboratório de sono.^(57,151,152) Nesse procedimento, os pacientes devem receber informações educacionais sobre o aparelho, as interfaces, os efeitos benéficos e os possíveis efeitos colaterais do tratamento com pressão positiva. Diferentes interfaces (máscara nasal, almofada nasal e máscara oronasal) e acessórios (suspensor de mandíbula e umidificador aquecido) devem estar disponíveis na noite da titulação, e o paciente deve passar por uma dessensibilização, experimentando interfaces conectadas ao aparelho ligado antes do início do registro. Esta é uma oportunidade para a educação do paciente e a correção adequada de qualquer problema que possa surgir durante o exame.⁽⁵⁷⁾ As máscaras nasais ou almofadas nasais devem ser consideradas como

primeira escolha de interface durante a titulação, pois as máscaras oronasais levam, geralmente, a um maior IAH residual, maior nível de pressão terapêutica e maior vazamento em relação às máscaras nasais ou almofadas nasais, o que pode impactar, futuramente, na adesão ao tratamento proposto.⁽¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾

O protocolo de titulação manual de CPAP e de BiPAP segue as recomendações da AASM (Figuras 2 e 3).⁽¹⁵²⁾ Uma titulação será ótima quando ocorrer total controle dos eventos respiratórios (IAH < 5 eventos/h e SpO₂ ≥ 90%) em sono REM e em posição supina por ≥ 15 min. A titulação será considerada boa se o índice de distúrbios respiratórios (IDR) final for ≤ 10 ou 50% inferior ao IDR basal se esse for < 15 por ≥ 15 min de sono REM em posição supina. A titulação será adequada se o IDR final não for ≤ 10, mas tiver apresentado uma redução ≥ 75% em relação ao IDR basal ou se os critérios para titulação ótima ou boa forem atingidos, mas sem sono REM em posição supina. A titulação será inaceitável se nenhum dos critérios descritos acima estiver presente.⁽¹⁵²⁾

Em pacientes com hipoventilação ou doença pulmonar hipoxêmica prévia, pode ser necessário fazer a titulação de CPAP com suplementação de oxigênio. A suplementação de oxigênio deve ser considerada para pacientes que apresentarem SpO₂ ≤ 88% em ar ambiente, estando em vigília e decúbito dorsal antes do início da titulação. Adicionalmente, suplementa-se oxigênio quando o paciente mantiver SpO₂ ≤ 88% em ar ambiente por mais que 5 min, mesmo com total controle dos eventos obstrutivos. O oxigênio deve

ser iniciado a 1 L/min e titulado para manter a SpO₂ entre 88-94%.⁽¹⁵²⁾

Durante uma titulação com CPAP, pode-se raramente observar o surgimento de apneia emergente com o tratamento (anteriormente chamada de apneia complexa), que se caracteriza pelo desenvolvimento de apneias centrais em pacientes com diagnóstico de AOS.⁽¹⁵⁷⁾ Na maioria dos casos, os eventos centrais durante uma titulação inicial são transitórios e podem desaparecer após o uso contínuo de CPAP por 4-8 semanas, podendo ser necessário reduzir a pressão ótima de tratamento obtida durante a titulação.⁽¹⁵⁸⁾ Quando o tratamento com CPAP falha em corrigir as apneias emergentes com o tratamento, pode ser necessário o uso da servoventilação adaptativa.⁽¹⁵⁹⁾

Apesar de a prática padrão ouro envolver a titulação manual da pressão durante a PSG realizada em laboratório do sono, esse método de titulação é trabalhoso e oneroso. Assim, os dispositivos de *automatic positive airway pressure* (APAP, pressão positiva autoajustável) podem ser usados para a titulação automática de pressão no laboratório de sono ou no domicílio.^(150,151) Esta decisão deve ser baseada no acesso, no custo, na preferência do paciente e no julgamento clínico. Não se deve realizar a titulação com aparelhos automáticos em pacientes com hipoventilação, insuficiência cardíaca, DPOC, doença neuromuscular e hipoxemia noturna, assim como em não roncoadores ou na ACS.⁽¹⁶⁰⁾ Os potenciais benefícios da titulação domiciliar seriam o menor custo e o início mais rápido de tratamento pelo acesso facilitado ao

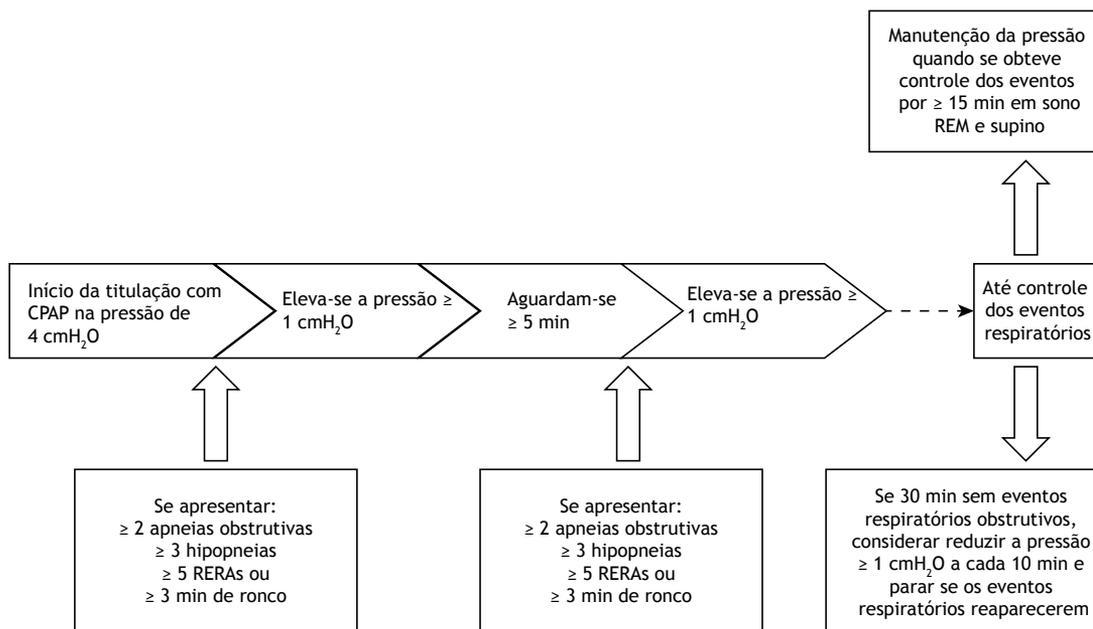


Figura 2. Algoritmo de titulação manual de CPAP em adultos durante exame de polissonografia de noite inteira ou estudo tipo *split-night*. REM: *rapid eye movement*; and RERA: *respiratory effort-related arousal*; Adaptado de Kushida et al.⁽¹⁵²⁾ Pressões iniciais de titulação mais altas podem ser empregadas em pacientes com elevado IMC ou em casos de retitulação. A pressão de CPAP deve ser elevada até que todos os eventos respiratórios sejam corrigidos. A pressão máxima que pode ser atingida com o uso de CPAP é de 20 cmH₂O; mas se pressões maiores do que 15 cmH₂O forem necessárias ou se o paciente apresentar desconforto ou intolerância à alta pressão de CPAP, BiPAP deve ser tentada. Esse protocolo de titulação deverá ser idêntico em exames do tipo *split-night*. Nesses estudos, é prudente considerar incrementos maiores de pressão (2,0-2,5 cmH₂O), uma vez que a duração da titulação é menor.

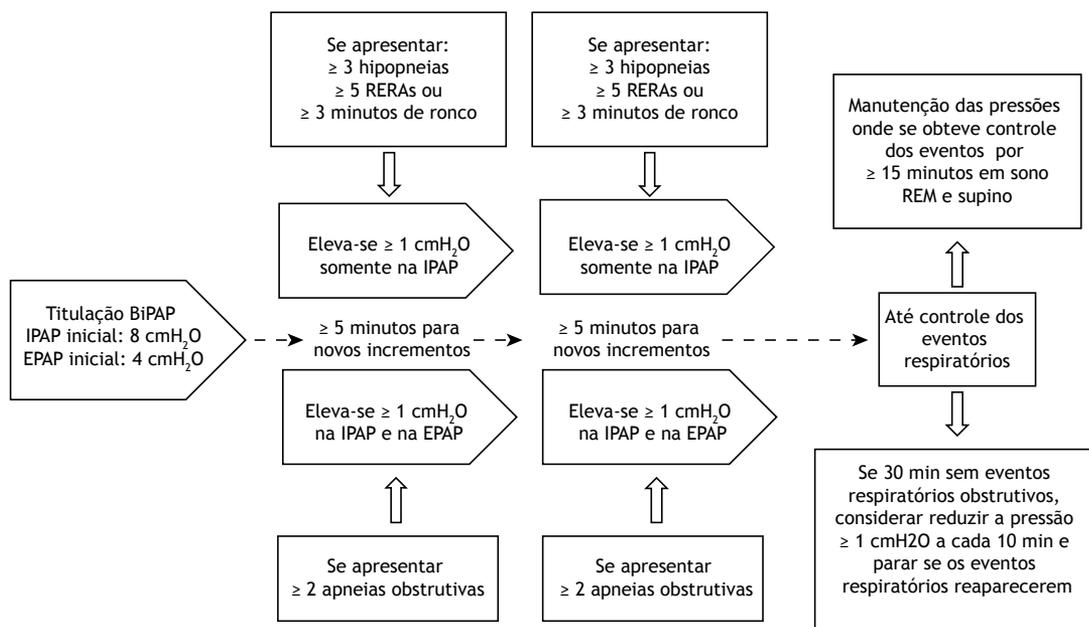


Figura 3. Algoritmo de titulação manual de BiPAP em adultos com apneia obstrutiva do sono durante exame de polissonografia de noite inteira ou estudo tipo *split-night*. RERA: *respiratory effort-related arousal*; REM: *rapid eye movement*; IPAP: *inspiratory positive airway pressure* (pressão positiva inspiratória nas vias aéreas); e EPAP: *expiratory positive airway pressure* (pressão positiva expiratória nas vias aéreas). Adaptado de Kushida et al.⁽¹⁵²⁾ Na titulação manual de pressão com o aparelho BiPAP, a IPAP e a EPAP iniciais mínimas deverão ser de 8 cmH₂O e 4 cmH₂O, respectivamente. A partir dessas pressões iniciais, ajustes pressóricos serão feitos de acordo com os eventos respiratórios obstrutivos observados. Para a ocorrência de ≥ 2 apneias obstrutivas durante a titulação, deve-se elevar tanto a IPAP quanto a EPAP em valores ≥ 1 cmH₂O. Para a ocorrência de qualquer outro evento respiratório (≥ 3 hipopneias, ≥ 5 RERAs e ≥ 3 min de ronco), somente a IPAP deverá ser elevada em valores ≥ 1 cmH₂O. Deve-se aguardar pelo menos 5 min antes que novos incrementos de pressão sejam adotados. Os níveis pressóricos máximos de IPAP não devem ultrapassar 30 cmH₂O pelo risco de barotrauma, e o diferencial de pressão entre a IPAP e a EPAP deve ficar entre 4 e 10 cmH₂O. O protocolo deverá ser idêntico nos estudos tipo *split-night*, mas pode se considerar elevações maiores de IPAP e de EPAP (2,0-2,5 cmH₂O) para o controle dos eventos respiratórios.

exame. Para esse tipo de titulação, o paciente deve receber orientação educacional adequada, os problemas devem ser rapidamente identificados e corrigidos, e o médico deve acompanhar a resposta ao tratamento de maneira próxima.

Vários estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as pressões médias de tratamento obtidas pela titulação domiciliar com APAP ou com a titulação manual em laboratório de sono.^(110,161-163) Uma meta-análise englobando 10 ensaios clínicos randomizados comparou o uso da pressão positiva usando titulação domiciliar com APAP versus titulação de pressão positiva no laboratório: não houve diferenças clinicamente significativas na adesão, sonolência ou qualidade de vida entre os grupos.⁽¹⁵⁰⁾ Um ensaio clínico randomizado avaliou a preferência do paciente em relação à conduta diagnóstica/terapêutica no laboratório versus no domicílio, sendo que 62% dos participantes randomizados para o laboratório teriam preferido o manejo domiciliar em comparação com 6% dos participantes no grupo ambulatorial que teriam preferido o manejo laboratorial.⁽¹⁶⁴⁾

Tratamento com pressão positiva

Atualmente, o tratamento com pressão positiva é recomendado para pacientes com IAH ≥ 15 eventos/h,

bem como para aqueles indivíduos com IAH de 5-14 eventos/h e com sintomas de SDE, cognição prejudicada, distúrbio do humor, insônia ou com condições coexistentes, como HAS, doença cardíaca isquêmica ou história de AVC.^(150,160) Apesar de o tratamento com CPAP demonstrar melhora importante em diversos desfechos clínicos, a adesão a esse tratamento pode, em alguns casos, ser subótima.⁽¹⁶⁵⁾ Apesar de se considerar como uma adesão adequada o uso de CPAP por pelo menos 4 h/noite por pelo menos 70% das noites, existe uma relação dose-resposta entre o uso de CPAP e diversos desfechos clínicos (Quadro 10), com maior benefício para aqueles que usam CPAP por um maior número de h/noite.^(53,55,166-170) Os dispositivos de pressão positiva atuam fornecendo uma pressão, por meio de uma máscara, evitando o colapso das VAS e normalizando o IAH em mais de 90% dos indivíduos.⁽¹⁵⁰⁾ Em um relatório com mais de 2,6 milhões de pacientes que iniciaram a terapia PAP entre 2014 e 2017, esse nível de adesão adequada foi alcançado por 75% dos pacientes nos primeiros 90 dias de tratamento.⁽¹⁷¹⁾ Aproximadamente, de 65% a 80% dos pacientes que começam a terapia PAP continuam a usá-la após 4 anos.^(172,173) Um estudo de longo seguimento (n = 107) mostrou adesão adequada (> 4 h/noite) em 57% dos pacientes no primeiro ano, sem

Quadro 10. Principais efeitos benéficos e paraefeitos associados ao uso de CPAP.

Desfechos favoráveis
Melhora da função cognitiva
Melhora da qualidade de vida
Redução da pressão arterial
Melhora da noctúria
Redução do risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral
Redução da sonolência diurna excessiva
Melhora da vitalidade
Redução de fadiga
Redução de acidentes automobilísticos
Redução da resistência à insulina
Melhora dos sintomas de depressão
Efeitos colaterais
Irritação cutânea
Conjuntivite
Ressecamento de orofaringe
Congestão nasal
Aerofagia
Claustrofobia
Vazamentos pela interface

Adaptado das referências.^(2,3,150,151)

nenhuma alteração significativa subsequente durante os 9 anos seguintes.⁽¹⁷⁴⁾ Essa adesão se correlacionou significativamente com a gravidade da AOS (através do IAH) e da ESE, mas não se correlacionou com a pressão utilizada ou com a idade.⁽¹⁷⁴⁾

Existem abordagens variáveis de tratamento com pressão positiva, incluindo o uso de BiPAP, APAP e pressão reduzida apenas no início da fase expiratória (pressão fixa com alívio de pressão expiratória). Em uma meta-análise de 23 ensaios clínicos controlados randomizados, não se observou nenhuma diferença clinicamente significativa entre adultos com AOS tratados com APAP e aqueles tratados com CPAP quanto à média de horas de uso.⁽¹⁵¹⁾ Pequenos ensaios clínicos demonstraram que a terapia cognitivo-comportamental ou o uso de curto prazo de um medicamento hipnótico não benzodiazepínico pode aumentar o uso noturno do CPAP.^(175,176) Os pacientes com AOS que não toleram a terapia com pressão positiva podem ser candidatos ao uso de um aparelho oral com avanço mandibular, terapia posicional (evitando a posição supina durante o sono) ou cirurgia.⁽¹⁶⁰⁾

Um estudo randomizado comparando CPAP terapêutico e subterapêutico mostrou que CPAP terapêutico melhorou significativamente a vitalidade.⁽¹⁷⁷⁾ Outro estudo comparando CPAP e placebo mostrou que CPAP reduziu a fadiga e a SDE.⁽¹⁷⁸⁾ O tratamento da AOS com CPAP foi associado a uma redução substancial no risco de acidentes automobilísticos, atingindo um nível semelhante ao de motoristas sem AOS.⁽¹⁷⁹⁾ A terapia da AOS influencia positivamente alguns aspectos da saúde cardiovascular: em um estudo envolvendo pacientes com IAH ≥ 15 eventos/h, a pressão arterial sistólica de 24 h foi menor em 4 mmHg naqueles que receberam CPAP do que naqueles que receberam placebo.⁽¹⁸⁰⁾ Resultados semelhantes foram também demonstrados

em pacientes com HAS resistente⁽¹⁶⁸⁾ e naqueles com diabetes mellitus tipo 2 e HAS.⁽¹⁸¹⁾

Os efeitos do tratamento da AOS nos eventos cardiovasculares permanecem ainda incertos. Um ensaio clínico randomizado do uso de CPAP (versus nenhum tratamento) envolvendo pacientes sem SDE e com IAH ≥ 20 eventos/h não mostrou redução apreciável em um desfecho composto de HAS ou de eventos cardiovasculares em um período de 4 anos.⁽¹⁸²⁾ Outro estudo randomizado comparou CPAP com o cuidado usual entre pessoas com doença cardiovascular estabelecida e AOS moderada a grave, sem sonolência grave, e não mostrou nenhum efeito importante do uso de CPAP no desfecho cardiovascular.⁽¹⁸³⁾ Salienta-se, contudo, que, em ambos os estudos, houve duas limitações importantes: a exclusão de indivíduos sonolentos, uma vez que a SDE já foi estabelecida como um fator de risco para doença cardiovascular,⁽¹⁸⁴⁾ e a baixa adesão ao uso de CPAP.

Os fatores que melhoram a adesão ao uso de CPAP incluem educação sobre os riscos da AOS e os benefícios esperados da terapia com pressão positiva, monitoramento de seu uso e intervenções comportamentais, incluindo terapia cognitivo-comportamental e terapia motivacional.⁽³⁾ A redução nos efeitos colaterais oferecidos por soluções técnicas, como, por exemplo, uso de umidificadores e de aparelhos automáticos ou de alívio de pressão expiratória, não se correlacionou a um aumento significativo na adesão a CPAP.^(3,185,186)

Acompanhamento do tratamento com pressão positiva

O acompanhamento usual dos pacientes em tratamento com CPAP consiste na leitura do chip (cartão de memória) que permite a análise de três

parâmetros fundamentais: adesão (uso de h/noite e porcentagem de uso > 4 h/noite), vazamento (fuga aérea) e IAH residual. Atualmente, o uso da telemedicina foi acentuadamente aumentado, modificando o manejo dos indivíduos com DRS no diagnóstico, tratamento e/ou acompanhamento.⁽¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾ O telemonitoramento do tratamento com CPAP usa tecnologias digitais para coletar dados (vazamentos, IAH residual e adesão) na casa do próprio paciente, transmitindo eletronicamente essas informações aos profissionais de saúde.⁽¹⁹⁰⁾

Uma das principais virtudes do telemonitoramento é a detecção precoce de problemas relacionados ao tratamento (vazamentos ou eventos respiratórios persistentes), facilitando as intervenções adequadas e melhorando a experiência inicial do paciente com CPAP.^(190,191) Esse fato é importante, pois uma experiência inicial favorável nos primeiros dias de tratamento com CPAP auxilia fundamentalmente na adesão de longo prazo.^(150,151,192)

O telemonitoramento parece ser uma estratégia bem aceita pelos pacientes.⁽¹⁹³⁾ Além disso, duas meta-análises mostraram que a adesão ao uso de CPAP foi significativamente maior no grupo de telemonitoramento do que no de acompanhamento habitual.^(194,195) Em um estudo com 4.181.490 participantes (oriundos do Brasil, México e EUA) foi verificado que > 80% dos pacientes preenchem critérios adequados de adesão nos primeiros 3 meses (uso \geq 4 h/noite em \geq 70% das noites), com taxas de adesão em 1 ano > 75%.⁽¹⁹⁶⁾

Outros tratamentos além da pressão positiva

O tratamento da AOS pode incluir medidas comportamentais, uso de aparelho intraoral (AIO) e/ou procedimentos cirúrgicos. As medidas comportamentais incluem evitar a posição supina, evitar o uso de álcool principalmente antes de dormir, praticar exercício aeróbico regular e promover perda de peso. Evitar a posição supina do tronco diminui o risco do colapso das VAS. A terapia posicional pode envolver o uso de diferentes acessórios com diferentes tipos de tecnologia.⁽¹⁹⁷⁾ A perda de peso melhora a AOS, sendo que não existe um valor mínimo necessário para esse efeito; porém, quanto maior a perda de peso, melhor o benefício.⁽¹⁹⁸⁾ A prática de exercícios físicos também pode melhorar a AOS, independentemente da perda de peso; o mecanismo não está bem esclarecido, mas pode envolver a redistribuição da gordura, a reabsorção de fluidos e o aumento do tônus de músculos faríngeos.⁽¹⁹⁹⁾

O uso do AIO para tratamento da AOS é uma opção eficaz, principalmente naqueles com AOS de grau leve a moderado. Pode também ser indicado em pacientes com todos os graus de AOS que são intolerantes ao uso de CPAP. Existem diferentes tipos e modelos, e o principal efeito é o avanço da mandíbula em relação à maxila através da alteração da configuração da estrutura da língua, resultando no aumento do volume das VAS. O uso do AIO é eficaz no tratamento do ronco em pacientes sem AOS e na redução do IAH em pacientes com AOS,⁽²⁰⁰⁾ podendo haver resolução

da AOS em 60-80% na AOS leve e em 30-50% na AOS grave.⁽²⁰¹⁾ Contudo, uma resolução de 30-50% de AOS grave com AIO é muito improvável em pacientes obesos, idosos ou com grande hipoxemia durante o sono. O uso de CPAP demonstra maior eficácia que o AIO para a redução do IAH e para a melhora da oxigenação; porém, a adesão pode ser maior no tratamento com AIO em comparação ao uso de CPAP.⁽²⁰²⁾ É recomendado sempre um exame com registro das variáveis respiratórias para a confirmação da eficácia do tratamento com AIO. O uso do AIO pode levar a mudanças na oclusão dentária, porém não leva a alterações esqueléticas significativas. Pode também haver desconforto temporário na articulação temporomandibular e/ou na musculatura mastigatória, principalmente no início do tratamento. Os efeitos colaterais, tanto na oclusão mandibular como naqueles associados à dor, podem raramente levar à suspensão do tratamento.^(200,203)

A avaliação de obstrução nasal e, se necessário, o tratamento nasal clínico e/ou cirúrgico é fundamental no manejo da AOS. Embora a cirurgia nasal isoladamente não tenha um efeito consistente e significativo na redução do IAH,⁽⁵⁹⁾ ela pode ser um procedimento adjuvante que melhora a adesão ao uso de CPAP.⁽²⁰⁴⁾

O tratamento cirúrgico da AOS pode ser indicado para pacientes selecionados e é frequentemente recomendado para pacientes que não toleram o tratamento com CPAP.⁽²⁰⁵⁾ Os procedimentos mais comumente realizados são as técnicas de modificação de tecidos moles das VAS, incluindo a uvulopalatofaringoplastia, na base de língua e nas paredes faríngeas laterais. Devido à baixa taxa de sucesso da uvulopalatofaringoplastia, novas técnicas têm sido descritas e empregadas. Diferentes técnicas de faringoplastia têm sido sugeridas baseadas em indicações anatômicas específicas, tais como faringoplastia lateral e faringoplastia expansora. Porém, ainda não está bem definida qual é a melhor técnica, sendo necessários estudos para estabelecer a eficácia em longo prazo.⁽²⁰⁵⁾

A cirurgia de avanço maxilomandibular pode ser indicada em casos específicos de desproporção maxilomandibular, com taxa de sucesso cirúrgico (definido como redução de 50% do IAH após cirurgia e IAH < 20 eventos/h) de 85,5%.⁽²⁰⁶⁾ Apesar da boa resposta, salienta-se que é um procedimento cirúrgico de grande porte e que requer um período de acompanhamento no pós-operatório.⁽²⁰⁶⁾ Entretanto, não há estudos suficientes confirmando a eficácia dessa cirurgia, sendo que a indicação da mesma deve ser feita com cautela e com a avaliação de um cirurgião experiente em AOS.

A estimulação do nervo hipoglosso é um procedimento cirúrgico recentemente descrito que tem como objetivo aumentar o tônus de músculos dilatadores faríngeos.⁽²⁰⁷⁾ Contudo, essa técnica ainda não está disponível e nem aprovada no Brasil. Esse procedimento consiste na colocação de um eletrodo no nervo hipoglosso, de um sensor entre os músculos intercostais para a detecção do esforço inspiratório e de um neuroestimulador

colocado na parede torácica. A estimulação do nervo hipoglosso levou a uma significativa diminuição na mediana do IAH em 12 meses (de 29,3 eventos/h para 9,0 eventos/h).⁽²⁰⁷⁾ Entretanto, por se tratar de um procedimento cirúrgico, a seleção adequada dos pacientes é importante, sendo que a *drug-induced sleep endoscopy* pode auxiliar a exclusão do procedimento.⁽²⁰⁸⁾

A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz e duradouro para a obesidade, reduzindo o risco de comorbidades relacionadas à obesidade, além de promover melhorias significativas nos eventos respiratórios obstructivos, na oxigenação e na mortalidade.⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾ Em geral, os pacientes obesos mórvidos com AOS e submetidos à cirurgia bariátrica parecem ter maior risco de complicações no peri- e pós-operatórios.^(212,213) Após a cirurgia bariátrica, há redução efetiva de peso corporal, com melhora importante da AOS, podendo até atingir a resolução completa da mesma.^(214,215)

A terapia miofuncional pode também ser indicada como adjuvante no manejo da AOS.⁽²¹⁶⁾ Essa modalidade de tratamento é composta de exercícios que têm por objetivo o trabalho de estruturas orais e orofaríngeas, podendo levar a uma redução do IAH em aproximadamente 50% dos pacientes com AOS.^(216,217) Além disso, pode também levar a uma melhora da oxigenação, do ronco e da SDE,^(216,217) podendo ser utilizada como tratamento adjuvante a outras terapias.⁽²¹⁷⁾

É importante ressaltar a tendência atual de direcionar o tratamento da AOS de acordo com diferentes fenótipos, incluindo o comprometimento da anatomia das VAS (estreitamento/colapso), a ineficiência dos músculos dilatadores das VAS, o baixo limiar de despertar e o controle ventilatório instável (alto *loop gain*), objetivando aumentar a resposta terapêutica.^(25,218) No entanto, a análise desses fenótipos principais não é acessível na prática clínica, necessitando de equipamentos e metodologias especializados.^(25,218)

SÍNDROMES DE HIPOVENTILAÇÃO

A hipoventilação é definida pela elevação da PaCO₂ acima do valor normal, que é de 45 mmHg em indivíduos em repouso e acordados.⁽²¹⁹⁾ As principais doenças associadas à hipoventilação do sono estão listadas no Quadro 11. Não existe um único teste específico que possa determinar a causa da hipoventilação, mas a conjunção de avaliação clínica, exame físico e métodos

complementares (gasometria arterial, provas de função pulmonar, avaliação radiológica, oximetria noturna e PSG) permitem identificar a etiologia.⁽²²⁰⁾

Síndrome de hipoventilação associada à obesidade

A síndrome de hipoventilação associada à obesidade (SHO) é definida pela presença de obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) e PaCO₂ > 45 mmHg em vigília, aferida ao nível do mar, sendo necessária a exclusão de doença pulmonar, neuromuscular, metabólica ou de caixa torácica que explique a hipercapnia.⁽²²¹⁻²²³⁾ A AASM define hipoventilação relacionada ao sono pelos seguintes critérios: 1) PaCO₂ (ou CO₂ transcutâneo ou expirado como substitutos) > 55 mmHg por ≥ 10 min durante o sono; ou 2) aumento na PaCO₂ de > 10 mmHg do valor em vigília na posição supina para um valor superior a 50 mmHg por ≥ 10 min.⁽²²³⁾ Em crianças, a hipoventilação é considerada se a PaCO₂ ou parâmetros substitutos aumentam > 50 mmHg por > 25% do tempo total de sono.⁽²²³⁾ Em cerca de 90% dos casos de SHO, a AOS está associada, pois ambas apresentam o mesmo fator de risco, isto é, a obesidade, podendo receber a denominação de AOS hipercápnica; nos 10% restantes, os pacientes não apresentam AOS, havendo hipoventilação durante o sono que não é explicada por apneias ou hipopneias.⁽²²¹⁻²²³⁾

Em contraste com a AOS isolada, na SHO podem estar presentes dispneia, edema de membros inferiores, hipoventilação na vigília, sinais de cor pulmonale e fácies pletórica,⁽²²¹⁻²²³⁾ sendo que os indivíduos com SHO também podem apresentar sintomas noturnos relacionados à AOS, tais como ronco, engasgos e apneias presenciadas.

Na abordagem inicial, uma medida de oximetria de pulso com SpO₂ < 93% e dosagem de bicarbonato sérico venoso ≥ 27 mEq/L são dados sugestivos de SHO, sendo necessários a realização de gasometria arterial, prova de função pulmonar com avaliação de força muscular (PI_{máx} e PE_{máx}), radiografia de tórax, eletrocardiograma, função tireoidiana e PSG para o diagnóstico diferencial.⁽²²³⁾

A presença de hipercapnia na SHO é multifatorial, incluindo o aumento no trabalho ventilatório, redução na resposta central à hipercapnia e hipoxemia e redução na ação da leptina. Quando comparados com outros indivíduos obesos, os portadores de SHO têm pior complacência pulmonar, redução da capacidade residual funcional e aumento da resistência pulmonar.⁽²²⁴⁾

Quadro 11. Principais doenças associadas com hipoventilação no sono.

- Distúrbios do controle ventilatório: SHCC, injúria cerebral (AVC, infecção e tumor), medicações, hipoventilação alveolar idiopática
- Doenças neuromusculares: esclerose lateral amiotrófica, poliomielite, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, atrofia muscular espinhal, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, botulismo, distrofias musculares (Duchenne e Becker) e miopatias inflamatórias (dermatomiosite e polimiosite)
- Doenças da parede torácica: cifoescoliose, toracoplastia, fibrotórax e SHO
- Doenças pulmonares: DPOC, *overlap syndrome* e fibrose cística

Adaptado das referências.^(219,220) SHCC: síndrome de hipoventilação central congênita; AVC: acidente vascular cerebral; e SHO: síndrome de hipoventilação associada à obesidade.

O tratamento tem como ponto fundamental a perda ponderal, inclusive com a possibilidade de realização de cirurgia bariátrica. O tratamento com CPAP é útil para a SHO, com melhora da ventilação alveolar por meio de diminuição da resistência das VAS, alívio da carga muscular ventilatória e/ou aumento da atuação ventilatória central. O tratamento com CPAP, em vez da ventilação não invasiva (VNI), pode ser usado como o tratamento inicial de pacientes adultos estáveis com SHO e AOS grave concomitante (IAH \geq 30 eventos/h) e apresentando insuficiência respiratória crônica estável.⁽²²²⁾ É importante salientar que mais de 70% dos pacientes com SHO têm AOS grave.⁽²²²⁾ Assim, essa recomendação é aplicável à maioria dos pacientes com SHO.⁽²²²⁾ Contudo, há menos evidências em pacientes com SHO que não apresentam AOS grave concomitante.⁽²²²⁾ Melhorias na hipercapnia podem ser alcançadas mais lentamente com CPAP do que com VNI durante as primeiras semanas de tratamento.⁽²²²⁾ Pacientes com maior grau de insuficiência ventilatória inicial, pior função pulmonar, idade avançada e/ou AOS menos grave podem ter menor probabilidade de responder ao tratamento com CPAP.⁽²²²⁾ Mesmo com a adesão adequada ao tratamento, a hipercapnia e a hipoxemia podem persistir em 20-50% dos pacientes com SHO, sendo o uso de BiPAP geralmente o próximo passo.⁽²²⁴⁾ O uso de diuréticos, medroxiprogesterona, acetazolamida, oxigenoterapia isolada e traqueostomia são abordagens terapêuticas que não são atualmente recomendadas.⁽²²³⁾

Síndrome de hipoventilação associada às doenças neuromusculares

Várias doenças neuromusculares podem evoluir com fraqueza nos grupamentos musculares envolvidos na ventilação, podendo acometer crianças e adultos (Quadro 11). Embora a patogênese, o tratamento e a evolução de cada uma dessas doenças possam ser diferentes, elas apresentam uma evolução final semelhante que está relacionada à fraqueza dos músculos respiratórios com consequente hipoventilação alveolar.⁽²²⁰⁾ A PSG com a inclusão da capnografia é essencial para avaliar o sono de pacientes com doença neuromuscular, mas uma noite em um laboratório do sono pode ser especialmente difícil para esses indivíduos, principalmente se eles precisarem de um atendente para cuidados pessoais.⁽²²⁵⁾ O tratamento desses indivíduos consiste em atuar na disfunção muscular ventilatória, na tosse ineficaz e na disfunção da deglutição, objetivando a proteção das vias aéreas.⁽²²⁵⁾ A VNI tem como objetivo estabilizar o decréscimo da capacidade vital e corrigir a hipoxemia e hipercapnia, além de melhorar a qualidade de vida.⁽²²⁶⁾ A VNI é considerada o melhor tratamento para esses pacientes, sendo que a suplementação de oxigênio (associada à VNI) só deve ser oferecida nos casos em que a VNI isoladamente não conseguiu corrigir a hipoxemia. A combinação de VNI com oxigênio suplementar leva a uma melhora na sobrevida em comparação com a oxigenoterapia isolada,^(226,227) sendo que uso de oxigênio de forma isolada (sem suporte ventilatório) não deve ser oferecido a esses pacientes pelo agravamento da hipoventilação.

Síndrome de hipoventilação central congênita

A síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) é uma condição rara caracterizada pela perda do controle automático da respiração, também conhecida como síndrome de Ondine. Além da anormalidade no *drive* ventilatório, outras manifestações clínicas podem acontecer concomitantemente, como megacólon agangliônico, desenvolvimento de tumores de crista neural e várias anormalidades do sistema nervoso autônomo, incluindo o controle da frequência cardíaca, deglutição prejudicada, refluxo gastroesofágico, anormalidades pupilares, hipotonia e sudorese profusa.⁽²¹⁹⁾ O início dos sintomas normalmente é no primeiro ano de vida, e o diagnóstico requer evidência persistente de hipoventilação na ausência de doença cardíaca, pulmonar e/ou neuromuscular.⁽²¹⁹⁾ Embora seja principalmente um distúrbio identificado na população pediátrica, pode-se observar uma pequena população de adultos com SHCC leve, previamente não detectada.⁽²²⁰⁾ O tratamento da SHCC é fundamentado no suporte ventilatório,⁽²²⁸⁾ sendo que a VNI tem sido a primeira opção, e estimuladores elétricos do diafragma também podem ser indicados.^(229,230)

Síndrome de hipoventilação devido a doenças pulmonares

Os indivíduos com DPOC são particularmente suscetíveis à hipoventilação noturna, especialmente durante o sono REM, pois há atonia muscular com perda da contribuição muscular acessória, reduzindo a ventilação. Além disso, esses indivíduos frequentemente apresentam hiperinsuflação, reduzindo a eficiência diafragmática. A hipoventilação é exacerbada por uma diminuição da responsividade ventilatória ao CO₂ durante o sono, resultando em dessaturação noturna de oxigênio e predispondo hipertensão pulmonar, arritmias cardíacas e pior qualidade de sono, além de ser um marcador de aumento de mortalidade.

Em pacientes com DPOC, hipoxemia diurna em repouso e evidência de disfunção ventricular direita a oxigenoterapia suplementar diminui a mortalidade, reduz exacerbações e melhora a qualidade de vida, sendo que o benefício aumenta com mais horas de uso.^(89,231,232) O uso de oxigênio em pacientes com dessaturação noturna isolada ou o uso de VNI ainda é conflitante, não sendo consenso a sua recomendação.^(89,231,232)

Os pacientes com *overlap syndrome* têm hipoventilação noturna mais significativa e com maior hipoxemia e hipercapnia do que aqueles com DPOC ou AOS isoladamente.⁽²³¹⁾ O CPAP é o tratamento-padrão na *overlap syndrome*, pois alivia a obstrução das VAS, alivia os músculos respiratórios, reduz a hipoventilação, o consumo de oxigênio e a produção de CO₂ pelos músculos respiratórios.⁽²³²⁾ O tratamento isolado com CPAP pode não corrigir totalmente a hipoxemia, sendo necessária a adição de oxigênio suplementar.^(231,232)

APNEIA CENTRAL DO SONO

A ACS é bem menos comum do que a AOS.⁽²³³⁾ A apneia central consiste na ausência de esforço

respiratório durante a cessação do fluxo aéreo, sendo que o paciente será classificado como portador de ACS quando tiver um IAH ≥ 5 eventos/h com mais de 50% dos eventos respiratórios de origem central.^(233,234) Os polígrafos domiciliares ainda não foram validados para o diagnóstico de ACS; por conseguinte, a PSG continua sendo o exame padrão ouro para o diagnóstico da ACS.⁽²³⁴⁾

A ACS pode ser classificada, através da fisiopatologia, em dois grupos: 1) ACS não hipercápnica (mais comum, cursa com respiração de Cheyne-Stokes e ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca, AVC isquêmico agudo e na respiração periódica em grande altitude); e 2) ACS hipercápnica (observada em indivíduos com doença neuromuscular, anormalidades de caixa torácica ou intoxicação por opioides).⁽²³⁵⁾ A ACS hipercápnica surge por alterações desde o centro respiratório, quimiorreceptores ou músculos esqueléticos, levando à hipoventilação.^(235,236) Contudo, a ACS não hipercápnica é causada por instabilidade nas vias regulatórias que controlam a ventilação: distúrbios como hipoxemia ou transição vigília-sono estão associados a períodos de hiperventilação, que levam ao aumento da ventilação minuto e consequente diminuição da PaCO_2 .^(235,236) Quando a PaCO_2 cai abaixo do limiar de apneia, conforme determinado pelos quimiorreceptores centrais, ocorre uma apneia central.^(235,236)

A insuficiência cardíaca é talvez a condição mais frequentemente associada com a ACS, mais especificamente com o padrão respiratório de Cheyne-Stokes.⁽²³⁴⁾ Uma análise transversal do *Sleep Heart Health Study* mostrou uma incidência global de ACS em pacientes com insuficiência cardíaca de 0,9%, com aproximadamente metade apresentando padrão respiratório de Cheyne-Stokes.⁽²³⁷⁾ A respiração de Cheyne-Stokes pode ser observada tanto na vigília quanto no sono, embora seja mais comum nesse último: quando ocorre durante o sono, é uma forma de ACS com hiperpneia prolongada denotando a presença de débito cardíaco baixo.⁽²³⁴⁾ Na respiração de Cheyne-Stokes devem ser evidenciadas ao menos três apneias ou hipopneias centrais consecutivas, com o padrão crescendo-decrescendo, e um ciclo de duração de ao menos 40 s.⁽²³⁴⁾

Os estudos iniciais de base populacional relataram que aproximadamente 40% dos homens com insuficiência cardíaca sistólica tinham diagnóstico de ACS; estudos subsequentes mostraram percentagens semelhantes, alguns dos quais também incluíram as mulheres.^(238,239) Os eventos centrais ocorrem com mais frequência durante os estágios mais superficiais do sono não-REM, particularmente após despertares e mudanças no estágio do sono.⁽²³⁸⁾

Uma forma de respiração de Cheyne-Stokes também pode ser observada na respiração periódica em grande altitude. A respiração alterada durante o sono não-REM comumente ocorre nessa situação devido a mudanças na sinalização neural causadas por hipóxia (causada por uma diminuição na FiO_2) e alcalose durante o sono pela hiperventilação. Isso pode ocorrer em altitudes

tão baixas quanto 1.400 m, mas geralmente não causa sintomas até 2.500 m.⁽²⁴⁰⁾

O AVC tem sido considerado um fator de risco para o desenvolvimento de ACS; contudo, quando são comparados os eventos centrais com os eventos obstrutivos, a AOS é muito mais frequente do que a ACS naqueles com AVC.^(241,242) Outro fator de risco para o desenvolvimento de ACS é a intoxicação por opioides, pois esses diminuem a responsividade central e periférica à hipoxemia e hipercapnia no estado de vigília e no sono.⁽²⁴³⁾ Embora o mecanismo exato da ACS associada ao uso crônico de opioides ainda seja desconhecido, pode ser em parte devido à alteração no *drive* ventilatório por conta dessa diminuição na sensibilidade quimiorreceptora. A ACS é a anormalidade relacionada ao sono mais comum nos usuários crônicos de opioides, pois, embora os eventos obstrutivos possam ser agravados, há um efeito maior no desenvolvimento de eventos centrais.⁽²⁴⁴⁾

A base do tratamento para a ACS hipercápnica e não hipercápnica é a otimização da causa subjacente,⁽²³⁴⁾ sendo que, na decisão de tratamento, o uso de CPAP deverá ser considerado em pacientes com IAH (predomínio central) > 15 eventos/h e sintomas significativos.⁽²⁴⁵⁾ Decidindo-se por iniciar a pressão positiva, CPAP é o tratamento inicial preferido devido à melhora observada em pacientes com insuficiência cardíaca.^(246,247) A adição de oxigênio suplementar é indicada se dessaturações noturnas associadas aos eventos centrais são vistas na PSG.⁽²³⁴⁾ Se os sintomas persistirem apesar do início de CPAP ou se houver intolerância a CPAP, existem outros modos de pressão positiva que podem ser utilizados.⁽²³⁴⁾ O fator determinante mais importante a ser usado no tratamento da ACS associada à insuficiência cardíaca é a fração de ejeção, sendo que para aqueles com fração de ejeção $< 45\%$, o tratamento ideal é incerto. Com base em um estudo,⁽²⁴⁸⁾ a servoventilação adaptativa não deve ser utilizada em pacientes com fração de ejeção $< 45\%$ devido ao aumento da mortalidade por todas as causas (35% vs. 29%; *hazard ratio* = 1,28; IC95%: 1,06-1,55) e mortalidade cardiovascular (30% vs. 24%; *hazard ratio* = 1,34; IC95%: 1,09-1,65).

O oxigênio suplementar (se necessário), combinado com a otimização do tratamento da insuficiência cardíaca, pode ser a abordagem ideal para esses pacientes.⁽²³⁴⁾ Para indivíduos com fração de ejeção $> 45\%$ e intolerantes a CPAP, a servoventilação adaptativa e BiPAP com uma taxa de backup são as opções de tratamento disponíveis.⁽²³⁴⁾ Mais recentemente, os estimuladores do nervo frênico permitem uma ventilação estável, com melhora do desempenho físico e da hipoxemia.⁽²⁴⁹⁾

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA CRIANÇA

Os transtornos respiratórios do sono, em crianças, se caracterizam por um continuum que vai desde o ronco primário até a AOS (Quadro 12).⁽²⁵⁰⁾ A AOS na criança

Quadro 12. Caracterização dos transtornos respiratórios do sono em crianças.

- Ronco primário: ocorre por pelo menos três noites/semana, na ausência de eventos obstrutivos, anormalidades nas trocas gasosas ou de despertares frequentes no sono
- Síndrome de resistência das VAS: caracterizada por períodos de aumento da resistência das VAS e aumento do esforço respiratório durante o sono associado com ronco e fragmentação do sono
- Hipoventilação obstrutiva: surge pela presença de ronco e hipercapnia na ausência de eventos obstrutivos reconhecíveis
- Apneia obstrutiva do sono: definida como episódios de obstrução parcial ou completa das VAS, interrompendo a ventilação durante o sono e causando alterações no padrão normal do sono

Adaptado de Kaditis et al.⁽²⁵⁰⁾ VAS: vias aéreas superiores.

pode ocorrer em qualquer idade, com uma prevalência estimada de 1-4%, com significativa elevação em obesos.⁽²⁵¹⁾ Tem um pico entre 2 e 8 anos de vida, ocasião na qual as tonsilas faríngeas e palatinas são proporcionalmente maiores em relação ao tamanho das VAS. Tende a ser mais comum em crianças com história familiar de AOS, em afrodescendentes ou asiáticos e em pacientes com condições clínicas que ocasionem obstrução das VAS, malformações craniofaciais e doenças de depósito lisossomal.^(251,252)

A fisiopatologia da AOS, a exemplo da dos adultos, aponta para uma situação de estreitamento das VAS durante o sono, o que é motivado pela redução do tônus muscular e consequente aumento da resistência das VAS que se instala com a perda dos estímulos da vigília. No paciente pediátrico, ela decorre, provavelmente, da combinação de alteração da estrutura das VAS e redução do controle neuromuscular, assim como da contribuição de outros fatores, tais como genéticos, hormonais, inflamatórios, metabólicos e ambientais (exposição ao tabagismo e poluição ambiental).^(252,253)

Em relação à avaliação clínica, a identificação de ronco, apneias observadas pelos familiares e sono agitado são os principais preditores de AOS. Recomenda-se a inclusão de questões para o detalhamento do ronco (frequência, intensidade, posição corporal, continuidade e associação com esforço respiratório), assim como sobre o comportamento durante o sono e ao acordar, posição para dormir, ocorrência de enurese, presença de infecções recorrentes das VAS, respiração oral, desempenho escolar, labilidade emocional e a presença de comorbidades.^(250,254)

O exame físico deve avaliar: 1) situação ponderoestatural (as crianças com AOS tendem a ter um crescimento abaixo do previsto para a idade); 2) evidências de obstrução crônica das VAS (estigmas do respirador bucal); 3) hipertrofia de tonsilas palatinas (tanto nos diâmetros laterolateral como anteroposterior); 4) formato craniofacial (face longa e ovalada, mento estreito e curto, retroposição da mandíbula, palato alto e arqueado, palato mole alongado e situação oclusal); e 5) avaliação cardiológica buscando sinais sugestivos de sobrecarga ventricular direita e HAS.⁽²⁵³⁾ Os pacientes portadores de síndromes, distúrbios neuromusculares ou craniofaciais (esqueléticos ou de tecidos moles), pela elevada prevalência de AOS, devem receber especial atenção.⁽²⁵⁰⁾

A PSG realizada em laboratório do sono é o exame padrão tanto para o diagnóstico como para o controle do tratamento, quando indicado. Em lactentes com até 6 meses de vida, pode ser realizado um estudo diurno (com tempo recomendado de, no mínimo, 3-4 h de registro). Diferentemente da população adulta, existe nas crianças uma variação no limite inferior para classificar a presença de AOS, que varia entre 1 evento/h de sono, 1,5 eventos/h e 2 eventos/h. Contudo, um IAH obstrutivo maior do que 5 eventos/h indica AOS moderada e, a partir de 10 eventos/h, AOS grave.⁽²⁵⁰⁾ Para os adolescentes, como ainda não existem normas bem estabelecidas, tem sido utilizada a mesma classificação dos adultos.⁽²⁵⁵⁾ A avaliação do CO₂ mediante capnografia ou CO₂ transcutâneo é um dado importante na PSG pediátrica para verificar a presença de hipoventilação.⁽¹³³⁾ A medida do CO₂ é fortemente recomendada; entretanto, neste momento no Brasil, temos pouca disponibilidade de equipamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o que dificulta o seu emprego. A monitorização domiciliar do sono ainda é controversa; entretanto, devido às dificuldades de acesso à PSG, alguns serviços a têm usado com resultados promissores.⁽²⁵⁰⁾

Devem ser aventadas as seguintes indicações de PSG em crianças: a) A PSG está indicada em crianças com sintomas de DRS obstrutivo e previamente à realização de adenotonsilectomia, principalmente na presença de obesidade, deformidades craniofaciais, distúrbios neuromusculares, anormalidades complexas (por exemplo, malformação de Chiari, síndrome de Down e síndrome de Prader-Willi), ou quando a necessidade de tratamento não é clara; b) A PSG tem sido recomendada no período pós- adenotonsilectomia em pacientes com sintomas persistentes de AOS apesar da cirurgia, AOS moderada a grave no pré-operatório e obesidade, deformidades craniofaciais, distúrbios neuromusculares ou anormalidades complexas (como os exemplos no item a); e c) A PSG é indicada antes e após a expansão rápida da maxila ou aplicação de aparelhos ortodônticos, CPAP e VNI para o tratamento da AOS.⁽²⁵⁰⁾

A avaliação complementar através de exames como a nasofibrolaringoscopia, a cefalometria, a tomografia dos ossos da face com reconstrução, a espirometria e a gasometria arterial podem ter sua indicação dentro de um contexto clínico. Em pacientes com alterações graves e indicação de abordagens cirúrgicas, a ecocardiografia, com ênfase para as cavidades direitas e identificação

Quadro 13. Principais complicações neurológicas e cardiovasculares da apneia obstrutiva do sono na criança.

Neurológicas
Sonolência diurna excessiva
Déficit de atenção/hiperatividade
Déficit cognitivo/dificuldade de aprendizado
Problemas de comportamento
Cardiovasculares
Hipertensão arterial sistêmica
Hipertensão pulmonar e cor pulmonale

Adaptado de Kaditis et al. ⁽²⁵⁰⁾

de sinais sugestivos de hipertensão pulmonar, pode também ser solicitada.

A abordagem cirúrgica (adenotonsilectomia) permanece como a primeira opção terapêutica nos pacientes com hipertrofia do tecido linfóide. ⁽²⁵³⁾ Entretanto, lactentes, crianças obesas, pacientes com síndromes genéticas com acometimento craniofacial e aqueles com quadros graves têm maior chance de falha ou de resposta incompleta ao tratamento cirúrgico. ⁽²⁵²⁾

As complicações respiratórias no pós-operatório de adenotonsilectomia têm sido descritas com maior frequência em pacientes com AOS grave, crianças com idade inferior a 3 anos ou com comorbidades. Esses pacientes devem permanecer em monitorização não invasiva contínua da oximetria e da estimativa do CO₂, se possível em UTI. ⁽²⁵³⁾ Outros procedimentos cirúrgicos podem ser indicados, principalmente em pacientes com malformações craniofaciais, tais como distração osteogênica da mandíbula, avanço maxilomandibular ou mesmo traqueostomia, em casos extremos. A cirurgia bariátrica em adolescentes obesos, embora ainda pouco frequente, tem sido realizada em alguns centros de referência.

Além das abordagens cirúrgicas, alternativas que podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas com adenotonsilectomia são as seguintes: uso de

corticoide tópico nasal ou de antagonistas de receptores de leucotrieno, dieta para redução de peso, terapia miofuncional orofacial, tratamento ortodôntico e ortopédico facial e uso de CPAP. As crianças maiores e adolescentes com AOS podem ter características clínicas semelhantes aos adultos, e a abordagem terapêutica é similar à preconizada para essa população. ⁽⁵⁷⁾

Há evidências crescentes do impacto cardíaco da AOS sem tratamento adequado, incluindo associação com HAS, taquicardia, aumento da variabilidade da frequência cardíaca, disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar. Grande ênfase tem sido dada também às repercussões neurocognitivas, com evidências de que a AOS tenha algum efeito no humor, habilidade de expressão linguística, percepção visual e memória. ⁽²⁵²⁾ As principais sequelas neurocognitivas e cardiovasculares encontram-se no Quadro 13.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram de todas as etapas do projeto: conceituação, planejamento, redação, revisão e aprovação final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, Martin JL, Abbasi-Feinberg F, Aurora RN, et al. Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(10):2115-2119. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9476>
- 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>
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020;323(14):1389-1400. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
- Dodds S, Williams LJ, Roguski A, Vennelle M, Douglas NJ, Kotoulas SC, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00057-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00057-2020>
- Huyett P, Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for sleep disorders in the United States. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(10):1981-1986. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9392>
- Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology.* 2020;25(7):690-702. <https://doi.org/10.1111/resp.13838>
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770. <https://doi.org/10.1111/jsr.12770>
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.*

- 2017;34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
13. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(6):504-510. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.031591>
 14. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
 15. Kositanurit W, Muntham D, Udomsawaengsup S, Chirakalwasan N. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Sleep Breath*. 2018;22(1):251-256. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1500-y>
 16. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagensveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1865-1871. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1948-0>
 17. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069-1078. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
 18. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>
 19. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7(1):282. <https://doi.org/10.4172/2167-0277.1000282>
 20. Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):466-469. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.230>
 21. Zhang Y, Ren R, Lei F, Zhou J, Zhang J, Wing YK, et al. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;45:1-17. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.01.004>
 22. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):196-204. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27772>
 23. Lechat B, Appleton S, Melaku YA, Hansen K, McEvoy RD, Adams R, et al. Co-morbid insomnia and obstructive sleep apnoea is associated with all-cause mortality. *Eur Respir J*. 2021;2101958. <https://doi.org/10.1183/13993003.01958-2021>
 24. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-153. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
 25. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*. 2018;37:45-59. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.12.003>
 26. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting Endotypic Traits with Medications for the Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep Apnea. A Review of the Current Literature. *J Clin Med*. 2019;8(11):1846. <https://doi.org/10.3390/jcm8111846>
 27. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-307. <https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280502>
 28. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-1648. <https://doi.org/10.5665/sleep.4072>
 29. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
 30. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, et al. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003;26(7):851-856. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.851>
 31. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):276-282. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.170>
 32. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest*. 2003;123(5):1544-1550. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1544>
 33. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr*. 2009;28(1):46-51. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.10.006>
 34. Shah N, Hanna DB, Teng Y, Sotres-Alvarez D, Hall M, Loredó JS, et al. Sex-Specific Prediction Models for Sleep Apnea From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest*. 2016;149(6):1409-1418. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.013>
 35. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-246. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1076OC>
 36. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-613. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.9911064>
 37. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause*. 2017;24(2):157-162. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000744>
 38. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1388-1395. <https://doi.org/10.1164/rccm.2112072>
 39. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2003;7(5):377-389. <https://doi.org/10.1053/smrv.2002.0260>
 40. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E614-E623. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2558>
 41. Lin TY, Lin PY, Su TP, Li CT, Lin WC, Chang WH, et al. Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: a nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Med*. 2017;36:165-169. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.029>
 42. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3605-3613. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030236>
 43. Ernst G, Mariani J, Blanco M, Finn B, Salvado A, Borsini E. Increase in the frequency of obstructive sleep apnea in elderly people. *Sleep Sci*. 2019;12(3):222-226. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190081>
 44. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lázic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-72.e14. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.077>
 45. Gooneratne NS, Vitiello MV. Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):591-627. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.007>
 46. Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaïdi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350-358. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.01.003>
 47. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
 48. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology*. 2018;159(7):2670-2675. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00248>
 49. Dredla BK, Castillo PR. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(11):137. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1228-3>
 50. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>
 51. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-2041. <https://doi.org/10.1056>

- NEJMOa043104
52. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016;133(21):2008-2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392>
 53. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)11411-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)11411-7)
 54. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115-122. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006>
 55. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-916. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0448OC>
 56. Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):10-18. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.03>
 57. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.27497>
 58. Carnethon MR, Johnson DA. Sleep and Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(5):34. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0941-z>
 59. Van Ryswyk E, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, Vakulin A, McEvoy RD. Sleep Disorders, Including Sleep Apnea and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31(8):857-864. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy082>
 60. Cai A, Wang L, Zhou Y. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res*. 2016;39(6):391-395. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.11>
 61. Lyons OD, Ryan CM. Sleep Apnea and Stroke. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):918-927. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.014>
 62. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-1451. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-7020C>
 63. McKee Z, Auckley DH. A sleeping beast: Obstructive sleep apnea and stroke. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(6):407-415. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18033>
 64. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>
 65. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*. 2018;42:211-219. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
 66. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, et al. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801-1810. <https://doi.org/10.1183/13993003.01150-2018>
 67. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-692. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0556>
 68. Giampá SQC, Furlan SF, Freitas LS, Macedo TA, Lebkuchen A, Cardozo KHM, et al. Effects of CPAP on Metabolic Syndrome in Patients With OSA: A Randomized Trial. *Chest*. 2022;161(5):1370-1381. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.669>
 69. Chaudhary P, Goyal A, Pakhare A, Goel SK, Kumar A, Reddy MA, et al. Metabolic syndrome in non-obese patients with OSA: learning points of a cross-sectional study from a tertiary care hospital in Central India. *Sleep Breath*. 2022;26(2):681-688. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02401-4>
 70. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, Yi F, Ji Q. Association between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus: A Dose-Response Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1337118. <https://doi.org/10.1155/2021/1337118>
 71. Panossian LA, Veasey SC. Daytime sleepiness in obesity: mechanisms beyond obstructive sleep apnea—a review. *Sleep*. 2012;35(5):605-615. <https://doi.org/10.5665/sleep.1812>
 72. Chapman JL, Serinel Y, Marshall NS, Grunstein RR. Residual Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea After Continuous Positive Airway Pressure Optimization: Causes and Management. *Sleep Med Clin*. 2016;11(3):353-363. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.05.005>
 73. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020;72:50-58. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.017>
 74. BaHammam AS, Kendzerska T, Gupta R, Ramasubramanian C, Neubauer DN, Narasimhan M, et al. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath*. 2016;20(2):447-456. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1223-x>
 75. Schiza SE, Bouloukaki I. Screening for obstructive sleep apnoea in professional drivers. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(1):29364. <https://doi.org/10.1183/20734735.0364-2019>
 76. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1259-1266. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0726ST>
 77. Marrone O, Bonsignore MR. Obstructive sleep apnea and cancer: a complex relationship. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):657-667. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000729>
 78. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med Rev*. 2016;27:43-55. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.006>
 79. Cheng Y, Wang Y, Dai L. The prevalence of obstructive sleep apnea in interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Sleep Breath*. 2021 Mar 23;:]. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1219-1228. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02282-z>
 80. Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601934. <https://doi.org/10.1183/13993003.01934-2016>
 81. Li D, Wang B, Liu Y, Wang H. Prevalence and impact of comorbid obstructive sleep apnoea in diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246878>
 82. Papadogiannis G, Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, Ermidou C, Mauroudi E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):533-544. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.8932>
 83. Damianaki A, Vagiakis E, Sigala I, Pataka A, Rovina N, Vlachou A, et al. The Co-Existence of Obstructive Sleep Apnea and Bronchial Asthma: Revelation of a New Asthma Phenotype?. *J Clin Med*. 2019;8(9):1476. <https://doi.org/10.3390/jcm8091476>
 84. Wang TY, Lo YL, Lin SM, Huang CD, Chung FT, Lin HC, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0398-2>
 85. Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2016;20(4):1217-1224. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1340-1>
 86. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. 2017;72(5):802-812. <https://doi.org/10.1111/all.13070>
 87. Davies SE, Bishop A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. Does Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) improve asthma-related clinical outcomes in patients with co-existing conditions?—A systematic review. *Respir Med*. 2018;143:18-30. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.004>
 88. Brennan M, McDonnell MJ, Walsh SM, Gargoum F, Rutherford R. Review of the prevalence, pathogenesis and management of OSA-

- COPD overlap [published online ahead of print, 2022 Jan 16]. *Sleep Breath.* 2022;10.1007/s11325-021-02540-8. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02540-8>
89. 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>
 90. Adler D, Bailly S, Benmerad M, Joyeux-Faure M, Jullian-Desayes I, Soccia PM, et al. Clinical presentation and comorbidities of obstructive sleep apnea-COPD overlap syndrome. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235331>
 91. 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>
 92. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):189-194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0060C>
 93. Kendzerska T, Leung RS, Aaron SD, Ayas N, Sandoz JS, Gershon AS. Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Overlap Syndrome). *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(1):71-81. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201802-136OC>
 94. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):325-331. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1869OC>
 95. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(1):132-137. <https://doi.org/10.1183/09031936.00192008>
 96. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2002258. <https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2020>
 97. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013;143(1):47-55. <https://doi.org/10.1378/chest.11-3124>
 98. Prisco DL, Sica AL, Talwar A, Narasimhan M, Omonuwa K, Hakimisefat B, et al. Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2011;15(4):633-639. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0411-y>
 99. Wong HS, Williams AJ, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(6):517-521. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000421>
 100. Nagaoka M, Goda A, Takeuchi K, Kikuchi H, Finger M, Inami T, et al. Nocturnal Hypoxemia, But Not Sleep Apnea, Is Associated With a Poor Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2018;82(12):3076-3081. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0636>
 101. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2013;310(7):731-741. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276185>
 102. Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope.* 2005;115(6):1030-1034. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.00000163494.19965.DC>
 103. Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath.* 2018;22(1):241-249. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1482-9>
 104. Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(2):303-308. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.8188>
 105. Esteller E, Carrasco M, Díaz-Herrera MÁ, Vila J, Sampol G, Juvanteny J, et al. Clinical Practice Guideline recommendations on examination of the upper airway for adults with suspected obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2019;70(6):364-372. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.06.008>
 106. Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. *Laryngoscope.* 2004;114(3):454-459. <https://doi.org/10.1097/00005537-200403000-00013>
 107. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, et al. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:116-124. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.04.001>
 108. Jonas DE, Arnick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [published correction appears in JAMA. 2017 Mar 28;317(12):1278]. *JAMA.* 2017;317(4):415-433. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19635>
 109. Andrade L, Paiva T. Ambulatory Versus Laboratory Polysomnography in Obstructive Sleep Apnea: Comparative Assessment of Quality, Clinical Efficacy, Treatment Compliance, and Quality of Life. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(8):1323-1331. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7264>
 110. Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, Malhotra RK, Ramar K, Aurora RN, et al. Clinical Use of a Home Sleep Apnea Test: An Updated American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(12):2075-2077. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7540>
 111. Bernhardt L, Brady EM, Freeman SC, Polmann H, Réus JC, Flores-Mir C, et al. Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2021;1-26. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02450-9>
 112. Kaw R, Michota F, Jaffer A, Ghamande S, Auckley D, Golish J. Unrecognized sleep apnea in the surgical patient: implications for the perioperative setting. *Chest.* 2006;129(1):198-205. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.198>
 113. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications?. *Anesthesiology.* 2014;121(4):707-718. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000407>
 114. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57(5):423-438. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9280-x>
 115. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2009;110(4):928-939. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c47b6>
 116. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002>
 117. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-821. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>
 118. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waehler G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):742-748. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30075-3)
 119. Duarte RL, Magalhães-da-Silveira FJ, Oliveira-E-Sá TS, Silva JA, Mello FC, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea Screening with a 4-Item Instrument, Named GOAL Questionnaire: Development, Validation and Comparative Study with No-Apnea, STOP-Bang, and NoSAS. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:57-67. <https://doi.org/10.2147/NSS.S238255>
 120. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
 121. Panchasara B, Poots AJ, Davies G. Are the Epworth Sleepiness Scale and Stop-Bang model effective at predicting the severity of obstructive sleep apnoea (OSA); in particular OSA requiring treatment?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4233-4239.
 122. Grewe FA, Roeder M, Bradicich M, Schwarz EI, Held U, Thiel S, et al. Low repeatability of Epworth Sleepiness Scale after short intervals in a sleep clinic population. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(5):757-764. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.8350>
 123. Campbell AJ, Neill AM, Scott DAR. Clinical Reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale for Patients With Suspected Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(5):791-795. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7108>

124. 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>
125. Andrechuk CRS, Netzer N, Zancanella E, Almeida AR, Ceolim MF. Cultural adaptation and evaluation of the measurement properties of the Berlin Questionnaire for Brazil. *Sleep Med*. 2019;60:182-187. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.03.022>
126. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath*. 2008;12(1):39-45. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0125-y>
127. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697>
128. Duarte RLM, Fonseca LBM, Magalhães-da-Silveira FJ, Silveira EAD, Rabahi MF. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):456-463. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000139>
129. Chen H, Zheng Z, Chen R, Zeng Y, Li N, Zhu J, et al. A meta-analysis of the diagnostic value of NoSAS in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2022;26(2):519-531. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02410-3>
130. Duarte RLM, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Validation of the GOAL Questionnaire as an Obstructive Sleep Apnea Screening Instrument in Bariatric Surgery Candidates: a Brazilian Single-Center Study. *Obes Surg*. 2020;30(12):4802-4809. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04888-4>
131. Duarte RLM, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Prediction of obstructive sleep apnea using GOAL questionnaire in adults with or without excessive daytime sleepiness: A cross-sectional study. *Sleep Health*. 2021;7(2):212-218. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2021.01.003>
132. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.4.499>
133. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
134. Chediak AD, Acevedo-Crespo JC, Seiden DJ, Kim HH, Kiel MH. Nightly variability in the indices of sleep-disordered breathing in men being evaluated for impotence with consecutive night polysomnograms. *Sleep*. 1996;19(7):589-592. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.7.589>
135. Roeder M, Bradicich M, Schwarz EI, Thiel S, Gaisl T, Held U, et al. Night-to-night variability of respiratory events in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020;75(12):1095-1102. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214544>
136. Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM Respiratory Event Criteria Increase the Incidence of Hypopneas in an Adult Sleep Center Population. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1425-1431. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5280>
137. Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi NM, Redline S, Gottlieb DJ. Calibration Model for Apnea-Hypopnea Indices: Impact of Alternative Criteria for Hypopneas. *Sleep*. 2015;38(12):1887-1892. <https://doi.org/10.5665/sleep.5234>
138. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1994;49(2):157-161. <https://doi.org/10.1136/thx.49.2.157>
139. Rodrigues Filho JC, Neves DD, Moreira GA, Viana ADC Jr, Araújo-Melo MH. Nocturnal oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in potentially hypoxic patients due to neuromuscular diseases. *Sleep Med*. 2021;84:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.009>
140. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-747. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27032>
141. Nigro CA, Dibur E, Aimaretti S, González S, Rhodius E. Comparison of the automatic analysis versus the manual scoring from ApneaLink™ device for the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Breath*. 2011;15(4):679-686. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0421-9>
142. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Contreras A, Nazar G, Gaete MI, et al. Differences between manual and automatic analysis in determining the severity of obstructive sleep apnea using home sleep apnea testing. *Sleep Med*. 2018;47:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.015>
143. Zancanella E, do Prado LF, de Carvalho LB, Machado Júnior AJ, Crespo AN, do Prado GF. Home sleep apnea testing: an accuracy study. *Sleep Breath*. 2022;26(1):117-123. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02372-6>
144. Caples SM, Anderson WM, Calero K, Howell M, Hashmi SD. Use of polysomnography and home sleep apnea tests for the longitudinal management of obstructive sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical guidance statement. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(6):1287-1293. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9240>
145. Behar JA, Palmius N, Zacharie S, Chocron A, Penzel T, Bittencourt L, et al. Ingle-channel oximetry monitor versus in-lab polysomnography oximetry analysis: does it make a difference?. *Physiol Meas*. 2020;41(4):044007. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ab8856>
146. Pinheiro GDL, Cruz AF, Domingues DM, Genta PR, Drager LF, Strollo PJ, et al. Validation of an Overnight Wireless High-Resolution Oximeter plus Cloud-Based Algorithm for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2414. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2414>
147. Rodrigues Filho JC, Neves DD, Velasque L, Maranhão AA, de Araujo-Melo MH. Diagnostic performance of nocturnal oximetry in the detection of obstructive sleep apnea syndrome: a Brazilian study. *Sleep Breath*. 2020;24(4):1487-1494. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-02000-4>
148. Del Campo F, Crespo A, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):665-681. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495563>
149. Andrés-Blanco AM, Álvarez D, Crespo A, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094>
150. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-343. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>
151. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7638>
152. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-171. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27133>
153. Goh KJ, Soh RY, Leow LC, Toh ST, Song PR, Hao Y, et al. Choosing the right mask for your Asian patient with sleep apnoea: A randomized, crossover trial of CPAP interfaces. *Respirology*. 2019;24(3):278-285. <https://doi.org/10.1111/resp.13396>
154. Zonato AI, Rosa CFA, Oliveira L, Bittencourt LR. Efficacy of nasal masks versus nasal pillows masks during continuous positive airway pressure titration for patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02251-6>
155. Duarte RLM, Mendes BA, Oliveira-E-Sá TS, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Nasal versus oronasal mask in patients under auto-adjusting continuous positive airway pressure titration: a real-life study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(12):3507-3512. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06242-x>
156. Genta PR, Kaminska M, Edwards BA, Ebben MR, Krieger AC, Tamisier R, et al. The Importance of Mask Selection on Continuous Positive Airway Pressure Outcomes for Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1177-1185. [23/26](https://doi.org/10.1513/

</div>
<div data-bbox=)

- AnnalsATS.202007-864ST
157. Cassel W, Canisius S, Becker HF, Leistner S, Ploch T, Jerrentrup A, et al. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;38(2):329-337. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162009>
 158. Zeineddine S, Badr MS. Treatment-Emergent Central Apnea: Physiologic Mechanisms Informing Clinical Practice. *Chest*. 2021;159(6):2449-2457. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.036>
 159. Khan MT, Franco RA. Complex sleep apnea syndrome. *Sleep Disord*. 2014;2014:798487. <https://doi.org/10.1155/2014/798487>
 160. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1816152>
 161. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1218-1224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1787OC>
 162. Kim H, Lee M, Hwangbo Y, Yang KI. Automatic Derivation of Continuous Positive Airway Pressure Settings: Comparison with In-Laboratory Titration. *J Clin Neurol*. 2020;16(2):314-320. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.2.314>
 163. Gao W, Jin Y, Wang Y, Sun M, Chen B, Zhou N, et al. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep Breath*. 2012;16(2):329-340. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0495-z>
 164. Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med*. 2007;146(3):157-166. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00004>
 165. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45(1):43. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0156-0>
 166. Mashaqi S, Gozal D. The impact of obstructive sleep apnea and PAP therapy on all-cause and cardiovascular mortality based on age and gender - a literature review. *Respir Investig*. 2020;58(1):7-20. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.002>
 167. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-719. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.711>
 168. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-2415. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
 169. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27(1):134-138. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.1.134>
 170. Pépin JL, Woehrle H, Liu D, Shao S, Armitstead JP, Cistulli PA, et al. Adherence to Positive Airway Therapy After Switching From CPAP to ASV: A Big Data Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):57-63. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6880>
 171. Cistulli PA, Armitstead J, Pepin JL, Woehrle H, Nunez CM, Benjafield A, et al. Short-term CPAP adherence in obstructive sleep apnea: a big data analysis using real world data. *Sleep Med*. 2019;59:114-116. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.004>
 172. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, Erlandsen M, Thorup L, Damgård MB, et al. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189614>
 173. Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010;65(9):829-832. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.135848>
 174. Genzor S, Prasko J, Vanek J, Asswad AG, Nadjarpour S, Sova M. Adherence of obstructive sleep apnoea syndrome patients to positive airway pressure therapy - 10-year follow-up [published online ahead of print, 2021 Jul 2]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021;105.5507/bp.2021.041. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.041>
 175. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep*. 2007;30(5):635-640. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.635>
 176. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA, et al. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(10):696-702. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006>
 177. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M, Craig SE, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep*. 2008;31(11):1551-1558. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1551>
 178. Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(1):121-126. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.121>
 179. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001;56(7):508-512. <https://doi.org/10.1136/thx.56.7.508>
 180. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):344-348. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.2005037>
 181. Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SA, Hillman D, Davis TM. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4212-4218. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2107>
 182. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-2168. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.4366>
 183. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
 184. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, Singh P, Gami AS, Chahal CAA, et al. Excessive Daytime Sleepiness Independently Predicts Increased Cardiovascular Risk After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007221. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007221>
 185. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):343-356. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.01.003>
 186. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-178. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
 187. Shamim-Uzzaman QA, Bae CJ, Ehsan Z, Setty AR, Devine M, Dhankikar S, et al. The use of telemedicine for the diagnosis and treatment of sleep disorders: an American Academy of Sleep Medicine update. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(5):1103-1107. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9194>
 188. Bruyneel M. Telemedicine in the diagnosis and treatment of sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180093. <https://doi.org/10.1183/16000617.0093-2018>
 189. Schutte-Rodin S. Telehealth, Telemedicine, and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2020;15(3):359-375. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.05.003>
 190. Pépin JL, Tamisier R, Hwang D, Mereddy S, Parthasarathy S. Does remote monitoring change OSA management and CPAP adherence?. *Respirology*. 2017;22(8):1508-1517. <https://doi.org/10.1111/resp.13183>
 191. Hoet F, Libert W, Sanida C, Van den Broecke S, Bruyneel AV, Bruyneel M. Telemonitoring in continuous positive airway pressure-treated patients improves delay to first intervention and early compliance: a randomized trial. *Sleep Med*. 2017;39:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.016>
 192. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep*. 2007;30(3):320-324. PMID: 17425228
 193. Bros JS, Poulet C, Arnol N, Deschoux C, Gandit M, Charavel M. Acceptance of Telemonitoring Among Patients with Obstructive

- Sleep Apnea Syndrome: How is the Perceived Interest by and for Patients?. *Telemed J E Health*. 2018;24(5):351-359. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0134>
194. Chen C, Wang J, Pang L, Wang Y, Ma G, Liao W. Telemonitor care helps CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320901625. <https://doi.org/10.1177/2040622320901625>
 195. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Telemedicine interventions for CPAP adherence in obstructive sleep apnea patients: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;60:101543. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101543>
 196. Drager LF, Malhotra A, Yan Y, Pépin JL, Armitstead JP, Woehrle H, et al. Adherence with positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea in developing vs. developed countries: a big data study. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(4):703-709. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.9008>
 197. Srijiithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD010990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010990.pub2>
 198. Huddell DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):e70-e87. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1326ST>
 199. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep*. 2004;27(3):480-484. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.3.480>
 200. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.4858>
 201. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD004435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004435.pub3>
 202. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879-887. <https://doi.org/10.1164/rccm.201212-2223OC>
 203. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(1):1-22. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0084-8>
 204. Brimiouille M, Chaidas K. Nasal function and CPAP use in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Sleep Breath*. 2021;10.1007/s11325-021-02478-x. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02478-x>
 205. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010;33(10):1408-1413. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.10.1408>
 206. Zaghi S, Holty JE, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(1):58-66. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2678>
 207. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308659>
 208. Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020;24(2):399-411. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01923-2>
 209. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, Fritscher CC, Berleze D, Chapman K, et al. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration*. 2007;74(6):647-652. <https://doi.org/10.1159/000107736>
 210. Zhang Y, Wang W, Yang C, Shen J, Shi M, Wang B. Improvement in Nocturnal Hypoxemia in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea after Bariatric Surgery: a Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(2):601-608. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3573-5>
 211. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
 212. Kong WT, Chopra S, Kopf M, Morales C, Khan S, Zuccala K, et al. Perioperative Risks of Untreated Obstructive Sleep Apnea in the Bariatric Surgery Patient: a Retrospective Study. *Obes Surg*. 2016;26(12):2886-2890. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2203-3>
 213. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Perioperative noninvasive ventilation in obese patients: a qualitative review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(3):681-691. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.013>
 214. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2005 Apr 13;293(14):1728]. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
 215. Furlan SF, Drager LF, Santos RN, Damiani LP, Bersch-Ferreira AC, Miranda TA, et al. Three-year effects of bariatric surgery on obstructive sleep apnea in patients with obesity grade 1 and 2: a sub-analysis of the GATEWAY trial. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(4):914-917. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00752-2>
 216. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962-966. <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-981OC>
 217. Hsu B, Emperumal CP, Grbach VX, Padilla M, Enciso R. Effects of respiratory muscle therapy on obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(5):785-801. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.8318>
 218. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34. <https://doi.org/10.2147/NSS.S124657>
 219. Chebbo A, Tfaili A, Jones SF. Hypoventilation syndromes. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1189-1202. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.09.002>
 220. Brown LK. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):249-270. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.03.002>
 221. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11(2):117-124. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0092-8>
 222. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):1326]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6-e24. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-1071ST>
 223. Athayde RAB, Oliveira Filho JRB, Lorenzi Filho G, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):510-518. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000332>
 224. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):292-298. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1280CI>
 225. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1046-1055. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1804CI>
 226. Baydur A, Layne E, Aral H, Krishnareddy N, Topacio R, Frederick G, et al. Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review. *Thorax*. 2000;55(1):4-11. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.4>
 227. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation?. *Eur Respir J*. 2003;22(3):525-528. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00076103>
 228. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(3):217-229. <https://doi.org/10.1002/ppul.10438>
 229. Windisch W, Hennings E, Storre JH, Matthys H, Sorichter S. Long-term survival of a patient with congenital central hypoventilation syndrome despite the lack of continuous ventilatory support. *Respiration*. 2004;71(2):195-198. <https://doi.org/10.1159/000076685>
 230. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Ilbawi MN, Hauptman

- SA, Lipton JW, et al. Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(9):1311-1319. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1996.tb04209.x>
231. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):237-241. <https://doi.org/10.1513/pats.200706-077MG>
232. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care.* 2010;55(10):1333-1346.
233. Muza RT. Central sleep apnoea-a clinical review. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):930-937. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.45>
234. Ishikawa O, Oks M. Central Sleep Apnea. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(3):469-481. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.009>
235. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595-607. <https://doi.org/10.1378/chest.06.2287>
236. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1363-1370. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1631SO>
237. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep.* 2016;39(7):1353-1359. <https://doi.org/10.5665/sleep.5962>
238. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1101-1106. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9903020>
239. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-257. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.08.003>
240. Küpper T, Schöffl V, Netzer N. Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker?. *Sleep Breath.* 2008;12(2):123-127. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0155-5>
241. Schütz SG, Lisabeth LD, Hsu CW, Kim S, Chervin RD, Brown DL. Central sleep apnea is uncommon after stroke. *Sleep Med.* 2021;77:304-306. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.025>
242. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2019;92(7):e648-e654. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006904>
243. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 2008;100(6):747-758. <https://doi.org/10.1093/bja/aen094>
244. Wang D, Teichtahl H, Drummer O, Goodman C, Cherry G, Cunningham D, et al. Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest.* 2005;128(3):1348-1356. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1348>
245. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600959. <https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016>
246. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-2033. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051001>
247. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein RS, Bradley TD. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):277-282. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542129>
248. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>
249. Potratz M, Sohns C, Dumitrescu D, Sommer P, Fox H. Phrenic Nerve Stimulation Improves Physical Performance and Hypoxemia in Heart Failure Patients with Central Sleep Apnea. *J Clin Med.* 2021;10(2):202. <https://doi.org/10.3390/jcm10020202>
250. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):69-94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>
251. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):242-252. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-135MG>
252. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-Disordered Breathing in Children [published correction appears in *Pediatr Rev.* 2019 May;40(5):261]. *Pediatr Rev.* 2019;40(1):3-13. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0142>
253. Schwengel DA, Dalesio NM, Stierer TL. Pediatric obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin.* 2014;32(1):237-261. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2013.10.012>
254. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130(3):576-584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
255. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-689. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>



Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise

Diane R Batista¹, Idevaldo Floriano², Antonio Silvinato³, Hélio A Bacha⁴, Alexandre N Barbosa⁵, Suzana E Tanni⁶, Wanderley M Bernardo⁶

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

Recebido: 28 janeiro 2022.

Aprovado: 7 abril 2022.

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

RESUMO

Objetivo: Responder a perguntas relacionadas ao uso de anticoagulantes no tratamento de pacientes com COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados de fase 3 comparando o uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 não hospitalizados e hospitalizados. Os bancos de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov foram investigados desde sua criação até 22 de janeiro de 2022. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da *Cochrane*, e a qualidade das evidências foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. **Resultados:** Inicialmente foram selecionados 401 estudos. Destes, 9 preencheram os critérios de inclusão e, portanto, foram analisados (num total de 6.004 pacientes analisados). Em pacientes com COVID-19 não hospitalizados, não se observou diferença significativa entre anticoagulação profilática pós-alta e nenhuma intervenção no que tange a tromboembolismo venoso ou sangramento em 30 dias. Em pacientes com COVID-19 hospitalizados, a anticoagulação plena resultou em ligeira redução de eventos trombóticos em 30 dias (diferença de risco: -0,03; IC95%: -0,06 a -0,00; p = 0,04; I² = 78%); a qualidade das evidências foi moderada. No entanto, não se observou diferença significativa entre anticoagulação plena e nenhuma intervenção quanto ao risco de sangramento maior; a qualidade das evidências foi muito baixa. Não se observou diferença significativa entre anticoagulação profilática com dose intermediária e dose-padrão (diferença de risco: -0,01; IC95%: -0,07 a 0,06; p = 0,81; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa. **Conclusões:** A anticoagulação terapêutica parece não ter efeito na mortalidade em pacientes com COVID-19, resultando em ligeira redução do tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados.

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

INTRODUÇÃO

Quase dois anos após o surgimento da COVID-19, esforços têm sido feitos para controlar a gravidade da progressão da doença e reduzir o risco de morte. Relatórios da Organização Mundial da Saúde confirmam que, em 12 de dezembro de 2021, já haviam sido relatados globalmente quase 269 milhões de casos confirmados e quase 5,3 milhões de mortes.⁽¹⁾

A fusão da membrana viral com a membrana celular do hospedeiro em células epiteliais alveolares pulmonares permite a replicação viral, com progressão inflamatória local e sistêmica. A liberação de citocinas sistêmicas características da tempestade de citocinas pode aumentar o dano pulmonar cíclico, incluindo o dano alveolar difuso, e causar SDRA.⁽²⁾ A SDRA está associada à lesão da barreira epitelial/endotelial que aumenta o influxo de células inflamatórias, como se demonstrou em autópsias de pacientes com dano endotelial grave e vírus intracelulares, ruptura de membranas celulares, infiltração de espaços aéreos, edema intersticial e edema pulmonar.

⁽²⁾ Concomitantemente, a ativação da coagulação e o consumo de fatores de coagulação aumentam o risco de coagulopatia e formação de microtrombos, contribuindo para uma alta incidência de eventos trombóticos.⁽³⁾ Portanto, em pacientes com COVID-19 grave, o risco de morte é alto e a sepse viral é potencialmente fatal em virtude da falência de múltiplos órgãos.

A COVID-19 está associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV); isso pode ocorrer em 20% dos pacientes e afeta principalmente aqueles com doença muito grave.⁽⁴⁾ Portanto, a maioria das diretrizes recomenda que se avalie o risco de TEV por meio de modelos de estratificação e profilaxia.⁽³⁾ No entanto, há dúvidas a respeito de como escolher a melhor dose de quimioprofilaxia, ou mesmo se a anticoagulação completa é capaz de reduzir o TEV ou o tromboembolismo arterial (TEA) em comparação com uma dose profilática.

Em uma revisão sistemática da *Cochrane* publicada antes da publicação de um ensaio clínico controlado randomizado (ECR),⁽⁵⁾ foram fornecidas informações descritivas a respeito

Endereço para correspondência:

Diane R Batista. Divisão de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3811-1171. E-mail: dianerezende@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

dos efeitos dos anticoagulantes na COVID-19. No entanto, outras revisões sistemáticas não consideraram nem os subgrupos de gravidade da COVID-19 nem as doses dos medicamentos administrados, e a maioria incluiu estudos observacionais retrospectivos.⁽⁶⁻⁸⁾ Portanto, nosso objetivo principal foi avaliar o efeito da anticoagulação na COVID-19 de gravidade variável, além de avaliar a mortalidade, TEV, TEA e sangramento maior associados à anticoagulação nesses pacientes.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽⁹⁾

Crterios de elegibilidade

O protocolo do estudo seguiu a metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). Com o uso de anticoagulantes como principal ponto de estudo, a estrutura PICO foi a seguinte: pacientes: pacientes adultos com COVID-19; intervenção: uso de anticoagulantes; comparação: comparação entre o tratamento-padrão e placebo; desfecho: taxa de mortalidade por qualquer causa em 30 dias, sangramento ou sangramento maior e TEA (TEA-infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral não hemorrágico, eventos adversos graves nos membros e morte cardiovascular) ou TEV em 30 dias.

Foram incluídos todos os ECR de fase 3 sobre o tema. Não foram impostas restrições quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto integral. O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Registro n. CRD42021289669).

Como se trata de uma revisão sistemática "viva", buscaremos novos ECR a cada seis meses e acrescentaremos novas informações a esta revisão sistemática.

Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram estratégias de busca que foram revistas e aprovadas pelo grupo de pesquisa; selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Foram empregadas as seguintes estratégias de busca: ("COVID-19" OR "COVID" OR "coronavirus" OR "SARS-CoV-2") AND ("anticoagulant" OR "anticoagulation" OR "agents anticoagulant") AND ("indirect thrombin inhibitors" OR "enoxaparin" OR "fondaparinux" OR "heparin" OR "warfarin") AND (therapy/narrow [filter] OR prognosis/narrow [filter] OR comparative study OR comparative studies); e (COVID-19 OR COVID OR CORONAVIRUS OR SARS-CoV-2) AND (anticoagulant).

Seleção de estudos

Dois pesquisadores selecionaram e extraíram, de forma independente, dados dos estudos incluídos.

Primeiro, os artigos foram selecionados por título e resumo. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para decidir se deveriam ser incluídos ou excluídos; as divergências foram resolvidas por consenso ou após discussão com um terceiro pesquisador.

Coleta de dados e desfechos investigados

Dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (uso de anticoagulantes e tratamento-padrão), números absolutos de desfechos e tempo de acompanhamento foram extraídos dos estudos de forma independente por dois pesquisadores, e os valores extraídos foram comparados.

Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés dos ECR e outros dados importantes foram avaliados por meio da ferramenta de risco de viés da *Cochrane* para ensaios randomizados (RoB 2)^(10,11) e expressos da seguinte maneira: muito grave, grave ou não grave. O risco de viés foi avaliado por dois revisores independentes, e as divergências foram resolvidas por meio de discussão com um terceiro revisor. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁽¹²⁾ da seguinte maneira: muito baixa, baixa ou alta; para meta-análises, o programa *GRADEpro Guideline Development Tool*⁽¹³⁾ descreve a qualidade das evidências como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

Síntese dos resultados e análise

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (uso de anticoagulantes ou tratamento-padrão), número de eventos e risco calculado (em %) para cada grupo (por meio da divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Quando a diferença de risco (DR) entre os grupos foi significativa, o IC95% foi expresso com base no número necessário para tratar (NNT) ou no número necessário para prejudicar. Analisamos ECR separados avaliando pacientes ambulatoriais e pacientes hospitalizados ou anticoagulação plena e doses profiláticas intermédias. Também analisamos os subgrupos de pacientes com COVID-19 moderada (pacientes que não foram internados na UTI) e COVID-19 grave (pacientes que foram internados na UTI).

Usamos meta-análise de efeitos fixos ou aleatórios para avaliar o efeito do uso de anticoagulantes vs. tratamento-padrão nos desfechos quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECR. Os efeitos foram relatados em forma de DR e IC95%; os IC95% que incluíram 0 indicaram que não houve diferença entre os braços anticoagulante e tratamento-padrão quanto ao efeito dos desfechos. As DR mostram o tamanho do efeito absoluto na meta-análise em comparação com o risco relativo ou a razão de chances, e essa técnica pode ser usada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A

heterogeneidade dos estudos quanto aos efeitos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ indica alta heterogeneidade). Para a meta-análise, usamos o programa *Review Manager*, versão 5.4 (RevMan 5; *Cochrane Collaboration*, Oxford, Reino Unido).

RESULTADOS

Foram identificados 401 estudos nos bancos de dados selecionados. Após a eliminação de duplicatas e a inclusão de estudos que preenchiam os critérios de elegibilidade, 11 estudos foram selecionados para a avaliação do texto integral. Destes, foram excluídos 2 (Figura 1). Portanto, 9 ECR foram incluídos na

presente revisão sistemática e meta-análise.⁽¹⁴⁻²²⁾ As características dos estudos, o risco de viés e a qualidade das evidências são apresentados nas Tabelas 1 e 2, bem como nas Tabelas S1-S3.

A população do estudo foi composta por 6.004 pacientes com COVID-19 leve a grave. Destes, 3.037 receberam anticoagulantes e 2.967 receberam o tratamento-padrão ou placebo. Quando a população do estudo foi estratificada por hospitalização por COVID-19, os pacientes pós-alta foram representados em 1 ECR com 160 pacientes no grupo placebo e 160 no grupo profilático.⁽²²⁾ Foram incluídos 8 ECR com pacientes hospitalizados com doença moderada

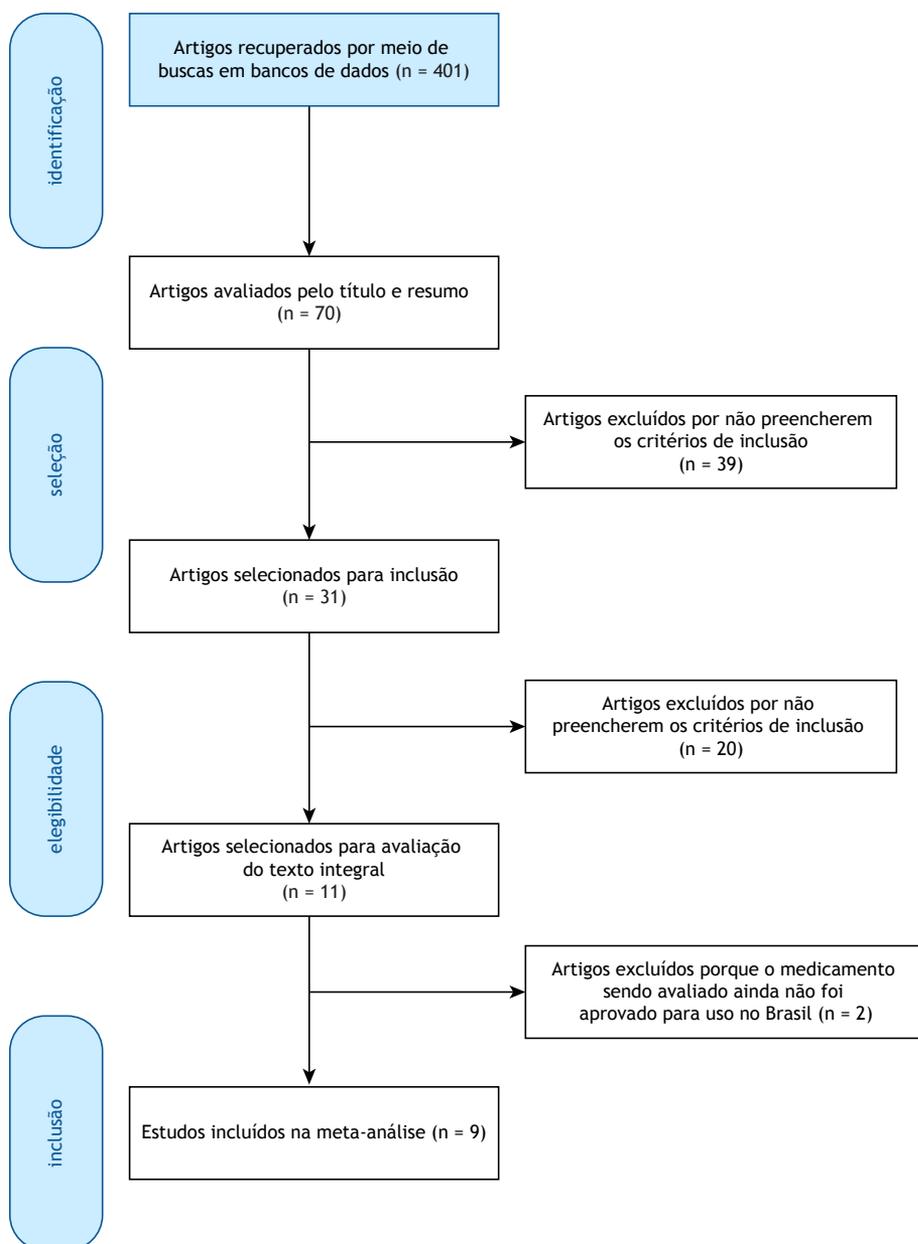


Figura 1. Fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* do processo de inclusão de estudos em nossa revisão sistemática e meta-análise.

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

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Duração
Perepu et al. ⁽²⁰⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados	N = 88 Dose intermediária de enoxaparina (1 mg/kg/dia se IMC < 30 kg/m ² ou 0.5 mg/kg 12/12 h se IMC > 30 kg/m ²)	N = 88 Enoxaparina profilática 40 mg/dia (se IMC < 30 kg/m ²) ou 30-40 mg 12/12 h (se IMC > 30 kg/m ²)	Mortalidade em 30 dias Tromboembolismo arterial/venoso Sangramento	30 dias
Investigadores do INSPIRATION et al. ⁽²¹⁾	ECR com cegamento da avaliação dos desfechos	Pacientes adultos com COVID-19 na UTI até 7 dias após a hospitalização	N = 280 Enoxaparina 1 mg/kg/dia (120 kg) Substituída por heparina não fracionada se a função renal < 30 ml/min	N = 286 Enoxaparina 40 mg/kg/dia	Tromboembolismo arterial/venoso Necessidade de ECMO N. de dias livres de ventilação mecânica Alta da UTI Sangramento	30 dias
Investigadores do REMAP-CAP et al. ⁽¹⁶⁾	ECR aberto	Pacientes adultos com COVID-19 na UTI e necessidade de suporte respiratório ou cardíaco	N = 534 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 564 Tromboprofilaxia com dose baixa ou tromboprofilaxia com dose intermediária aumentada	Tromboembolismo venoso/arterial N. de dias livres de suporte orgânico Sangramento Sobrevida até a alta hospitalar	21 dias
Investigadores do ATTACC et al. ⁽¹⁸⁾	ECR aberto	Pacientes adultos com COVID-19 na enfermaria e sem necessidade de suporte respiratório ou cardíaco	N = 1.190 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 1.054 Tromboprofilaxia com dose baixa ou tromboprofilaxia com dose intermediária aumentada	Tromboembolismo venoso/arterial N. de dias livres de suporte orgânico Sangramento Sobrevida até a alta hospitalar	21 dias
Sholzberg et al. ⁽¹⁷⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados, dímero D acima do limite superior de normalidade e SpO ₂ < 93% em ar ambiente	N = 228 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 237 Tromboprofilaxia com dose baixa de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	Mortalidade Ventilação mecânica ou óbito N. de dias livres de ventilação mecânica Admissão na UTI ou óbito Tromboembolismo venoso/arterial N. de dias livres de suporte orgânico Sangramento	28 dias

Continua...▶

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

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Duração
Lopes et al. ⁽¹⁴⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados dentro de 14 dias após o início dos sintomas, dímero D acima do limite superior de normalidade e SpO ₂ < 93% em ar ambiente	N = 310 Rivaroxabana 20 mg/dia para paciente estáveis ou enoxaparina 1 mg/kg 12/12 h para paciente instáveis	N = 304 Tromboprofilaxia com dose baixa de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	Mortalidade Tempo de internação hospitalar Duração do uso de oxigênio Tromboembolismo venoso/arterial Sangramento	30 days
Oliynyk et al. ⁽¹⁵⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados, dímero D > 3 mg/L e PaO ₂ < 60 mmHg em ar ambiente	N = 84 Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular	N = 42 Heparina de baixo peso molecular	Mortalidade Ventilação mecânica ou óbito	28 dias
Spyropoulos et al. ⁽¹⁹⁾	ECR aberto	Adultos com COVID-19 hospitalizados e dímero D > 4 vezes o limite superior de normalidade, com necessidade de oxigênio suplementar	N = 130 Anticoagulação com enoxaparina 1 mg/kg 12/12 h ou 0,5 mg/kg 12/12 h se CrCl = 15-39 mL/min/1,73 m ²	N = 127 Enoxaparina 30-40 mg/kg uma vez ou duas vezes ao dia ou 22.500 UI de heparina não fracionada	Tromboembolismo venoso/arterial Mortalidade Sangramento Intubação endotraqueal Reinternação hospitalar	30 dias
Ramacciotti et al. ⁽²²⁾	ECR aberto	Pacientes com COVID-19 que receberam alta com escore IMPROVE de risco de TEV ≥ 4 ou = 2-3 e dímero D > 1.000 ng/ml durante a hospitalização	N = 160 Rivaroxabana 10 mg/dia durante 35 dias	N = 160 Tratamento-padrão	Mortalidade relacionada a tromboembolismo venoso/arterial Sangramento	30 dias

ECR: ensaio clínico controlado randomizado; IMPROVE: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*; TEV: tromboembolismo venoso; e ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea).

a grave, estratificados por tipo de anticoagulação: anticoagulação plena vs. tratamento-padrão e dose profilática intermediária vs. tratamento-padrão.⁽¹⁴⁻²¹⁾

No que tange ao risco de viés dos ECR,⁽¹⁴⁻²²⁾ 4 apresentaram randomização e alocação cega com risco de viés.^(15,17,20,22) Além disso, apenas 1 ECR apresentou cegamento duplo,⁽²¹⁾ ao passo que os demais apresentaram cegamento simples, sem cegamento da avaliação dos desfechos em 8.^(14-20,22) Cinco ECR usaram desfechos combinados.^(16-19,22) Um estudo não relatou as características basais, impedindo assim que se demonstrasse a semelhança entre os grupos para

comparação.⁽²¹⁾ Um estudo não descreveu o cálculo do tamanho da amostra,⁽¹⁵⁾ e um não usou a análise por intenção de tratar⁽²¹⁾; todos estes foram considerados riscos de viés (Tabela 2). Portanto, o risco global de viés foi considerado moderado.

Pacientes com COVID-19 não hospitalizados

Um ECR⁽²²⁾ foi incluído na análise de pacientes com COVID-19 não hospitalizados. No estudo em questão, os pacientes com COVID-19 foram, no dia da alta hospitalar, aleatoriamente selecionados para receber rivaroxabana 10 mg (tromboprofilaxia estendida) ou

Tabela 2. Risco de viés dos ensaios clínicos controlados randomizados incluídos na meta-análise.^a

Estudo	Randomização	Alocação	Cegamento duplo	Observador	Perdas	Características/prognósticos	Desfecho	IDT	Cálculo do tamanho da amostra	Ensaio interrompido antes do previsto
Perepu et al. ⁽²⁰⁾	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Investigadores do INSPIRATION et al. ⁽²¹⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Investigadores do REMAP-CAP et al. ⁽¹⁶⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Investigadores do ATTACC et al. ⁽¹⁸⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Sholzberg et al. ⁽¹⁷⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lopes et al. ⁽¹⁴⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Oliynyk et al. ⁽¹⁵⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Spyropoulos et al. ⁽¹⁹⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ramacciotti et al. ⁽²²⁾	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

IDT: intenção de tratar. ^aVermelho = risco de viés; amarelo = não está claro; verde = sem risco de viés.

nenhuma intervenção farmacológica após 35 dias. Esses pacientes apresentavam alto risco de TEV. Para definir essa população, os autores usaram um escore IMPROVE (do inglês *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) de risco de TEV > 4 ou = 2/3 com dímero D elevado (> 500 ng/mL ou o dobro do valor basal). O desfecho primário foi uma combinação dos seguintes: TEV sintomático; morte por TEV; TEV assintomático detectado por ultrassonografia dúplex venosa de membros inferiores e angiotomografia pulmonar; TEA sintomático e morte cardiovascular no 35º dia. Os resultados do estudo não mostraram diferença significativa entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo que recebeu o tratamento-padrão quanto ao TEV (DR: -0,02; IC95%: -0,04 a 0,01). Também não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo que recebeu o tratamento-padrão quanto ao tromboembolismo pulmonar sintomático (DR: -0,01; IC95%: -0,03 a 0,01). Finalmente, não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu a intervenção e o grupo que recebeu o tratamento-padrão quanto à embolia pulmonar fatal (DR: -0,02; IC95%: -0,04 a 0,01); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S1).⁽²²⁾

Pacientes com COVID-19 hospitalizados

Seis ECR⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ foram incluídos na análise de pacientes com COVID-19 hospitalizados, com 2.491 pacientes no grupo que recebeu a dose terapêutica (anticoagulação plena) e 2.422 pacientes no grupo que recebeu o tratamento-padrão. Como se pode observar na Figura 2A, não houve redução significativa da taxa de mortalidade em 30 dias em pacientes com doença moderada a grave (DR: -0,01; IC95%: -0,04 a 0,02; p = 0,50; I² = 59%); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2). Quando os pacientes com COVID-19 moderada^(14,15,17,18) ou grave⁽¹⁶⁾ foram analisados separadamente, não se observou diferença significativa entre anticoagulação plena e tratamento-padrão naqueles com COVID-19 moderada (DR: -0,02; IC95%: -0,06 a 0,03; p = 0,41; I² = 75%; Figura 2B); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2). Apenas um estudo avaliou pacientes com COVID-19 grave; o estudo não mostrou diferença significativa entre os dois grupos quanto à taxa de mortalidade (DR: 0,01; IC95%: -0,04 a 0,07; p = 0,66), com evidências de qualidade muito baixa (Tabela S2).

Eventos trombóticos (eventos de TEV, TEA ou ambos) foram avaliados em 5 estudos,^(14,16-19) com um total de 2.449 pacientes no grupo que recebeu a dose terapêutica e 2.338 pacientes no grupo que recebeu o tratamento-padrão. Como se pode observar na Figura 2C, houve redução significativa (de 3%) dos eventos trombóticos em 30 dias no grupo que recebeu a dose terapêutica em comparação com o grupo que recebeu o tratamento-padrão (DR: -0,03; IC95%: -0,06 a -0,00; p = 0,04; I² = 78%), com NNT = 33. A qualidade das evidências foi moderada (Tabela S2). Esse resultado foi

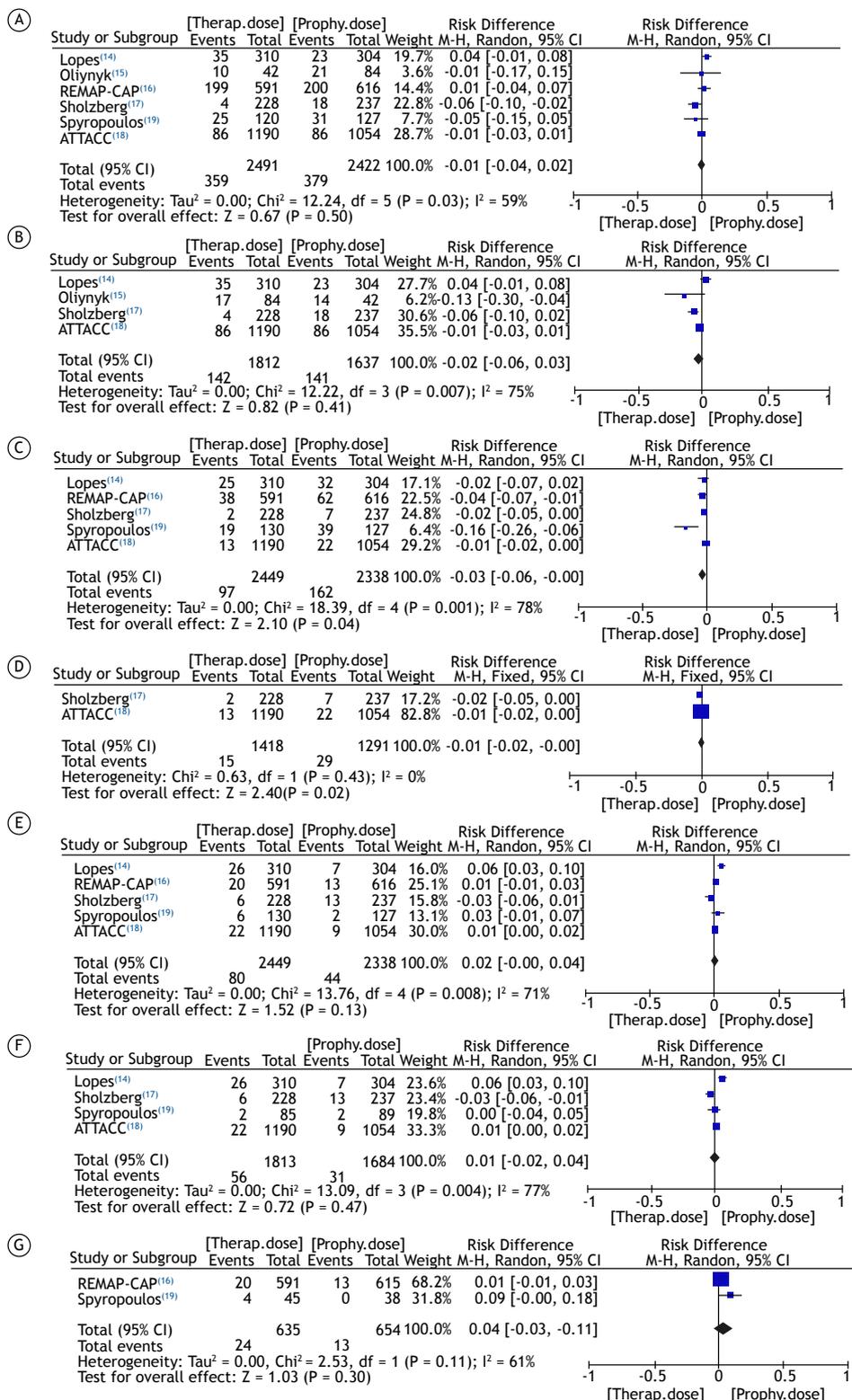


Figura 2. Gráfico de floresta de comparação: 1 Anticoagulação terapêutica vs. tratamento-padrão - ensaios clínicos controlados randomizados, desfecho: A: mortalidade em 30 dias em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, B: mortalidade em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada, C: tromboembolismo venoso em 30 dias em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, D: tromboembolismo venoso em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada, E: sangramento maior em 30 dias em todos os pacientes com COVID-19 hospitalizados, F: sangramento maior em 30 dias em pacientes com COVID-19 moderada, G: sangramento maior em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e *df*: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

persistentemente significativo quando a gravidade da COVID-19 foi avaliada. Em pacientes com COVID-19 moderada,^(17,18) 2 estudos demonstraram redução de 1% da DR (IC95%: -0,02 a -0,00; Figura 2D), com NNT = 100 e evidências de qualidade baixa (Tabela S2). Em pacientes com COVID-19 grave,⁽¹⁶⁾ 1 estudo demonstrou redução significativa (de 4%) do TEV após 30 dias (IC95%: -0,04 a -0,01; p = 0,02); o NNT foi = 25, e a qualidade das evidências foi baixa (Tabela S2).

Sangramento maior em 30 dias foi descrito em 5 estudos, com amostra total de 4.787 pacientes.^(14,16-19) Como se pode observar na Figura 2E, não houve diferença significativa entre coagulação plena e tratamento-padrão quanto ao sangramento maior (DR: 0,02; IC95%: -0,00 a 0,04; p = 0,13; I² = 71%); a qualidade das evidências foi muito baixa. Quando foram analisados os pacientes com COVID-19 moderada,^(15,18-20) não se observou diferença significativa entre os dois grupos (DR: 0,01; IC95%: -0,02 a 0,04; p = 0,40; I² = 72%); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2). Em pacientes com COVID-19 grave, 2 ECR mostraram que não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao sangramento maior (DR: 0,04; IC95%: -0,03 a 0,11; p = 0,11; I² = 61%;

Figura 2G)^(16,19); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S2).

Dose profilática intermediária vs. dose profilática (tratamento-padrão)

Um total de 771 pacientes oriundos de 2 ECR^(21,22) foram analisados quanto ao uso de dose profilática intermediária vs. tratamento-padrão. Ambos os estudos avaliaram intervenções em pacientes com COVID-19 grave. Como mostra a Figura 3A, não se observou diferença significativa entre os dois grupos quanto à taxa de mortalidade em 30 dias (DR: -0,01; IC95%: -0,07 a 0,06; p = 0,81; I² = 0%); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S3).

Como se pode observar na Figura 3B, não houve diferença significativa entre os dois grupos no que tange a eventos de TEV (DR: -0,00; IC95%: -0,03 a 0,03; p = 0,99; I² = 0%); a qualidade das evidências foi baixa (Tabela S3). Como se pode observar na Figura 3C, o risco de eventos de TEA foi semelhante nos dois grupos (DR: 0,01; IC95%: -0,04 a 0,05; p = 0,77; I² = 62%); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S3). Como se pode observar na Figura 3D, não houve diferença significativa entre os dois grupos no que tange ao sangramento maior (DR: 0,01; IC95%:

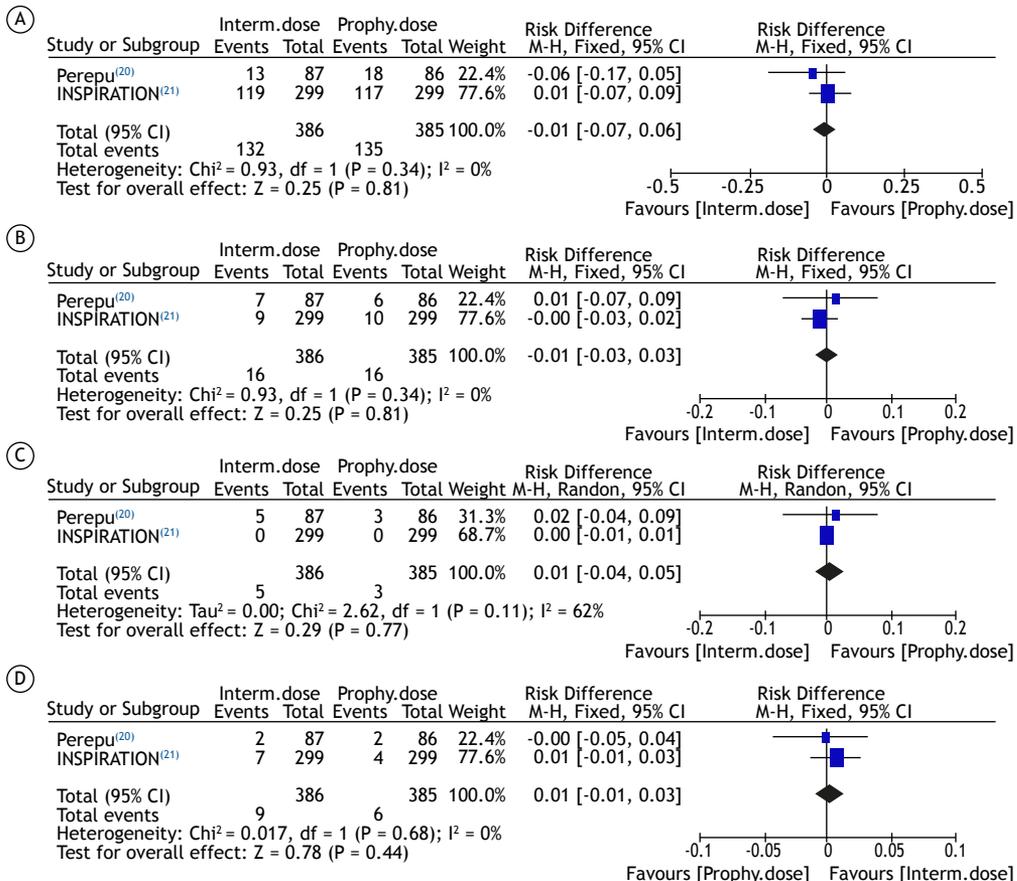


Figura 3. Gráfico de floresta de comparação: 1 Anticoagulação profilática intermediária vs. tratamento-padrão/placebo - ensaios clínicos controlados randomizados, desfecho: A: mortalidade em 30 dias, B: tromboembolismo venoso em 30 dias, C: sangramento maior em 30 dias. M-H: (método de) Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

-0,01 a 0,03; $p = 0,44$; $I^2 = 0\%$); a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela S3).

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise mostrou que a anticoagulação terapêutica não teve nenhum efeito de redução da mortalidade ou de aumento de eventos hemorrágicos maiores em pacientes com COVID-19 moderada a grave. Observamos uma ligeira redução de eventos de TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em 30 dias quando a anticoagulação terapêutica foi usada. O uso de uma dose profilática intermediária ou de intervenção profilática pós-alta não apresentou relação nem com redução de mortalidade, TEV e TEA nem com aumento de sangramento.

No tocante ao desfecho de mortalidade em pacientes com COVID-19 hospitalizados, nossos resultados são semelhantes aos de outras revisões sistemáticas.^(5,8) A anticoagulação terapêutica nesses pacientes pode não estar diretamente relacionada com a mortalidade, mas pode estar relacionada com a redução do TEV. O TEV pode ser fatal em pacientes hospitalizados e, se não for reconhecido, pode aumentar o risco de mortalidade. Observamos um efeito consistente da anticoagulação terapêutica na redução do TEV, mesmo quando os pacientes moderados (na enfermaria) ou graves (na UTI) foram analisados como um subgrupo. Além disso, a anticoagulação terapêutica nessa população não aumentou o sangramento maior durante o tratamento como desfecho primário de segurança. Esse achado é consistente com os de revisões sistemáticas anteriores que mostraram redução de eventos de TEV em pacientes hospitalizados.⁽²³⁻²⁵⁾ No entanto, os autores das revisões supracitadas agruparam todos os ECR com diferentes doses de anticoagulação como sendo o grupo de intervenção. Em nossos resultados, pudemos enfatizar a redução do TEV quando a anticoagulação terapêutica foi usada como intervenção. Por outro lado, a redução do TEV foi pequena, sendo necessário um NNT elevado para uma redução = 1 do TEV. Além disso, a qualidade das evidências foi baixa, aumentando o grau de incerteza. São necessários mais ECR para aumentar o grau de certeza dos resultados.

O efeito da anticoagulação intermediária não se relacionou com a redução do TEV em comparação com o tratamento-padrão. Esse achado está de acordo com a literatura.⁽²⁴⁻²⁶⁾ A maioria das diretrizes clínicas de COVID-19 recomenda o uso de anticoagulação profilática durante a hospitalização. No entanto, apenas 2 ECR analisaram a eficácia dessa intervenção. Essa importante recomendação clínica deve ser avaliada na realidade de prática clínica para os pacientes que apresentem características semelhantes aos daqueles que foram incluídos nos ECR. Precisamos considerar se a intervenção terapêutica é recomendada para todos os pacientes com COVID-19, mesmo quando não apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos. Alguns protocolos de ECR consideraram a necessidade de um nível elevado de inflamação sistêmica

nos critérios de inclusão. É importante mencionar o NNT necessário para uma redução = 1 da ocorrência de eventos de TEV. Identificamos um mínimo de 100 pacientes que receberam anticoagulação terapêutica para reduzir o TEV. Ensaios em andamento podem determinar se a anticoagulação com dose terapêutica aumenta a eficácia em desfechos específicos. Portanto, precisamos avaliar o melhor equilíbrio para trocar anticoagulação profilática por anticoagulação terapêutica e tentar estabelecer o diagnóstico de TEV.

Em pacientes com COVID-19 não hospitalizados, não observamos redução da mortalidade, TEV ou TEA com o uso de dose profilática após a alta hospitalar. No entanto, é preciso considerar as condições clínicas dos pacientes no momento da alta. A maioria dos pacientes críticos precisa de reabilitação para se recuperar de longos períodos de imobilidade, e precisamos considerar o risco de eventos de TEV após a alta hospitalar. Infelizmente, apenas um dos ECR incluídos no presente estudo abordou essa questão, e não temos uma resposta robusta a essa pergunta. Além disso, pacientes ambulatoriais sintomáticos com COVID-19 precisam ser avaliados em ECR para que se possam avaliar os benefícios do uso de anticoagulantes. Para responder a essa pergunta, ECR estão em andamento em todo o mundo nesse momento.

A presente revisão sistemática e meta-análise tem pontos fortes e limitações. Como apenas ECR de fase 3 foram incluídos no presente estudo, pudemos demonstrar a real influência que a intervenção utilizada teve nos desfechos selecionados. O grau de certeza dos resultados aqui apresentados depende de novos ECR e futuras análises de populações maiores. Outras limitações incluem as características da população do estudo, os desfechos avaliados em diferentes momentos e as diferenças entre os estudos quanto às intervenções, que sugerem que os estudos são heterogêneos. Além disso, um dos estudos incluídos na presente revisão sistemática e meta-análise incluiu pacientes ambulatoriais e teve uma amostra pequena, o que limita o grau de certeza de nossos resultados. Portanto, não podemos afirmar se os resultados aqui apresentados sofrerão alterações no futuro.

Em suma, a anticoagulação terapêutica aparentemente não reduz a mortalidade em pacientes com COVID-19. Em pacientes hospitalizados, a anticoagulação terapêutica parece resultar em ligeira redução do TEV sem aumento do risco de sangramento maior.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Dec 21]. Situation reports. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1642-1653. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718532>
- Lu YF, Pan LY, Zhang WW, Cheng F, Hu SS, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;100:34-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.023>
- Flumignan RL, Tinôco JDS, Pascoal PI, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD013739. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739>
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182-1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>
- McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467-2486. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030>
- Abdel-Maboud M, Menshawy A, Elgebaly A, Bahbah EI, El Ashal G, Negida A. Should we consider heparin prophylaxis in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):830-832. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02253-x>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/rsrm.1411>
- GRADE [homepage on the Internet]. The GRADE Working Group; c2004-2021 [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://gradeworkinggroup.org/>
- GRADEpro GDT [homepage on the Internet]. Hamilton, Canada: McMaster University and Evidence Prime; c2021. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Available from: <https://www.gradepr.org/>
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
- Oliynyk O, Barg W, Slifarczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1032. <https://doi.org/10.3390/life11101032>
- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):239]. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2225-2234. <https://doi.org/10.1111/jth.15450>
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-1630. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
- Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
- Wijaya I, Andhika R, Huang I. The Use of Therapeutic-Dose Anticoagulation and Its Effect on Mortality in Patients With COVID-19: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620960797. <https://doi.org/10.1177/1076029620960797>
- Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikdeli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2021 Sep 14]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;pvab070. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab070>
- Jorda A, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. Anticoagulant Treatment Regimens in Patients With Covid-19: A Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(3):614-623. <https://doi.org/10.1002/cpt.2504>
- Zhang S, Li Y, Liu G, Su B. Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021;19(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00343-1>



Doenças pulmonares que causam alterações na densidade do parênquima pulmonar: isso é um problema no rastreamento de câncer de pulmão?

Diana Penha¹, Erique Pinto¹, Edson Marchiori², Luís Taborda-Barata¹, Klaus Irion³

AO EDITOR,

Esta carta aborda pesquisas recentes sobre como a atenuação do parênquima pulmonar influencia a volumetria de nódulos pulmonares. Esse tópico é relevante para as partes interessadas da assistência à saúde e pacientes submetidos a programas de rastreamento de câncer de pulmão (RCP).

Já foi comprovado que a TC de tórax de baixa dose no RCP reduz os óbitos por câncer de pulmão em 20% em comparação com a radiografia de tórax.⁽¹⁾

O limiar de unidades Hounsfield (UH) entre pulmão aerado normal e enfisema varia entre os autores, mas tem sido comumente aceito o limiar de -950 UH.⁽²⁾

Os sistemas de saúde em todo o mundo estão implementando programas de RCP utilizando TC de baixa dose e novas ferramentas de software para detecção e segmentação de nódulos pulmonares, incluindo ferramentas de software para volumetria automática e semiautomática de nódulos pulmonares. Sociedades internacionais recomendam o uso dessas ferramentas de volumetria na avaliação de nódulos pulmonares incidentais e seu seguimento se forem maiores que 100 mm³ (*Fleischner Society*) ou 80 mm³ (*British Thoracic Society*).^(3,4)

Do ponto de vista técnico, essas ferramentas funcionam realizando a extração virtual do nódulo do parênquima pulmonar adjacente e outras estruturas como paredes e vasos brônquicos. O chamado algoritmo de segmentação "region-growing" pode realizar essa extração de forma semiautomática (ou seja, o operador localiza o nódulo manualmente) ou automática (ou seja, o sistema de computador identifica e segmenta automaticamente os nódulos pulmonares) como na detecção auxiliada por computador.

A partir do voxel inicial selecionado, o algoritmo tenta identificar todos os voxels contíguos a esse ponto que possuem um valor de densidade semelhante ao do ponto selecionado. O processo continua até que a margem do nódulo seja determinada pela mudança abrupta nos valores de densidade em virtude da presença de ar no pulmão adjacente ao nódulo. Existe um alto contraste entre os espaços aéreos parenquimatosos pulmonares ventilados próximos a -950 UH de atenuação e um nódulo pulmonar sólido (acima de -500 UH).⁽⁵⁾ Muitas pesquisas têm sido dedicadas à identificação dos fatores

técnicos que influenciam as ferramentas de volumetria. Esses fatores podem estar relacionados ao tomógrafo, parâmetros de aquisição (por exemplo, espessura de corte, sobreposição de seções, filtro [kernel], algoritmo de reconstrução) e software utilizados. Outros fatores estão relacionados ao paciente ou ao próprio nódulo (por exemplo, aquisição em inspiração ou expiração, tamanho, localização, forma ou densidade).⁽⁵⁾

Pouco tem sido pesquisado sobre a influência da densidade do parênquima pulmonar ou da atenuação do parênquima pulmonar nessas ferramentas de inteligência artificial, embora doenças pulmonares que causam alterações na densidade do parênquima pulmonar sejam comuns em estudos de TC de tórax. As condições que causam alterações na densidade pulmonar podem ser reunidas em dois grupos: doenças que causam aumento da atenuação do parênquima (por exemplo, infecção, neoplasias ou doença pulmonar intersticial); e doenças que causam diminuição da atenuação do parênquima (por exemplo, enfisema, cistos, bronquiectasias ou faveolamento).

Seria intuitivo considerar que doenças que causam diminuição da atenuação pulmonar, como cistos e enfisema, melhorariam o delineamento das margens do nódulo quando a diminuição da atenuação é adjacente ao nódulo e potencialmente melhorariam a precisão da ferramenta de volumetria e reduziriam sua variabilidade (Figura 1A). No entanto, vários estudos investigaram doenças que causam diminuição da atenuação pulmonar, como cistos e enfisema, como fatores que influenciam a volumetria de nódulos pulmonares, e, até o momento, nenhum efeito consistente foi demonstrado.^(5,6)

Uma pesquisa recente baseada em um grande programa de RCP mostrou que o aumento da atenuação pulmonar adjacente a um nódulo está inversamente relacionado à probabilidade de boa segmentação desse mesmo nódulo por ferramentas de volumetria (Figuras 1B e 1C).⁽⁷⁾ Portanto, deve-se ter cautela no uso de ferramentas específicas de volumetria de nódulos pulmonares em pacientes com doenças acompanhadas de aumento da densidade pulmonar, quando os nódulos estão localizados nas áreas afetadas.

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) apresentam aumento da densidade do parênquima e são comuns em pacientes de RCP. Estudos sobre programas de RCP relatam DPI em aproximadamente 5% a 25% dos pacientes. Os

1. Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

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

3. Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.

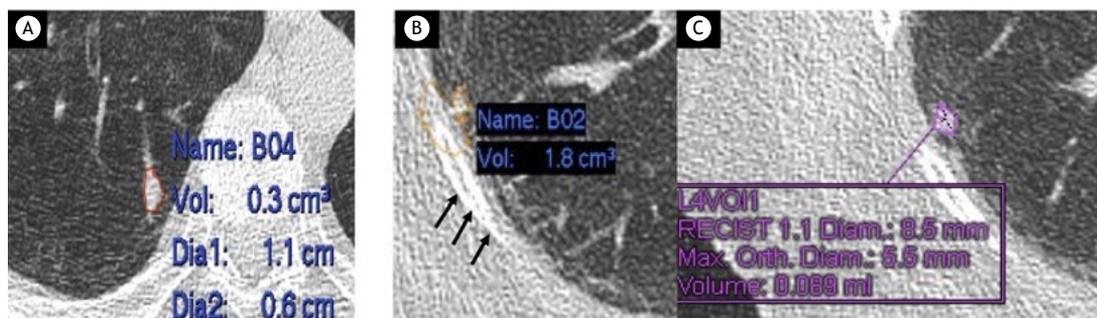


Figura 1. Em A, aplicação de uma ferramenta de volumetria de nódulos na avaliação de um nódulo pulmonar circundado por enfisema pulmonar (círculo "ovalado" vermelho). A segmentação e o cálculo do volume estão tecnicamente corretos. Em B, a aplicação da mesma ferramenta de volumetria na avaliação de um nódulo pulmonar circundado por reticulação subpleural e fibrose (setas) em paciente com doença pulmonar intersticial relacionada ao tabagismo em acompanhamento em um programa de rastreamento de câncer de pulmão mostrou um significativo erro de segmentação do nódulo. A segmentação incorreta incluiu a fibrose subpleural e também a parede torácica. Esse erro foi influenciado pelo aumento da densidade do parênquima pulmonar ao redor do nódulo (reticulação e fibrose), superestimando o volume do nódulo como sendo de 1,8 cm³, enquanto, em C, a aplicação de uma ferramenta de software diferente na avaliação do mesmo nódulo estimou corretamente seu volume como sendo de 0,089 cm³. Isso corresponde a um erro de 20 vezes no cálculo do volume.

tipos mais comuns de DPI encontrados em pacientes de RCP são as DPI relacionadas ao tabagismo, incluindo fibrose intersticial relacionada ao tabagismo, fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial descamativa e DPI associada à bronquiolite respiratória.⁽⁸⁾

Com esta breve carta, nosso objetivo é aumentar a conscientização de radiologistas e pneumologistas sobre esse fator limitante recentemente identificado das ferramentas de volumetria. À medida que avançamos em direção à detecção precoce do câncer de pulmão e à implementação mundial de programas de RCP, acreditamos que reconhecer as potenciais armadilhas das ferramentas de volumetria é essencial para a

obtenção dos benefícios da assistência à saúde baseada em evidências.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DP e EP: concepção e redação do manuscrito. EM: revisão e edição do manuscrito. LTB e KI: revisão do manuscrito. Todos os autores: aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado.

REFERÊNCIAS

1. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
2. Lynch DA, Al-Qaisi MA. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging.* 2013;28(5):284-290. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e318298733c>
3. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
4. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules [published correction appears in *Thorax.* 2015 Dec;70(12):1188]. *Thorax.* 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168>
5. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, Baldwin D. Use of Volumetry for Lung Nodule Management: Theory and Practice. *Radiology.* 2017;284(3):630-644. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151022>
6. Moser JB, Mak SM, McNulty WH, Padley S, Nair A, Shah PL, et al. The influence of inspiratory effort and emphysema on pulmonary nodule volumetry reproducibility. *Clin Radiol.* 2017;72(11):925-929. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.06.117>
7. Penha D, Pinto E, Hochhegger B, Monaghan C, Marchiori E, Taborda-Barata L, et al. The impact of lung parenchyma attenuation on nodule volumetry in lung cancer screening. *Insights Imaging.* 2021;12(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01027-0>
8. Chung JH, Richards JC, Koelsch TL, MacMahon H, Lynch DA. Screening for Lung Cancer: Incidental Pulmonary Parenchymal Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(3):503-513. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19003>



Diga-me onde você foi, eu posso dizer quem você infectou

Sónia Silva Guerra¹, Eduarda Seixas², Ana Isabel Ribeiro^{3,4,5}, Raquel Duarte^{3,6,7,8}

AO EDITOR,

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* depende das características do caso índice, do tipo de exposição e de fatores ambientais.⁽¹⁾ Uma vez que um novo caso é identificado, a investigação de contatos é um componente fundamental do controle da tuberculose. A triagem de contatos pode se tornar insuficiente se não valorizarmos as informações de contato pessoa a pessoa em espaços de atividade (locais para onde as pessoas vão/viajam para suas atividades diárias).⁽²⁾ A análise espacial usando Sistemas de Informação Geográficas (SIG) tem promovido a vigilância direcionada da tuberculose; porém, geralmente não são coletados dados detalhados sobre mobilidade individual, fato que explica a falta de estudos em microescala.^(3,4)

Apesar do declínio generalizado das taxas de notificação de tuberculose na Europa, a incidência da doença em Portugal permanece elevada (16,7/100.000 habitantes), sendo as zonas costeiras do norte as regiões mais preocupantes.^(5,6) Os Centros de Diagnóstico Pneumológico de tuberculose são responsáveis pela gestão da tuberculose ativa e pela triagem de grupos de risco no país. A reorganização da resposta assistencial e a otimização do rastreamento são prioridades na estratégia para erradicar a tuberculose.⁽⁶⁾

Este estudo piloto teve como objetivos 1) caracterizar a distribuição espacial dos espaços de atividade de pacientes com tuberculose de um Centro de Diagnóstico Pneumológico de tuberculose numa zona urbana do norte de Portugal e 2) determinar se os espaços de atividade identificados durante a investigação de contatos estavam mais aglomerados do que o esperado e identificar onde se localizavam essas aglomerações.

Foram incluídos todos os pacientes com 18 anos ou mais diagnosticados com tuberculose pulmonar entre março de 2019 e março de 2021, que fossem contactáveis e capazes de fornecer informações. O período contagioso incluiu os três meses antes do desenvolvimento de sintomas para aqueles com baciloscopia positiva ou radiografia de tórax com cavitação pulmonar; ou as quatro semanas anteriores à coleta da amostra em casos de diagnóstico por cultura positiva (baciloscopia negativa, sem cavitação). Os espaços de atividade de alto risco foram aqueles onde, durante o período contagioso, os contatos tiveram ≥ 8 horas cumulativas de exposição a pacientes

com baciloscopia positiva ou ≥ 40 horas cumulativas em casos de baciloscopia negativa.⁽²⁾

Os pacientes responderam a uma consulta telefônica realizada por seus médicos, após consentirem em participar do estudo. Pedimos a eles que descrevessem sua semana típica durante o período contagioso e listassem os espaços de atividade de alto risco para os quais foram/viajaram para suas atividades diárias.

Os endereços dos espaços de atividade foram geocodificados utilizando o software QGIS (Quantum GIS Development Team, 2013), o plugin MMQGIS Python e a API do Google Maps. Para representar a distribuição espacial dos espaços de atividade, utilizamos a função de estimativa de densidade do kernel (KDE), e o método de Nearest Neighbor Hierarchical Clustering (NNHC) foi aplicado usando o software CrimeStat 3.3 para identificar as áreas dos clusters.⁽⁷⁾

Dentre os 76 pacientes monitorados devido à tuberculose pulmonar, 19 foram excluídos (12 não contactáveis, 6 falecidos e 1 menor de idade). A maioria dos pacientes excluídos era do sexo masculino (73,7%), com média de idade de 51 anos (DP=26,7), e dois terços estavam inativos/desempregados.

Desta forma, 57 pacientes foram incluídos no estudo, sendo a maioria do sexo masculino (68,4%), com média de idade de 45,1 anos (DP=16,4). Trinta e sete pacientes eram trabalhadores ativos e trinta foram diagnosticados antes da pandemia de COVID-19 e da implementação das medidas de confinamento.

Os espaços de atividade (n=141) incluíram majoritariamente residências (n=57) e espaços públicos, como cafeterias e padarias (n=41), empresas/locais de trabalho (n=15), escolas (n=12), supermercados (n=3), igrejas (n=2) e academias (n=2). O número mediano de espaços públicos visitados relatado foi de 1 (IIQ 1). Mais precisamente, 57,9% relataram ter visitado 0 a 1 espaços públicos, enquanto 42,1% relataram ≥ 2 . O número de espaços públicos visitados foi independente de sexo (p=0,313), idade (p=0,162) e período (antes ou após as medidas de confinamento) (p=0,462).

Os espaços públicos identificados localizavam-se a uma distância mediana de 1.483 metros (IIQ 4.876) da área residencial. A Figura 1A mostra a distribuição espacial das localizações dos pontos dos espaços de atividade e o

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

2. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Baixo-Vouga, Aveiro, Portugal.

3. EPIUnit - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4. Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional, Porto, Portugal.

5. Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

6. ICBAS-UP - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

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

8. Unidade de Investigação Clínica, Administração Regional de Saúde do Norte, Porto, Portugal.

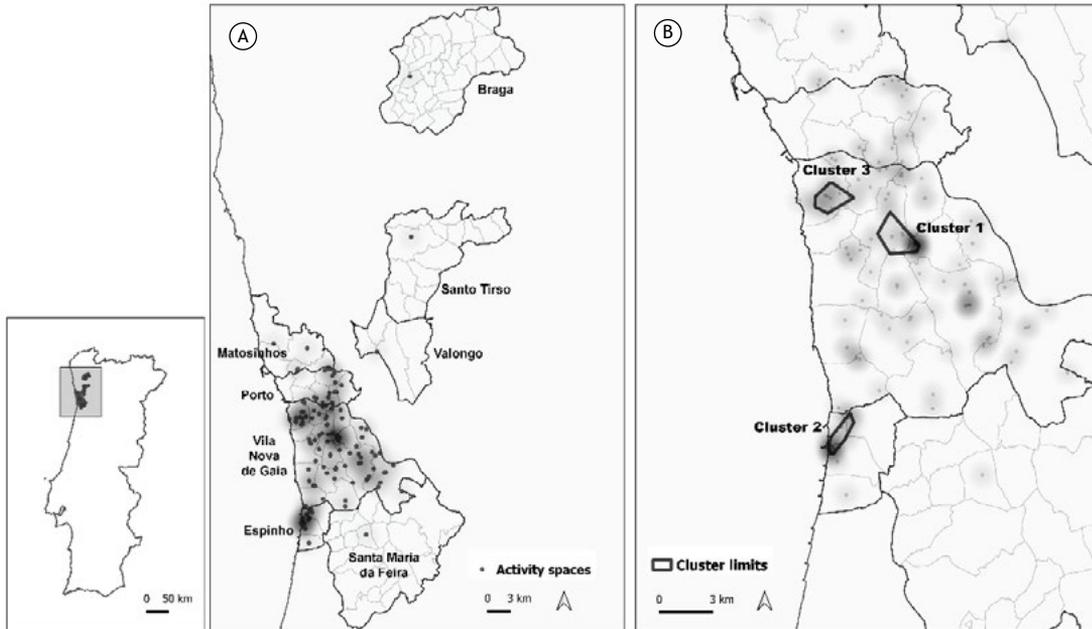


Figura 1. Distribuição espacial dos espaços de atividade. A) Superfície de densidade e localização dos espaços de atividade dos pacientes com tuberculose. B) Clusters de espaços de atividade obtidos usando o método de Nearest Neighbor Hierarchical Clustering.

mapa de densidade resultante. As zonas mais escuras representam locais com maior concentração de espaços de atividade, majoritariamente localizados na porção noroeste do município de Espinho e nas freguesias de Canidelo e Vilar de Andorinho, no município de Vila Nova de Gaia (VNG).

A Figura 1B, por sua vez, representa os três aglomerados espaciais com maiores concentrações de espaços visitados, correspondendo a freguesias com maior densidade populacional, menor rendimento, más condições de vida e maiores taxas de desemprego juvenil.^(8,9)

O cluster 1 situava-se no cruzamento de Vilar de Andorinho, Mafamude e Vilar do Paraíso (município de VNG), com uma área de 3,0 quilômetros quadrados (km²), e abrangia 18 espaços de atividade, compostos em sua maioria por locais residenciais concentrados (grandes complexos de habitação social), cafeterias, padarias e supermercados.

Já o cluster 2 localizava-se majoritariamente na freguesia de Espinho (município de Espinho), com uma área de 2,1-km², e incluía 13 espaços de atividade, na maioria locais residenciais (diferentes complexos de habitação social), cafeterias, padarias, restaurantes e escolas.

Por fim, o cluster 3 localizava-se majoritariamente em Canidelo (município de VNG), com uma área de 1,3-km², e incluía 17 espaços de atividade, principalmente locais residenciais, igrejas, empresas, supermercados, cafeterias, padarias, academias e escolas.

Há evidências crescentes de que o uso da análise espacial na vigilância da tuberculose contribui para um

melhor entendimento da dinâmica de transmissão.⁽¹⁾

Aqui utilizamos uma abordagem diferente, solicitando aos pacientes que descrevessem suas atividades diárias durante o período contagioso, além da identificação de contatos próximos. Esse método permitiu a identificação de diversos espaços de atividade que permaneceriam desconhecidos em um método clássico de triagem, que geralmente se concentra em contatos próximos e não em atividades rotineiras.

O georreferenciamento dos espaços de atividade permitiu identificar três regiões com risco potencialmente maior de transmissão. Esses clusters eram compostos principalmente por complexos de habitação social e locais de alimentação, revelando a importância da sociabilidade como fator de contágio. Além disso, correlacionar a análise espacial com dados sociodemográficos, como a agregação de imigrantes, a privação socioeconômica, condições de moradia ou acessibilidade precária à saúde, pode ajudar a detectar e melhorar o diagnóstico da tuberculose mais precocemente e possivelmente romper os vínculos de transmissão, especialmente nesses grupos vulneráveis.⁽¹⁰⁾

Este estudo piloto apresentou várias limitações. Em primeiro lugar, tratou-se de um estudo retrospectivo sujeito a viés de memória, com tamanho amostral limitado. Entretanto, os pacientes incluídos eram mais ativos/móveis do que o grupo excluído, o que significa que pudemos identificar um número considerável de locais públicos. Em segundo lugar, o período de estudo coincidiu parcialmente com a pandemia de COVID-19 e as consequentes restrições de mobilidade. No entanto, não observamos diferenças significativas nos locais

visitados antes e após a implementação das medidas de confinamento.

Em conclusão, o uso da análise espacial na triagem da tuberculose pode melhorar a compreensão da epidemiologia local da doença em microescala e permitir intervenções precoces no seu controle. Além disso, esta metodologia pode ser aplicada a outras infecções respiratórias, tais como o vírus influenza ou SARS-CoV-2.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RD concebeu a ideia do projeto e orientou o estudo. SSG e ES realizaram a consulta telefônica, coletaram os dados e fizeram a análise estatística. SSG e AIR realizaram a geocodificação e a análise espacial e redigiram o manuscrito. RD e AIR revisaram o

manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

FINCNCIAMENTO

Este estudo foi financiado pelo FEDER através do Programa Operacional 'Competitividade e Internacionalização' e recebeu financiamento nacional da Fundação para a Ciência e Tecnologia – FCT (Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior de Portugal) no âmbito da Unidade de Investigação em Epidemiologia – Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (EPIUnit) (UIDB/04750/2020) e do Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR) (LA/P/0064/2020). Ana Isabel Ribeiro recebeu auxílio por Fundos Nacionais através da FCT, no âmbito do programa 'Estímulo ao Emprego Científico – Apoio Individual', sob contrato CEECIND/02386/2018.

REFERÊNCIAS

1. Shaweno D, Karmakar M, Alene KA, Ragonnet R, Clements A, Trauer JM, et al. Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16:193. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1178-4>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR* 2005;54:4-15.
3. Perez L, Dragicevic S. An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread. *Int J Health Geogr.* 2009;8:50. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-8-50>.
4. Oliveira O, Ribeiro AI, Krainski ET, Rito T, Duarte R, Neves M. Using Bayesian spatial models to map and to identify geographical hotspots of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal between 2000 and 2016. *Sci Rep* 2020;10:16646. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73759-w>.
5. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2021.
6. Martins S, Carvalho I, Santos JV, Duarte R. Tuberculosis in undiagnosed children: What are the criteria to start treatment in Portugal? *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(4):223-224. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.03.003>.
7. CrimeStat: A Spatial Statistics Program for the Analysis of Crime Incident Locations (v 3.1). Ned Levine & Associates, Houston, TX, and the National Institute of Justice, Washington, DC, March 2007.
8. Divisão de Ação Social, Voluntariado e Saúde da Câmara Municipal de Gaia. Plano de Desenvolvimento Social Vila Nova de Gaia 2017-2021. Vila Nova de Gaia, 2021.
9. Rede Social de Espinho da Câmara Municipal de Espinho. Diagnóstico Social do Concelho de Espinho. Espinho, 2021.
10. Zão I, Ribeiro AI, Apolinário D, Duarte R. Why does it take so long? The reasons behind tuberculosis treatment delay in Portugal. *Pulmonology.* 2019;25(4):215-222. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.02.005>.



Interrupção proximal unilateral de artéria pulmonar

Marcos A. Mestas Nuñez¹ , Ernestina M.J. Gentile¹ 

Uma mulher de 43 anos, previamente hígida, chegou ao pronto-socorro com tosse seca e hipoventilação na base pulmonar direita. A radiografia de tórax revelou pulmão direito pequeno com hilo imperceptível e desvio do mediastino (Figura 1A). A angiotomografia de tórax permitiu que se estabelecesse o diagnóstico de interrupção proximal da artéria pulmonar (IPAP) do lado direito, com múltiplos vasos colaterais suprindo o pulmão ipsilateral (Figura 1B-D). O ecocardiograma foi normal, sem nenhuma outra anormalidade.

A IPAP é uma anomalia vascular rara cuja prevalência estima-se que seja de 1 em 200.000 pessoas.⁽¹⁾ O termo

“interrupção” é preferível ao termo “ausência” porque as artérias intrapulmonares permanecem intactas apesar da extremidade cega da artéria pulmonar ipsilateral no hilo.⁽²⁾ A IPAP do lado direito tende a ser um achado isolado e é mais comum do que a IPAP do lado esquerdo, que geralmente está associada a outras anomalias cardiovasculares congênitas.⁽¹⁾

O sangue oxigenado chega ao pulmão por meio de vasos colaterais sistêmicos, tais como artérias brônquicas e ramos transpleurais das artérias mamária interna, intercostal, subclávia e inominada,⁽³⁾ ou diretamente da aorta.

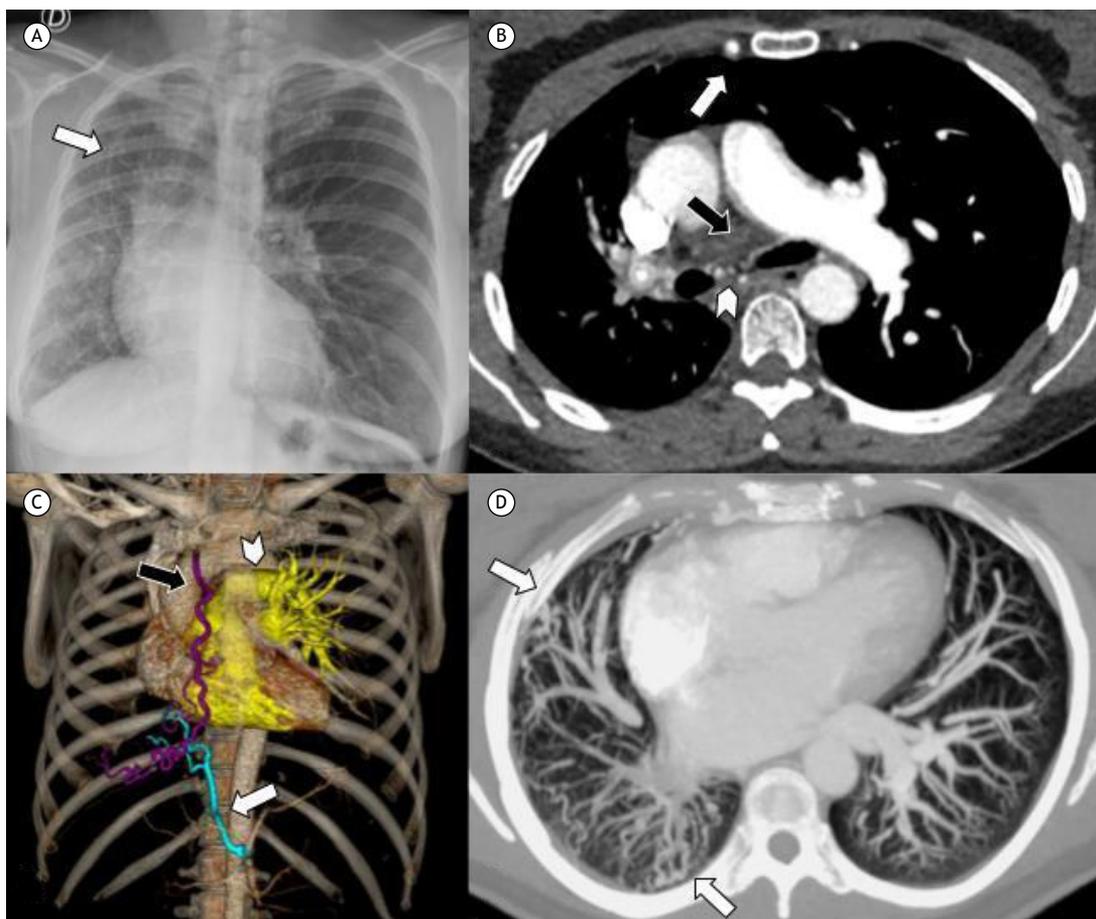


Figura 1. Em A, radiografia de tórax mostrando hilo direito imperceptível, pulmão direito pequeno com opacidades reticulares, desvio do mediastino e pulmão esquerdo hiperinsuflado com herniação em direção ao hemitórax direito, representada pelo deslocamento da linha de junção anterior (seta). Em B, imagem angiotomográfica axial mostrando interrupção da artéria pulmonar direita (seta preta) e hipertrofia de artérias brônquicas (ponta de seta) e da artéria mamária interna direita (seta branca). Em C, reconstrução tridimensional mostrando a artéria mamária interna direita dilatada (em roxo; seta preta), um ramo da artéria celiaca (em azul-claro; seta branca) e a artéria pulmonar esquerda normal (em amarelo; ponta de seta). Em D, projecção de intensidade máxima mostrando múltiplos vasos transpleurais tortuosos (setas) em todo o pulmão direito.

1. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

A apresentação clínica pode ser assintomática ou sintomática, com dispneia, dor torácica, infecções recorrentes e hemoptise.^(1,3) A hipertensão pulmonar é a complicação mais temida.

Os achados da radiografia e TC de tórax podem levar ao diagnóstico correto. O conhecimento dessa anomalia

é importante para descartar diagnósticos alternativos e permitir o manejo adequado.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Williams EA, Cox C, Chung JH, Grage RA, Rojas CA. Proximal Interruption of the Pulmonary Artery. J Thorac Imaging. 2019;34(1):56-64. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000373>
2. Kieffer SA, Amplatz K, Anderson RC, Lillehei CW. Proximal interruption of a pulmonary artery. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1965;95(3):592-597. <https://doi.org/10.2214/ajr.95.3.592>
3. Castañer E, Gallardo X, Rimola J, Pallardó Y, Mata JM, Perendreu J, et al. Congenital and acquired pulmonary artery anomalies in the adult: radiologic overview. Radiographics. 2006;26(2):349-371. <https://doi.org/10.1148/rg.262055092>



Variação da função pulmonar e aspectos clínicos em adultos com fibrose cística

Elias Aguiar da Silva¹ , Camila Durante² , Daniele Rossato^{3,4} ,
Paulo de Tarso Roth Dalcin⁵ , Bruna Ziegler² 

AO EDITOR,

Um marcador importante para monitorar a progressão da doença é o VEF₁, que é considerado o preditor mais importante de expectativa de vida em indivíduos com fibrose cística (FC).^(1,2) O coeficiente de variação (CdV) do VEF₁ foi estudado em indivíduos com FC para investigar sua relação com a adesão ao tratamento, desfechos clínicos, exacerbações e hospitalizações; assim como um preditor de futuro declínio do VEF₁ e de futura redução da capacidade funcional.⁽³⁻⁵⁾ Um estudo⁽⁵⁾ relatou que pacientes com variação do VEF₁ $\geq 10\%$ em um ano apresentaram pior taxa de declínio de VEF₁ nos dois anos seguintes.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação entre o CdV do VEF₁ e o número de dias de hospitalização em adultos com FC. Secundariamente, também foi avaliada a relação do CdV do VEF₁ com o número de exacerbações pulmonares e performance no teste de caminhada de seis minutos (TC6).

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte realizado no Programa para Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre (RS), ao longo de um ano (de janeiro a dezembro de 2019). Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos com diagnóstico confirmado de FC, acompanhamento regular no ambulatório para adultos com FC pelo menos três vezes por ano e realização de pelo menos três espirometrias com três meses de intervalo entre cada uma delas.

Os dados clínicos e demográficos foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos do HCPA. As seguintes variáveis foram registradas na data de entrada no estudo: IMC, bacteriologia do escarro, número de exacerbações no último ano, número de hospitalizações no último ano, tempo de internação hospitalar (dias), resultados do TC6 e parâmetros espirométricos. O número de exacerbações respiratórias foi registrado por meio da determinação do número de internações hospitalares em virtude de exacerbações e da frequência de uso de antibiótico oral.

A espirometria foi realizada em conformidade com as diretrizes brasileiras.⁽⁶⁾ As variáveis compiladas foram VEF₁, CVF e VEF₁/CVF em litros e porcentagem dos valores previstos.⁽⁶⁾ Foram extraídos os maiores e menores valores de VEF₁ obtidos no período de estudo, e o CdV foi calculado como a relação entre o desvio padrão e a média em cada indivíduo e expresso em forma de proporção.

O TC6 foi realizado na Unidade de Fisiologia Pulmonar do HCPA e em conformidade com as diretrizes internacionais.⁽⁷⁾ A distância percorrida no TC6 (DTC6) foi expressa em metros e em porcentagem dos valores previstos.⁽⁸⁾ Foi registrada a presença de infecção crônica por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*. A presença de três ou mais isolados bacterianos positivos durante os 12 meses anteriores foi usada para caracterizar infecção bacteriana crônica.

Para a análise, os indivíduos foram divididos em dois grupos, com base no CdV do VEF₁: CdV do VEF₁ $< 10\%$ e CdV do VEF₁ $\geq 10\%$. As correlações entre o CdV do VEF₁ e outras variáveis foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos por meio do teste do qui-quadrado, e os dados foram expressos em número de casos.

Foram avaliados os prontuários médicos eletrônicos de 58 pacientes que participaram do Programa para Adultos com FC do HCPA durante o estudo. Dos 58 pacientes, 47 foram considerados elegíveis e incluídos no estudo. Os outros 11 foram excluídos em virtude de registros incompletos. Na amostra final, 20 pacientes eram do sexo masculino e 27 eram do sexo feminino, com mediana de idade de 27 anos e média de IMC de 21,3 kg/m². A média do VEF₁ foi de 47% do valor previsto, e a da DTC6 foi de 81% do valor previsto. A mediana do número de exacerbações em um ano foi = 2, e a do número de hospitalizações em um ano foi = 1. Dos 47 pacientes incluídos no estudo, 28 (59,5%) fizeram parte do grupo CdV do VEF₁ $\geq 10\%$ e 19 (40,5%) fizeram parte do grupo CdV do VEF₁ $< 10\%$. As comparações entre os dois grupos são apresentadas na Tabela 1.

Não houve correlações estatisticamente significativas entre o CdV do VEF₁ e a idade no momento do diagnóstico ou a bacteriologia do escarro. Houve correlações estatisticamente significativas entre o CdV do VEF₁ e a idade ($p = -0,358$; $p = 0,013$), o IMC ($p = -0,423$; $p = 0,003$), o total de exacerbações em um ano ($p = 0,345$; $p = 0,018$), o número de dias de uso de antibiótico oral em um ano ($p = 0,356$; $p = 0,014$), o número de dias de internação hospitalar em um ano ($p = 0,386$; $p = 0,007$), a DTC6 em % do valor previsto ($p = -0,359$; $p = 0,013$) e a SpO₂ no fim do TC6 ($p = -0,330$; $p = 0,024$).

Neste estudo, o CdV do VEF₁ $\geq 10\%$, em comparação com o CdV do VEF₁ $< 10\%$, esteve relacionado a um

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

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Faculdade de Fisioterapia e Psicologia, Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – São Leopoldo (RS) Brasil.

4. Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Tabela 1. Características gerais de adultos com fibrose cística, conforme o coeficiente de variação do $VEF_{1,}^{a,b}$

Variável	Amostra geral (n = 47)	Grupo		p
		CdV do $VEF_{1,} \geq 10\%$ (n = 28)	CdV do $VEF_{1,} < 10\%$ (n = 19)	
Sexo, n (%)				0,514
Masculino	20 (42,5)	13 (46,4)	7 (36,8)	
Feminino	27 (57,5)	15 (53,5)	12 (63,1)	
Idade, anos	27 (10)	25 (10)	27,5 (12)	0,185
Idade de diagnóstico, anos	3 (10,8)	3 (8,5)	2 (10,8)	0,752
IMC, kg/m ²	21,3 ± 3	20,4 ± 2,7	22,0 ± 3,1	0,068
Exacerbações/ano	2 (3)	4 (3)	2 (3)	0,007
Antibiótico oral, ciclos/ano	2 (3)	4 (4)	2 (3)	0,003
Antibiótico oral, dias/ano	35 (37)	42 (51)	21 (28)	0,026
Hospitalizações/ano	1 (2)	2 (2)	0 (2)	0,003
Hospitalizações, dias/ano	15 (38)	27 (30)	0 (24)	0,002
DTC6, m	525 (111)	475 (83)	536 (87)	0,009
DTC6, % do previsto	81,2 (15,1)	76,4 (15,3)	84,1 (14,2)	0,018
SpO ₂ no fim do TC6, %	94 (4)	93 (10)	95 (5)	0,031
Melhores resultados espirométricos em um ano				
$VEF_{1,}$ L	1,78 (1,0)	1,47 (0,9)	1,91 (1,5)	0,135
$VEF_{1,}$ % do previsto	46,90 (2,9)	45 (30,2)	48 (33,6)	0,274
CVF, L	2,69 (1,84)	2,05 (1,6)	2,97 (1,7)	0,031
CVF, % do previsto	68,6 ± 24,7	63,7 ± 29,6	72,8 ± 20,4	0,220
$VEF_{1,}/CVF$	68,3 ± 12,2	68,7 ± 10,6	65,1 ± 13,1	0,220
$VEF_{1,}/CVF$, % do previsto	78 ± 14,6	80,3 ± 11,8	75,5 ± 16,2	0,256
Bacteriologia, n (%)				
SASM	32 (68)	13 (46,4)	19 (100)	0,968
SARM	7 (14,9)	3 (10,7)	4 (21)	0,887
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (68)	15 (53,7)	17 (89,5)	0,188
<i>Burkholderia cepacia</i>	12 (25,5)	5 (17,8)	7 (36,8)	0,919

CdV: coeficiente de variação; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; TC6: teste de caminhada de seis minutos; SASM: *Staphylococcus aureus* sensível a metilicina; e SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. ^aValores expressos em forma de média ± dp (distribuição normal) ou mediana (IIQ) em caso de distribuição não normal, exceto onde indicado. ^bSomente os melhores resultados espirométricos foram usados nos cálculos.

maior número de hospitalizações, isto é, a um maior número de exacerbações pulmonares e de dias de uso de antibiótico oral ou intravenoso ao longo do ano. Os achados são consistentes com os de Heinzmann-Filho et al.,⁽⁵⁾ que identificaram uma relação significativa entre variações da função pulmonar e o número de hospitalizações. Além disso, houve relação entre essa variação em um ano e um maior número de hospitalizações nos dois anos seguintes.

Em geral, o monitoramento regular da função pulmonar em indivíduos com FC durante as consultas ambulatoriais é essencial para estabelecer o tratamento precoce e agressivo das exacerbações pulmonares, buscando evitar grandes variações ao longo do tempo e garantir maior estabilidade da doença.⁽⁹⁾ Nesse contexto, o CdV do $VEF_{1,}$ é uma ferramenta válida para monitorar o declínio abrupto da função pulmonar e a progressão da doença em indivíduos com FC.

A natureza retrospectiva do presente estudo, o pequeno número de participantes, a ausência de avaliação da adesão ao tratamento e a indisponibilidade de exames mais sofisticados, tais como exames

de imagem e o índice de depuração pulmonar, são algumas das limitações do estudo. Outra limitação importante é o fato de que apenas o $VEF_{1,}$ foi usado para a avaliação prognóstica de hospitalizações e exacerbações pulmonares.

Em suma, nossos achados sugerem que um CdV do $VEF_{1,} \geq 10\%$ ao longo de um ano está associado a um maior número de exacerbações e hospitalizações em adultos com FC. O uso do CdV do $VEF_{1,}$ pode ser benéfico para a avaliação e monitoramento da progressão da doença nessa população.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do HCPA (Protocolo n. 2018-0459).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

EAS: coleta de dados. DR: desenho do estudo. PTRD: desenho do estudo, análise dos dados e revisão do manuscrito. BZ: coleta de dados, desenho do estudo, análise dos dados e revisão do manuscrito. Todos

os autores participaram da pesquisa bibliográfica, redação do manuscrito e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(11):905-917. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1519400>
2. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012;67(10):860-866. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200953>
3. White H, Shaw N, Denman S, Pollard K, Wynne S, Peckham DG. Variation in lung function as a marker of adherence to oral and inhaled medication in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1600987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00987-2016>
4. 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.jpeds.2015.08.042>
5. Heinzmann-Filho JP, Pinto LA, Marostica PJ, Donadio MV. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):509-515. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000006>
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1 S238.
7. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
8. Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-583. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000500003>
9. Eakin MN, Riekert KA. The impact of medication adherence on lung health outcomes in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):687-691. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283659f45>



Tromboembolismo pulmonar: uma entidade subdiagnosticada e subnotificada no Brasil

Carlos Henrique Miranda¹

AO EDITOR,

Uma investigação recente⁽¹⁾ publicada neste periódico revelou um aumento significativo das internações por tromboembolismo pulmonar (TEP) na última década no Brasil, de 2,57/100.000 habitantes em 2008 para 4,4/100.000 hab. em 2019, com variação percentual média anual (VPMA) no período de 5,6%; $p < 0,001$ (Figura 1A).

Vários registros em diferentes países também mostraram um aumento nas internações por TEP nas últimas décadas.⁽²⁾ Um registro americano verificou um aumento significativo nas internações por TEP após a introdução da angiotomografia pulmonar (ATCP) para o diagnóstico desta condição (62,1/100.000 hab. vs. 112,3/100.000 hab.; $p < 0,0001$) comparando os períodos antes e depois de 1998, quando a tomografia computadorizada multidetectores foi introduzida.⁽³⁾ Um registro espanhol também mostrou um aumento nas internações por TEP, de 20,44/100.000 hab. em 2002 para 32,69/100.000 hab. em 2011; $p < 0,05$.⁽⁴⁾ Achados semelhantes foram relatados em registros na Itália e na Austrália.^(5,6)

Vale ressaltar que as taxas de internação por TEP no Brasil têm sido muito inferiores àquelas relatadas em países desenvolvidos em todo o mundo (Figura 1B). De acordo com a Figura 1A, a maior taxa anual de internações por TEP no Brasil foi registrada em 2019, com 4,7 internações/100.000 hab. Enquanto isso, na Figura 1B, um registro americano mostrou uma taxa de internação por TEP de 112,3/100.000 hab. entre 1998-2006;⁽³⁾ um registro espanhol registrou uma taxa anual de internação por TEP de 32,69/100.000 hab. em 2011,⁽⁴⁾ e um registro italiano mostrou taxas anuais de internação por TEP de 55,5 e 40,6/100.000 hab. para mulheres e homens, respectivamente, de 2002 a 2012.⁽⁵⁾

Com base nesses dados, é possível que TEP seja subdiagnosticado no Brasil; portanto, é provável que muitos pacientes não recebam o diagnóstico correto desta condição. Como os sintomas de TEP são inespecíficos, sua apresentação clínica pode ser confundida com diversas outras doenças, como pneumonia, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras. O diagnóstico definitivo só é possível por meio de exames de imagem como a ATCP ou cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão planar. Esses exames diagnósticos são caros e sua disponibilidade ainda é restrita aos grandes centros do Brasil, principalmente na rede pública de saúde. Além disso, medidas racionais de diagnóstico e tratamento baseadas em algoritmos propostos por diretrizes internacionais que incluem, por exemplo,

probabilidade pré-teste, dímero d e anticoagulantes orais diretos (DOACs), precisam ser mais amplamente adotadas no país.

Por outro lado, este estudo também mostrou uma redução significativa nas taxas de letalidade por TEP na última década, diminuindo de 21,21% para 17,11% (VPMA: -1,9%; $p < 0,001$).⁽¹⁾ Tal achado corrobora aqueles relatados por outros importantes registros internacionais, que também mostraram uma redução substancial nas taxas de letalidade por TEP nos últimos anos.⁽²⁾ Em um registro americano, por exemplo, as taxas de letalidade por TEP para o primeiro episódio foram de 5,9%, 4,2%, 3,8% e 2,4%, respectivamente, nos períodos de 2001-2002, 2003-2004, 2005-2006 e 2007-2008.⁽⁷⁾ Outro registro americano mostrou uma diminuição nas taxas de letalidade por TEP para homens e mulheres entre 2003-2011.⁽⁸⁾ Em um registro chinês, uma diminuição nas taxas de letalidade por TEP foi observada de 25,1% (intervalo de confiança de 95% (IC95%) 16,2-36,9) em 1997 para 8,7% (IC95% 3,5-15,8) em 2008.⁽⁹⁾ Em um registro italiano, as taxas de letalidade por TEP diminuíram entre 2002 e 2012 em mulheres (15,6% a 10,2%) e homens (17,6% a 10,1%) ($p < 0,0001$).⁽⁵⁾ Além disso, um banco de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou uma diminuição nas taxas de letalidade por TEP ajustadas por idade entre os anos de 2000 e 2015 em países europeus de 12,8% (IC95% 11,4-14,2) para 6,5% (IC95% 5,3-7,7).⁽¹⁰⁾

Apesar do declínio significativo das taxas de letalidade por TEP na última década no Brasil, as taxas registradas no país ainda são superiores àquelas documentadas em outros países do mundo (Figura 1C). As maiores taxas de letalidade no Brasil podem estar diretamente relacionadas ao subdiagnóstico de TEP. Nesse cenário, é realizado apenas o diagnóstico de condições mais graves, responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade intra-hospitalar, enquanto TEP com pouca significância clínica pode permanecer sem diagnóstico na maioria dos casos no Brasil. Por outro lado, não podemos descartar a possibilidade de que as menores taxas de letalidade por TEP em países desenvolvidos possam ser influenciadas pelo sobrediagnóstico, uma vez que o número de diagnósticos de TEP poderia ter sido inflado com casos clinicamente menos significativos que só foram detectáveis por meio de exames de imagem altamente sensíveis e radiologistas experientes.

A subnotificação de TEP no Brasil também pode ser outro problema relevante. Segundo Gomes et al. (2022),⁽¹⁾ os dados de internação extraídos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de

1. Divisão de Medicina de Emergência, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

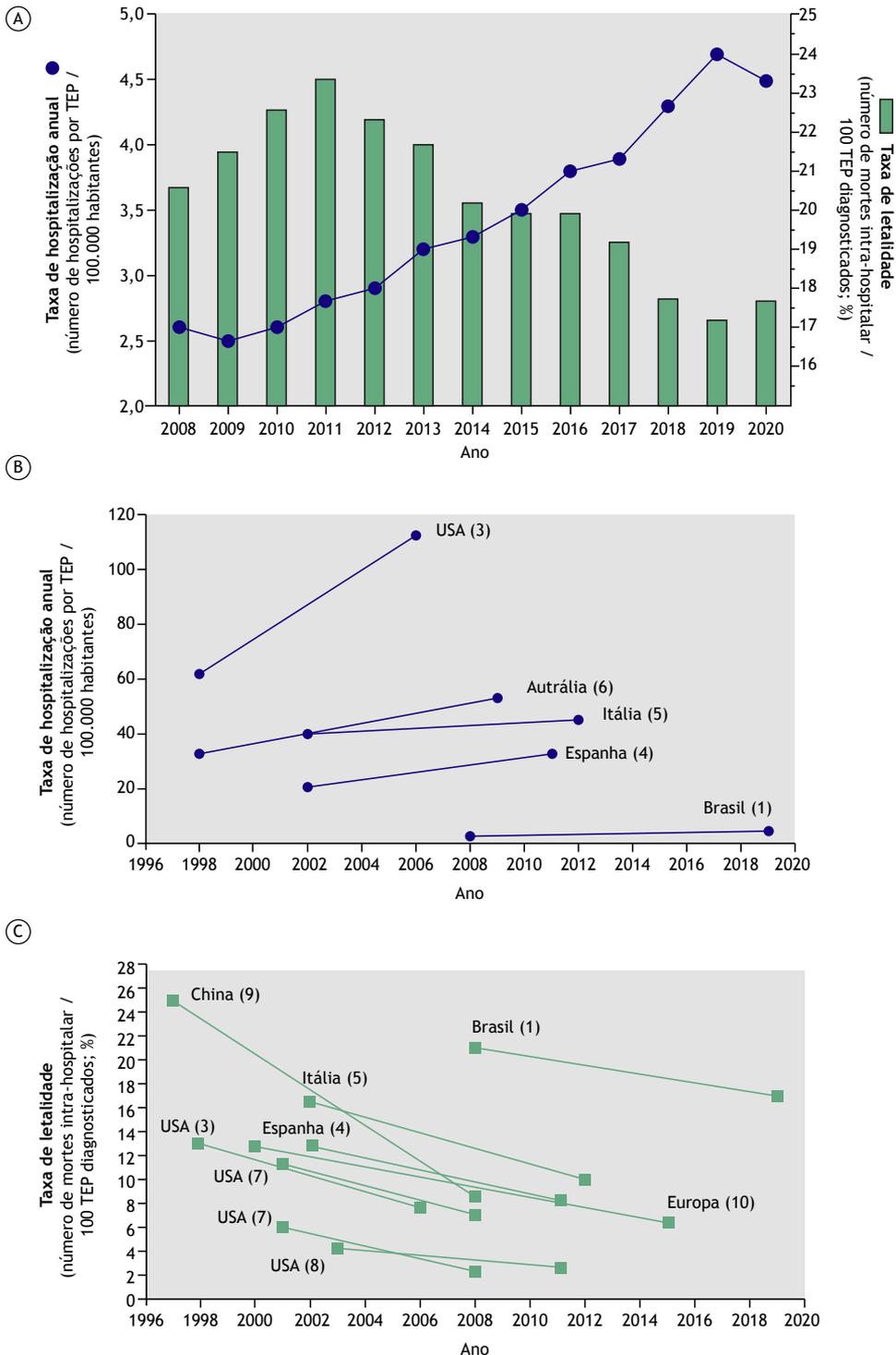


Figura 1. (A) Gráfico de linhas mostrando as taxas anuais de internação por tromboembolismo pulmonar (TEP) em cada 100.000 habitantes ao longo do tempo (eixo y esquerdo) e gráfico de barras mostrando a mudança nas taxas anuais de letalidade por TEP (eixo y direito) no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2020 no Brasil. Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde (SUS). (B) Comparação das taxas anuais de internação por TEP do Brasil com outros países do mundo. (C) Comparação das taxas anuais de letalidade por TEP do Brasil com outros países do mundo. TEP: tromboembolismo pulmonar; EUA: Estados Unidos da América. Números entre parênteses indicam o número da referência da qual os dados foram obtidos.

Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde (SUS) compreendem aproximadamente 70% das

internações em hospitais públicos. Outra possibilidade seria o elevado número de diagnósticos ambulatoriais

de TEP. No entanto, embora o tratamento domiciliar de TEP de baixo risco seja viável, sabemos que essa abordagem ainda é pouco difundida no Brasil; a maioria dos médicos ainda interna seus pacientes para iniciar tratamento com anticoagulantes. Outro problema pode ser a subnotificação intra-hospitalar de TEP, uma vez que seu diagnóstico pode não ser incluído nos diagnósticos de internação primária em pacientes internados por outras condições médicas, como fratura de fêmur, etc. Entretanto, a subnotificação por si só não explicaria essas menores taxas de internação por TEP no Brasil.

Em conclusão, assim como em outros países ao redor do mundo, o Brasil registrou um aumento nas taxas de internação e uma diminuição das taxas de letalidade por TEP na última década. No entanto, é fundamental ressaltar que as taxas de internação por TEP são menores e as taxas de letalidade por TEP são maiores no Brasil do que em qualquer outro país desenvolvido. Um percentual significativo de

TEP provavelmente não é diagnosticado no Brasil. Além disso, esta condição pode ser subnotificada. O TEP não diagnosticado e tratado inadequadamente pode ter inúmeras consequências futuras para esses pacientes, como o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

O TEP é uma doença negligenciada no Brasil. O Sistema Único de Saúde (SUS) precisa incorporar novas estratégias para melhorar o diagnóstico e promover o tratamento adequado dessa doença no país. O uso de escores clínicos (Wells e Geneva modificada), fluxogramas racionais para diagnóstico e estratificação de risco devem ser incentivados, permitindo assim um manejo mais adequado e melhores resultados. Além disso, quando indicado, esses pacientes devem ter acesso a DOACs, pois além de seus efeitos mais previsíveis, tais medicamentos podem ser administrados em casa. Desta forma, podemos aumentar a taxa de diagnóstico, diminuir a taxa de letalidade e reduzir os custos hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. 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. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210434>.
2. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):976-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.061>.
3. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):831-7. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.178>.
4. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J.* 2014;44(4):942-50. <https://doi.org/10.1183/09031936.00194213>.
5. Dentalí F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):399-405. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0172>.
6. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res.* 2013;132(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.032>.
7. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2012;172(12):960-1. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.198>.
8. Agarwal S, Clark D 3rd, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1270-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.048>.
9. Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, et al. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One.* 2011;6(11):e26861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026861>.
10. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Munzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30354-6).



Avaliação da cirurgia torácica como abordagem de tratamento em pacientes com empiema tuberculoso crônico resistente à rifampicina

Xiaogang Zeng¹, Wuyang Yue², Sikuan Ye¹, Long Zhang¹, Song Yang²

AO EDITOR,

O empiema tuberculoso crônico resistente à rifampicina (RR-CTE, do inglês rifampin-resistant chronic tuberculous empyema) é causado pela infecção por bacilos tuberculosos no espaço pleural e o acúmulo de exsudato purulento. Sempre se desenvolve a partir do tratamento inoportuno ou inadequado da pleurisia tuberculosa. Infelizmente, paredes pleurais espessas e calcificadas limitam a penetração de medicamentos antituberculose no espaço do empiema infectado, contribuindo, assim, para a prevalência de resistência aos medicamentos.^(1,2)

Quando o tratamento tradicional do RR-CTE é ineficaz, quimioterapia intensificada e intervenção cirúrgica devem ser consideradas. As intervenções cirúrgicas auxiliam no diagnóstico da doença, reduzem a infecção, reexpandem o pulmão e previnem deficiências respiratórias crônicas subsequentes.⁽²⁻⁴⁾ O presente estudo teve como objetivo explorar os resultados e as complicações da decorticação pleural em placas de fibra.

Os pacientes pré-operatórios de RR-CTE foram considerados elegíveis se apresentassem empiema crônico por $r > 6$ semanas, tolerância à cirurgia e cumprissem o programa antituberculose por mais de 2 meses. Enquanto isso, exames histopatológicos pós-operatórios de pacientes não elegíveis foram excluídos. Os padrões de cura pós-operatória foram os seguintes: fechamento da cavidade do abscesso, ausência de lesões ativas na tomografia computadorizada (TC) de tórax, reexpansão pulmonar $> 80\%$ e exame etiológico negativo.

As avaliações incluíram análise de prontuários, tratamento cirúrgico, complicações e taxa de recidiva.

Todas as análises foram realizadas no software SPSS 22.0. Dados normalmente distribuídos foram analisados usando o teste T. Dados com distribuição não normal foram analisados usando o teste não paramétrico de Soma de Ranks (Teste de Mann-Whitney). Diferenças e correlações foram consideradas estatisticamente significantes quando os valores-p foram $< 0,05$.

Neste estudo observacional retrospectivo, a amostra de conveniência foi obtida do banco de dados eletrônico do Departamento de Cirurgia Torácica em Chongqing. Dado que as informações médicas dos pacientes internados foram registradas necessariamente e de forma anônima na anamnese, nossa análise de dados não poderia causar qualquer violação de privacidade ou apresentar qualquer risco pessoal indevido aos participantes. O Comitê de Ética

do Centro Médico de Saúde Pública de Chongqing aprovou este estudo e dispensou o consentimento informado dos pacientes envolvidos.

Um total de 47 pacientes (homens: 33, mulheres: 14), com idade média de 23 anos (intervalo 13-55), receberam tratamento cirúrgico de 1 de maio de 2015 a 31 de março de 2019.

A anestesia cirúrgica foi realizada com intubação de duplo lúmen pela via intravenosa. Em suma, o método básico de operação consiste em cirurgia aberta e VATS. Caso o foco invadisse outros tecidos, eles também eram ressecados. Após a operação, foi necessária drenagem suficiente (incluindo drenagem torácica fechada e drenagem com pressão negativa) e tratamento sintomático anti-infeccioso correspondente.

Com base nos resultados de sensibilidade à droga, a duração do regime antituberculose foi ajustada para 2-14 meses antes da cirurgia em 9 pacientes; enquanto isso, a duração do regime antituberculose de 38 pacientes foi ajustada para 1-4 meses após a cirurgia. Trinta e dois pacientes aceitaram a decapagem pleural simples, enquanto 15 aceitaram a decapagem pleural combinada com outra forma de cirurgia (7 casos de ressecção de tuberculose da parede torácica, 4 casos de ressecção em cunha, 2 casos de ressecção de tuberculose da parede torácica + lobectomia, 1 caso de ressecção de tuberculose de parede torácica + pneumonectomia parcial + ressecção em cunha e 1 caso de correção de fístula brônquica).

Todos os pacientes foram acompanhados por mais de 1 ano. Quarenta e seis pacientes (97,87%) cicatrizaram com a ferida em estágio I e tiveram exame etiológico de escarro negativo para *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Os sintomas de 45 pacientes foram obviamente aliviados, com cavidades purulentas completamente fechadas e os pulmões reabertos. A tomografia computadorizada mostrou que não havia foco pulmonar ativo na avaliação pós-operatória.

O tempo operatório médio foi de $220,81 \pm 78,32$ minutos (intervalo 75-420), com perda sanguínea de $322,34 \pm 261,85$ mL (intervalo 50-1000) durante a cirurgia. Cinco pacientes receberam transfusão de sangue durante a operação (10,64%), e o volume de transfusão foi de $0,21 \pm 0,62$ U de suspensão de hemácias (intervalo 0-2). A duração da drenagem foi de $13,22 \pm 7,94$ dias (intervalo 5-38). Dois pacientes foram submetidos a drenagem torácica de longa duração com tubo fechado (mediana de 17 dias, intervalo 10-38) (Tabela 1).

1. Departamento de Cirurgia Torácica, Centro Médico de Saúde Pública de Chongqing, Hospital de Saúde Pública, Universidade do Sudoeste, Chongqing, China.
2. Departamento de Pesquisa em Tuberculose, Centro Médico de Saúde Pública de Chongqing, Hospital de Saúde Pública, Universidade do Sudoeste, Chongqing, China.

Tabela 1. Dados pós-operatórios de curto prazo.

	Mediana	Intervalo
Tempo de cirurgia (min)	220,81 ± 78,32	75-420
Perda de sangue intraoperatória (mL)	322,34 ± 261,85	50-1000
Volume de transfusão (U)	0,21 ± 0,62	0-2
Tempo de drenagem da cavidade torácica fechada (dias)	13,22 ± 7,94	5-38
Tempo de hospitalização (dias)	17,99 ± 7,02	10-38

Cinco pacientes tiveram complicações pós-operatórias (10,64%): 1 caso de atelectasia, 1 caso de cicatrização tardia, 1 caso de vazamento contínuo de ar após a operação, que foi finalmente curado por uma segunda operação após 6 meses e 2 casos de insuficiência hepática.

O tempo de drenagem fechada do grupo com empiema complicado com tuberculose pulmonar (n = 30) foi de 13,17 dias (intervalo 5-37), e a mediana de tempo de internação foi de 17,74 dias (intervalo 10-38). O tempo de drenagem da cavidade torácica fechada do grupo com tuberculose extrapulmonar (n = 17) foi de 13,31 dias (intervalo 6-38), e o tempo de internação hospitalar foi de 18,44 dias (intervalo 11-38). Este grupo incluiu TB de parede torácica, TB espinhal, TB de tornozelo e TB de parede torácica complicada com TB de glândula mamária. Não foram encontradas diferenças significantes entre os dois grupos quanto à recorrência precoce (p = 0,06; p = 0,51).

A medicação antituberculose no RR-CTE ainda não tem sido favorável, induzindo recidiva do quadro, longos períodos de tratamento, espessamento pleural evidente e complicações com outras formas de tuberculose extrapulmonar.⁽⁵⁾ Felizmente, a cirurgia para sequelas da tuberculose e as complicações tiveram um efeito significativo. Atualmente, a combinação de tratamento medicamentoso anti-infeccioso e toracostomia/toracocentese intermitente sempre mostra efeito terapêutico em pacientes com envolvimento pulmonar, pleural, mediastinal ou da parede torácica, podendo promover a resolução completa da pleura parietal visceral espessada e manter a capacidade funcional do pulmão em grande medida.⁽⁶⁻⁸⁾ No presente estudo, o RR-CTE foi comum em todas as idades, fato corroborado por Somenath Kundu e Acharya et al.^(9,10)

A cirurgia limparia a lesão intratorácica e permitiria a excisão da placa de fibra. Além disso, a elasticidade normal do tórax seria restaurada, a função pulmonar seria melhorada e a duração do tratamento seria encurtada. Aqui, com base no programa de tratamento

antituberculose eficaz, o efeito curativo total foi de 45 casos e a taxa de cura foi de 95,74%.

Em nosso estudo, combinamos informações cirúrgicas disponíveis sobre pleurisia tuberculosa resistente a drogas para estimar suas características clínicas e efeito terapêutico. Constatamos que uma vez que a cavidade pleural está infectada com tuberculose e evolui para empiema crônico, formando tuberculose irreversível, a intervenção cirúrgica precoce deve ser realizada para maximizar a possibilidade de recuperação. As vantagens da cirurgia incluem: a rápida obtenção de espécimes e o aumento das taxas de cura, alívio dos sintomas clínicos e melhora da qualidade de vida, fatos que devem ser dignos de ampla aplicação clínica.

Por ser um estudo observacional retrospectivo, a conclusão alcançada pode ser afetada por algum viés seletivo. Ensaios clínicos randomizados prospectivos devem ser encorajados para avaliar ainda mais a eficácia e segurança a longo prazo do tratamento cirúrgico em RR-CTE.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Sikuan Ye: software e delineamento do estudo. LZ: materiais ou encaminhamento de pacientes. WY e XZ: análise e redação-revisão. Song Yang: concepção e delineamento do estudo. Todos os autores: redação e revisão do manuscrito e aprovação da versão final.

AUTOR CORRESPONDENTE

Song Yang. Departamento de Pesquisa em Tuberculose, Centro Médico de Saúde Pública de Chongqing, Hospital de Saúde Pública, Universidade do Sudoeste, Chongqing, China. Tel.: +86-023-65057243. E-mail: yangsong5@aliyun.com.

APOIO FINANCEIRO

Projeto Conjunto de Pesquisa Médica da Chongqing Science e as Comissões de Tecnologia e da Saúde em 2019 (2019ZDXM035).

REFERÊNCIAS

- Nakajima Y. Surgical Treatment of Pulmonary Tuberculosis [J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2004, 105(12):745-50. PMID: 15651475.
- Iseman MD, Madsen LA. Chronic tuberculous empyema with bronchopleural fistula resulting in treatment failure and progressive drug resistance. Chest. 1991;100(1):124-127. <https://doi.org/10.1378/chest.100.1.124>.
- Vencevicius V, Serpytis J, Grazelis E, Gineitis A, Venslovas V, Rudys D. Surgical Approach to Lung Tuberculosis [J]. Medicina (Kaunas). 2004;40 Suppl 1:142-4. Lithuanian. PMID: 15079124.
- Chen B, Zhang J, Ye Z, Ye M, Ma D, Wang C, et al. Outcomes of Video-Assisted Thoracic Surgical Decortication in 274 Patients with Tuberculous Empyema. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2015;21(3):223-228. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.14-00185>.
- Long R, Barrie J, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring and the

- conservative management of chronic tuberculous empyema: case report and review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2015;15:327. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1093-7>.
6. Kilani T, Boudaya MS, Zribi H, Ouerghi S, Marghli A, Mestiri T, et al. La chirurgie dans la tuberculose thoracique [Surgery for thoracic tuberculosis]. *Rev Pneumol Clin.* 2015;71(2-3):140-158. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.03.005>.
 7. Xia Z, Qiao K, Wang H, Ning X, He J. Outcomes after implementing the enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing tuberculous empyema operations. *J Thorac Dis.* 2017;9(7):2048-2053. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.90>.
 8. Elliott AM, Berning SE, Iseman MD, Peloquin CA. Failure of drug penetration and acquisition of drug resistance in chronic tuberculous empyema. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(5):463-467. [https://doi.org/10.1016/0962-8479\(95\)90016-0](https://doi.org/10.1016/0962-8479(95)90016-0).
 9. Kundu S, Mitra S, Mukherjee S, Das S. Adult thoracic empyema: A comparative analysis of tuberculous and nontuberculous etiology in 75 patients. *Lung India.* 2010;27(4):196-201. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.71939>.
 10. Acharya PR, Shah KV. Empyema thoracis: a clinical study. *Ann Thorac Med.* 2007;2(1):14-17. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.30356>.



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

Anna Kempisty¹, Maria Korzeniewska-Kosela²

Lemos com grande interesse o artigo de Dias et al.⁽¹⁾ sobre a prevalência de infecção latente por tuberculose (ILT) em pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) com necessidade de imunossupressão. Gostaríamos de compartilhar alguns comentários sobre o uso da prova tuberculínica (PT) como única estratégia de rastreamento.

Não há um padrão ouro para a detecção de ILTB, e tanto a PT quanto os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRAs, do inglês *interferon-gamma release assays*) são aprovados para uso em todos os contextos.⁽²⁾ Dias et al.⁽¹⁾ relataram reações positivas à PT em apenas 9,1% dos pacientes, enquanto a prevalência estimada de ILTB para o Brasil (país com incidência intermediária de tuberculose) é de 19-20%.^(1,3) Possivelmente, a baixa taxa de infecção reflita o fato de que os participantes não pertenciam a grupos de alto risco para tuberculose ou que a reação à tuberculina pode ter diminuído com o tempo. Ainda não está claro se os IGRAs seriam uma melhor opção. Embora produzam menos resultados falso-negativos do que a PT em pacientes imunossuprimidos e idosos, os IGRAs são menos sensíveis na detecção de infecções remotas.⁽⁴⁾ Também é possível que a própria doença tenha suprimido a reação. Em um país com alta incidência de tuberculose, a maioria dos pacientes com sarcoidose apresentou resposta negativa à PT, mas a maioria dos pacientes e controles também apresentou IGRA positivo.⁽⁵⁾

Curiosamente, um diâmetro grande de reação tuberculínica foi observado em pacientes com PT positiva, sugerindo infecção recente (principal fator de risco para tuberculose ativa). No entanto, os autores não incluíram informações sobre os fatores de risco para tuberculose no grupo de estudo.⁽¹⁾ Talvez o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) tenha sido necessário por causa de um contato recente com um paciente com tuberculose pulmonar. Seria interessante saber os resultados dos IGRAs dos pacientes com PT positiva. Nenhum dos atuais testes diagnósticos para ILTB tem suficiente valor preditivo para progressão para tuberculose ativa, embora os IGRAs possam identificar melhor os candidatos ao TPT

entre indivíduos vacinados com BCG. Assim, os IGRAs poderiam ter fornecido dados adicionais sobre a real prevalência de ILTB em pacientes com DPI. Além disso, 63 pacientes foram excluídos por não terem agendado o teste ou por não terem retornado para a leitura. Isso poderia ter sido evitado com os IGRAs, que necessitam de apenas uma visita.⁽⁴⁾ Outra questão importante é se todos os pacientes com DPI e ILTB precisam de TPT. É essencial identificar os grupos-alvo. Os glicocorticoides e outros imunossupressores podem aumentar o risco de progressão para tuberculose ativa. No entanto, o rastreamento de ILTB é recomendado pela OMS apenas antes da terapia anti-TNF.⁽²⁾ A relação risco-benefício deve ser cuidadosamente considerada.⁽⁴⁾ Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar se pacientes em uso de drogas imunossupressoras específicas se beneficiariam mais com o TPT do que com a espera vigilante.

Antes do TPT, pode ser insuficiente excluir tuberculose ativa apenas com base em sinais clínicos e radiológicos em pacientes com DPIs, em virtude de anormalidades como fibrose ou nódulos. Características histopatológicas podem mimetizar tuberculose na sarcoidose e na pneumonia de hipersensibilidade. Assim, deve ser realizada análise microbiológica em todos os candidatos ao TPT a fim de evitar erros de diagnóstico.

Por fim, o rastreamento de ILTB (de preferência com a PT) em pacientes com DPI virgens de tratamento pode fornecer informações valiosas. Em conclusão, mais estudos são necessários para avaliar a real prevalência de ILTB em pacientes com DPI e identificar candidatos ao TPT.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AK: conceituação e redação do manuscrito. MKK: redação, edição e revisão do manuscrito. Ambas as autoras aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Dias VL, Storrer KM. Prevalence of latent tuberculosis infection among patients with interstitial lung disease requiring immunosuppression. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210382. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210382>
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: Module 1: prevention. [monograph on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554956/>
3. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
4. Haas MK, Belknap RW. Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):829-837. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.007>
5. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Aggarwal R. Interferon gamma release assay (QuantiferON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28(2):95-101.

1. First Department of Lung Diseases, National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute, Warsaw, Poland.

2. Department of Tuberculosis Epidemiology and Surveillance, National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute, Warsaw, Poland.

Resposta dos autores

Vitor Loureiro Dias¹, Karin Mueller Storrer¹

Gostaríamos de responder a algumas questões levantadas sobre nosso estudo recém publicado sobre a prevalência de infecção latente por tuberculose (ILTB) em pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) com necessidade de imunossupressão.⁽¹⁾

A prevalência de ILTB em nossa amostra (9,1%) foi de fato menor do que a estimada para a população mundial (cerca de 25%). Deve-se ressaltar, entretanto, que Kussen et al.⁽²⁾ relataram uma prevalência semelhante (9,0%) em pessoas vivendo com HIV, grupo conhecido de alto risco, em um estudo realizado também no estado do Paraná, Brasil, onde está localizado nosso centro, o que pode refletir um cenário diferente de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em nossa região.

Quanto ao uso da prova tuberculínica (PT) como método de rastreio, consideramo-no uma escolha plausível, uma vez que não há consenso sobre um método preferencial para pacientes imunocomprometidos.⁽³⁾ Os ensaios de liberação de interferon-gama podem ser uma escolha razoável para esses pacientes, principalmente quando a PT é negativa; no entanto, apesar de terem sido recentemente incorporados ao sistema público de saúde brasileiro, eles não estão disponíveis para pacientes com DPIs com necessidade de imunossupressão.

No tocante aos fatores de risco para tuberculose, excluímos pacientes com fatores de alto risco, como aqueles vivendo com HIV, e verificamos que a frequência de PT positiva não foi significativamente maior naqueles com história de tabagismo ou diabetes. No entanto, reconhecemos que outras variáveis associadas a maior risco de tuberculose, como contato recente com alguém com a doença, não foram abordadas em nosso estudo. Além disso, reforçamos que os pacientes com PT positiva foram submetidos não apenas à avaliação clínica e radiológica para tuberculose ativa, mas também à avaliação microbiológica sempre que possível.

Por fim, a falta de consenso sobre a necessidade de tratamento da ILTB em pacientes em uso de outros imunossupressores que não os inibidores de TNF pode ser justificada pelo fato de a literatura sobre o assunto ser escassa.

Em conclusão, concordamos que mais estudos são necessários para determinar a prevalência de ILTB em pacientes com DPIs de forma eficaz e decidir se esses pacientes devem receber tratamento preventivo. No entanto, nosso estudo definitivamente marca um ponto de partida para a resposta a essas importantes questões.

REFERÊNCIAS

1. Dias VL, Storrer KM. Prevalence of latent tuberculosis infection among patients with interstitial lung disease requiring immunosuppression. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210382. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210382>
2. Kussen GM, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(1):69-75. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.007>
3. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022445>



Artigo: Entendendo os testes diagnósticos. Parte 1.

Publicação: J Bras Pneumol. 2022;43(5):330

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000330>

Na página 330 da publicação original, na Tabela 1, última linha do texto, onde se lê:
Especificidade (coluna cinza escuro) = $b/(b + d)$

Leia-se:

Especificidade (coluna cinza escuro) = $d/(b + d)$



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,

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>.

nprov.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, Hertzell 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)



CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

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

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

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



O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas¹⁻⁶ para realizar uma estimativa na estratificação de risco da Hipertensão Pulmonar.

A responsabilidade pela determinação da conduta terapêutica para cada paciente é do médico e sua equipe. O aplicativo apenas facilita a utilização das estratégias de avaliação de risco. As informações apresentadas pelo aplicativo não devem ser utilizadas isoladamente.

Referências:

1. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700889. 2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association of 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 (601 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. **Contra-indicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contra-indicado 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 contra-indicado. **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 gastroesofágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que naqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL[®] é contra-indicado 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 pivôtais 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 - 12214,0114. 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. **Contra-indicação:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contra-indicado 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 contra-indicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contra-indicado 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.

