



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 48, Número 5
setembro | outubro
2022

DESTAQUE

**Recomendações para
Oxigenoterapia
Domiciliar Prolongada
da SBPT**

**Determinantes de
mortalidade na primeira
onda da COVID-19**

**Rastreamento do
câncer de pulmão
com tomografia
computadorizada de
baixa dose**

omnaris® ciclesonida

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

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



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

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

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



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 5, setembro/outubro 2022

EDITOR CHEFE

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

VICE-EDITORIA

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

EDITORES ASSOCIADOSAlfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiaisBruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânicaDanilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasLeonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Grande do Sul, Porto Alegre, RS | **Área:** PneumopatiaEdson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** ImagemFabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOCFernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasSuzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratóriaGiovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** TuberculoseKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** ImagemRicardo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonarMárcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** AsmaOtávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratóriasPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** SonoRicardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopiaSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/ExercícioUbiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionaisZafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória**CONSELHO EDITORIAL**

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Alvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA

Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA

Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

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

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

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

Carmen Silvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Dany Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON - Canada

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

Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA

Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA

John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA

José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada

José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ

Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA

Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia - Spain

Marisa Dolnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ

Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canada

Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN - USA

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

Rubin Tudor - University of Colorado, Denver, CO - USA

Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Sonia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA

Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge, MEDLINE e
PubMed Central (PMC)

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br
e www.scielo.br/jbpneu

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





Jornal Brasileiro de Pneumologia

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA****Secretaria:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398- 900 Brasília - DF, Brasil.Telefone (55) (61) 3245- 1030/ 08000 616218. Site: www.sbpt.org.br.E- mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia (ISSN 1806-3756)**, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2021-2022):**Presidente:** Irma de Godoy - SP**Presidente Eleita (biênio 2023/2024):** Margareth Maria Pretti Dalcolmo - RJ**Secretária-geral:** Clarice Guimarães de Freitas - DF**Diretor de Defesa e Exercício Profissional:** Augusto Manoel de Carvalho Farias - BA**Diretor Financeiro:** Paulo de Tarso Roth Dalcin - RS**Diretora de Assuntos Científicos:** Jaqueline Sonoe Ota Arakaki - SP**Diretor de Ensino:** Ricardo Amorim Corrêa - MG**Diretor de Comunicação:** Fabrício de Martins Valois - MA**Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Bruno Guedes Baldi - SP**CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)****Efetivos:** David Vogel Koza - MG, Jamocyr Moura Marinho - BA, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF**Membros Suplentes:** Fernando Antônio Mendonça Guimarães - AL, Janne Stella Takanara - PR, Dr. Elie Fiss - SP**COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:****Departamento Cirurgia Torácica:** Artur Gomes Neto**Departamento de Distúrbios Resp. do Sono:** Ricardo Luiz de Menezes Duarte**Departamento Endoscopia Respiratória:** Luis Renato Alves**Departamento Função Pulmonar:** Maria Raquel Soares**Departamento Imagem:** Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres**Departamento Patologia Pulmonar:** Alexandre Todorovic Fabro**Departamento Pneumopediatria:** Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho**COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:****Comissão Asma Brônquica:** Regina Maria de Carvalho Pinto**Comissão Câncer de Pulmão:** Thiago Lins Fagundes de Sousa**Comissão Circulação Pulmonar:** Veronica Moreira Amado**Comissão DPOC:** Marli Maria Knorst**Comissão Doença Pulmonar Avançada e Doenças Raras:** Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano**Comissão Doenças Intersticiais:** Karin Mueller Storrer**Comissão de Doenças Resp. Amb. e Ocupacionais:** Patricia Canto Ribeiro**Comissão de Epidemiologia e Pesquisa:** Suzana Erico Tanni Minamoto**Comissão Fibrose Cística:** Marcelo Bicalho de Fuccio**Comissão Infecções Respiratórias :** José Tadeu Colares Monteiro**Comissão Pleura:** Lisete Ribeiro Teixeira**Comissão Tabagismo:** Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa**Comissão Terapia Intensiva:** Bruno do Valle Pinheiro**Comissão Tuberculose:** Sidney Bombarda**SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA****Endereço:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 08000 616218.**Analista Editorial:** Luana Maria Bernardes Campos.**E-mail:** jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br**Tiragem:** 800 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:Ministério da
EducaçãoMinistério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 5, setembro/outubro 2022

EDITORIAL

Mesotelioma maligno: alerta e atenção nos serviços de saúde

Eduardo Mello De Capitani, Eduardo Algranti

O desafio da COVID-19. O que aprendemos?

Adrian Ceccato, Carlos M Luna, Antonio Artigas

Associação entre doença cardiovascular e DPOC: avaliação da função e estrutura cardíacas

Sauwaluk Dacha, Warawut Chaiwong, Pattraporn Tajarerernmuang

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Velamento difuso do hemitórax

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Por que realizar ensaios clínicos pragmáticos é tão importante?

Ignacio Esteban, Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Avaliando o pulmão envelhecido: desafios da interpretação de testes de função pulmonar em idosos

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

ARTIGO ORIGINAL

COVID-19

Determinantes de mortalidade em pacientes com COVID-19 em estado crítico durante a primeira onda da doença: estudo multicêntrico no Brasil

Fernando Jose da Silva Ramos, Fernanda Chohfi Atallah, Maria Aparecida de Souza, Elaine Maria Ferreira, Flavia Ribeiro Machado, Flavio Geraldo Resende Freitas

Conhecimento, atitudes e práticas em relação à COVID-19 entre profissionais de saúde na América Latina

Mayson Laércio de Araújo Sousa, Iara S Shimizu, Cecilia M Patino, Carlos A. Torres-Duque, Ignacio Zabert, Gustavo E Zabert, Rogelio Perez-Padilla, Fabio Varón-Vega, Mark Cohen, Juliana C Ferreira

Fatores subjacentes à negação e descrença em relação à COVID-19

Aristidis Vasilopoulos, Nikoleta-Alexandra Pantelidaki, Aggeliki Tzoura, Dimitra Papadopoulou, Kotrotsiou Stilliani, Theodosios Paralikas, Eleni Kortianou, Dimos Mastrogiannis

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Uso de diferentes valores de referência de força de preensão manual em indivíduos com DPOC: análise de concordância, capacidade discriminativa e principais implicações clínicas

Jéssica Fonseca, Felipe Vilaça Cavallari Machado, Laís Carolini Santin, Letícia Medeiros, Ana Carolina Andreello, Nidia Aparecida Hernandez, Fabio Pitta

Comparação da função e estrutura cardíaca e sua relação com a capacidade de exercício entre pacientes com DPOC estável e exacerbação aguda recente: estudo transversal

Mariana Brasil da Cunha Martino Pereira, Viviane Castello-Simões, Alessandro Domingues Heubel, Erika Zavaglia Kabbach, Nathany Souza Schafausser, Meliza Goi Roscani, Audrey Borghi-Silva, Renata Gonçalves Mendes

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS OCUPACIONAIS

Mesotelioma em um país em desenvolvimento: análise retrospectiva do processo diagnóstico

Paulo Henrique Peitl Gregório, Ricardo Mingarini Terra, Leonardo Pontual Lima, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 5, setembro/outubro 2022

Polimorfismos genéticos e seus efeitos na gravidade da silicose em trabalhadores expostos à sílica no Brasil

Marcos César Santos de Castro, Angela Santos Ferreira Nani, Kaio Cezar Rodrigues Salum, Jônatas de Mendonça Rolando, Júlia Fernandes Barbosa dos Santos, Hermano Albuquerque de Castro, Patrícia Canto Ribeiro, Walter Costa, Cícero Brasileiro de Mello, Fabiana Barzotto Kohlrausch

NEOPLASIAS DE PULMÃO**Rastreamento de câncer de pulmão com TC de baixa dose integrada à assistência pulmonar em um hospital público no sul do Brasil: resultados dos primeiros 712 pacientes**

Fábio Munhoz Svartman, Maurício Mello Roux Leite, Ana Paula Garcia Sartori, Renato Soares Gutierrez, Ana Carolina Cadore, Carla Tatiana Martins de Oliveira, Renata Ullmann de Brito, Cristiano Feijó Andrade

ARTIGO ESPECIAL**Recomendações para oxigenoterapia domiciliar prolongada da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2022)**

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano, Luiz Fernando Ferreira Pereira, Paulo Henrique Ramos Feitosa, Marli Maria Knorst, Carolina Salim, Mauri Monteiro Rodrigues, Eloara Vieira Machado Ferreira, Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Sonia Maria Togeiro, Lícia Zanol Lorencini Stanzani, Pedro Medeiros Júnior, Karime Nadaf de Melo Schelini, Liana Sousa Coelho, Thiago Lins Fagundes de Sousa, Marina Buarque de Almeida, Alfonso Eduardo Alvarez

CARTAS AO EDITOR**Complicações pulmonares após transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças: uma avaliação funcional e tomográfica**

Débora Carla Chong-Silva, Pollyana Moreira Schneider, Tyane de Almeida Pinto Jardim, Samantha Nichele, Gisele Loth, Carlos Antônio Riedi, Herberto José Chong Neto, Carmen Maria Sales Bonfim, Nelson Augusto Rosário Filho

Cirurgia de câncer de pulmão no Brasil durante a pandemia de COVID-19: Quantas ficaram para trás?

Guilherme Moreira Hetzel, Wallace Klein Schwengber, Diego Corsetti Mondadori, Luiz Felipe Lopes Araujo, Mauricio Guidi Saueressig

Tumor miofibroblástico inflamatório do pulmão - um caso metastático explosivo

Henrique Cabrita Rodrigues, Wanda Videira, Luís Rodrigues, Rita Pinheiro, Filipa Ferro

Metástase óssea após câncer de pulmão de não pequenas células em estágio IIIA: riscos e prognóstico

Camila Martins de Bessa, Larissy Machado da Silva, Mauro Musa Zamboni, Guilherme Jorge Costa, Anke Bergmann, Luiz Claudio Santos Thuler, Gustavo Telles da Silva

Não há controvérsia: cigarros eletrônicos não são um tratamento para a cessação do uso de tabaco/nicotina

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa

Taxas de mortalidade e mudanças epidemiológicas em pacientes graves com a Doença do Coronavírus 2019 após um programa de vacinação no Brasil

Donato da Silva Braz Junior, Guilherme Jorge Costa, Nathália Alves de Barros e Lyra, Mirela Muniz Arantes Viana, Vinicius Santos Borba, Luiz Claudio Santos Thuler, Eduardo Jorge da Fonseca Lima, Maria Júlia Gonçalves de Mello

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**Arterite de Takayasu com acometimento da artéria pulmonar**

Marina de Moraes Carvalho da Silva, Rosana Souza Rodrigues, Edson Marchiori



Mesotelioma maligno: alerta e atenção nos serviços de saúde

Eduardo Mello De Capitani¹, Eduardo Algranti²

O mesotelioma maligno (MM) é um câncer raro. O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o câncer primário de pleura de maior prevalência.⁽¹⁾ O MM é considerado o principal marcador da exposição ao asbesto ou amianto em uma sociedade. Assim como nas doenças raras, o reconhecimento do MM é muito dependente de sua incidência regional e do conhecimento do médico assistente. Um estudo recente que vinculou bases de dados de saúde pública brasileiras entre 1996 e 2017 recuperou 2.405 registros de MM como causa básica ou contribuinte de morte, correspondendo grosseiramente a 200 óbitos por ano.⁽²⁾

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Gregorio et al.⁽³⁾ descrevem retrospectivamente o tempo decorrido desde o início dos sintomas iniciais até o óbito em 66 pacientes (52 homens e 14 mulheres) com MPM. Os autores criativamente dividiram as análises em quatro etapas distintas: 1. a partir dos sintomas iniciais até o encaminhamento para um serviço especializado; 2. durante a investigação diagnóstica; 3. durante o estadiamento do tumor e opções de tratamento; e 4. do tratamento ao óbito. Ao dividir as análises em períodos, conseguiram identificar e discutir as barreiras diagnósticas em algumas das etapas.

Em primeiro lugar, os autores mostraram que em apenas 27/66 (41%) dos casos se obteve uma história de exposição ao asbesto.⁽³⁾ Em segundo lugar, a mediana de tempo desde o início dos sintomas até o encaminhamento para um serviço especializado foi de 6,5 meses. Após iniciar a investigação diagnóstica especializada, a mediana de tempo para definição histopatológica, estadiamento da doença e início do tratamento foi de 3,2 meses. Finalmente, menos de 11 meses decorreram desde o início do tratamento até o óbito.

A importância de se recuperar o histórico de exposição ao asbesto é destacada pelo tempo significativamente menor de encaminhamento desses pacientes para um serviço especializado, em comparação com aqueles sem histórico de exposição ao asbesto (231,5 vs. 419,5 dias).⁽³⁾ Parece certo que um histórico de exposição ocupacional ou não ocupacional ao asbesto não foi obtida de forma adequada, ou mesmo foi ignorada, uma vez que a maioria dos profissionais de saúde não está familiarizada com esse dado. Mesmo quando obtido corretamente, o histórico ocupacional pode ser falho pelo viés de memória do paciente em relação a exposições passadas, pois o MPM caracteristicamente aparece 30-50 anos após o início da exposição,⁽⁴⁾ mesmo após exposições breves. Essa lacuna de informações deve melhorar com a atual criação de um banco de dados nacional com todos os

trabalhadores expostos ao asbesto, incluindo históricos ocupacionais individuais. O acesso a esse banco de dados (DATAMIANTO) será potencialmente concedido a qualquer unidade de saúde especializada do país.⁽⁵⁾ Assim, qualquer doença pleural difusa ou derrame pleural diagnosticado em um paciente com registro nesse banco de dados pode ser considerado como suspeita de MPM, por tratar-se de um exposto ao asbesto. Informações sobre a exposição doméstica ao asbesto devido à exposição ocupacional de um membro da família também podem ser recuperadas. Sabe-se que os membros da família que moram no mesmo domicílio podem ser expostos a quantidades consideráveis de asbesto trazidas em roupas de trabalho. As exposições para-ocupacionais (ou seja, não trabalhar diretamente com asbesto, mas em locais de trabalho onde o asbesto é manipulado) e ambientais ao asbesto (por exemplo, viver em torno de minas de asbesto ou fábricas de fibrocimento, bem como outras situações menos evidentes) continuarão a ser uma questão de difícil solução.

A demora no encaminhamento dos casos de MPM para um serviço especializado deveu-se principalmente à ausência de suspeita de MPM e à realização de muitos procedimentos não diagnósticos, como drenagem de líquido pleural para alívio dos sintomas.⁽³⁾ Apenas 27 (40,9%) desses pacientes foram submetidos a biópsias pleurais antes do encaminhamento; desses, um quarto teve resultados falso-negativos. Por falta de diagnóstico prévio, material de biópsia insuficiente ou resultados negativos, 40 pacientes foram biopsiados na unidade especializada. Desses, 9 (22,5%) tiveram resultados falso-negativos (8 por biópsia por agulha e 1 por biópsia cirúrgica), levando-os a novos procedimentos.⁽³⁾ Esses achados reforçam a necessidade do uso da videotoracoscopia para a obtenção de amostras adequadas de tecido pleural para exames histopatológicos e imuno-histoquímicos, desencorajando a realização de biópsias pleurais às cegas, que apresentam menor sensibilidade e especificidade. Essa recomendação foi destacada nas recentes diretrizes sobre o diagnóstico e manejo de MM e MPM.⁽⁶⁻¹⁰⁾

Tratando-se de uma neoplasia clinicamente devastadora, a mediana observada de 9,7 meses desde o início dos sintomas até o início do tratamento específico pode ser considerada um atraso excessivo,⁽³⁾ embora esteja em consonância com outras séries em países desenvolvidos.⁽⁶⁻⁸⁾ No entanto, vários estudos mostraram um tempo de sobrevida significativo em pacientes tratados em estágios iniciais, quando o status clínico ainda é satisfatório.^(7,8,11)

Apesar de ser um estudo descritivo retrospectivo,⁽³⁾ o número expressivo de casos de MPM nos traz

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
2. Diretoria de Pesquisa Aplicada, Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO – São Paulo (SP) Brasil.

informações importantes que esclarecem a necessidade de conscientização da possibilidade diagnóstica e da utilização de normas orientadoras quanto aos procedimentos diagnósticos pelos profissionais médicos. Como a produção e o consumo de asbesto no Brasil atingiram seu pico no final dos anos 1980, devemos

estar no início de um aumento na incidência de MM e MPM.⁽¹²⁾

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME. Pleural neoplastic pathology. *Respir Med.* 2015;109(8):931-943. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.014>
2. Algranti E, Santana VS, Campos F, Salvi L, Saito CA, Cavalcante F, et al. Analysis of Mortality from Asbestos-Related Diseases in Brazil Using Multiple Health Information Systems, 1996-2017. *Saf Health Work.* 2022;13(3):302-307. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2022.04.006>
3. Gregório PHP, Terra RM, Lima LP, Pêgo-Fernandes PM. Mesothelioma in a developing country: a retrospective analysis of the diagnostic process. *J Bras Pneumol.* 2022;48(5):e20220064. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220064>
4. Hoda MA, Kikvits T, Arns M, Dieckmann K, Zöchbauer-Müller S, Geltner C, et al. Management of malignant pleural mesothelioma-part 2: therapeutic approaches : Consensus of the Austrian Mesothelioma Interest Group (AMIG). *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(17-18):618-626. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1036-3>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Serviço Único de Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2022]. DATAMIANTO: Sistema Brasileiro de Monitorização de Trabalhadores Expostos ao Amianto. Available from: <https://datatox-amianto.aids.gov.br/datatox-amianto/login>
6. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseca D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2018;73(Suppl 1):i1-i30. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211321>
7. Geltner C, Errhalt P, Baumgartner B, Ambrosch G, Machan B, Eckmayr J, et al. Management of malignant pleural mesothelioma - part 1: epidemiology, diagnosis, and staging : Consensus of the Austrian Mesothelioma Interest Group (AMIG). *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(17-18):611-617. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1080-z>
8. Novello S, Pinto C, Torri V, Porcu L, Di Maio M, Tiseo M, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.004>
9. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v31-v39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv199>
10. Comissão Nacional de Tecnologia do Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação n. 542. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico do Mesotelioma Maligno de Pleura. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020.
11. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):825-836. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0087>
12. Algranti E, Saito CA, Carneiro AP, Moreira B, Mendonça EM, Bussacos MA. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(5):687-692. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.007>



O desafio da COVID-19. O que aprendemos?

Adrian Ceccato^{1,2,3}, Carlos M Luna⁴, Antonio Artigas^{1,2,5}

Desde que a COVID-19 (a doença causada pelo SARS-CoV-2) surgiu em dezembro de 2019 na China e se tornou uma pandemia em março de 2020, os sistemas de saúde de todos os países tiveram o desafio de lidar com a doença. Condições específicas nos países latino-americanos, como deficiências prévias nos sistemas de saúde, problemas financeiros, complexidades na geografia e na infraestrutura da região e o surgimento de novas variantes (gama e lambda), dificultaram o combate à pandemia.

Os dados coletados e os estudos realizados durante a pandemia foram importantes para investigar o desempenho dos sistemas de saúde, avaliando seus pontos fortes e limitações.

Ranzani et al.⁽¹⁾ analisaram uma grande coorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 durante os primeiros meses da pandemia no Brasil e constataram que a mortalidade foi alta e que as diferenças entre as regiões foram notáveis. A mortalidade geral intra-hospitalar foi de 38%, enquanto a mortalidade em UTI foi de 59%. Embora as taxas de mortalidade fossem comparáveis às de outros países, pacientes mais jovens foram incluídos nessa coorte.

Estão disponíveis dados de outros países. No México, a taxa de mortalidade relatada em agosto de 2020 em pacientes em ventilação mecânica invasiva foi extremamente alta (73,7%).⁽²⁾ No entanto, outros relatos provenientes de países latino-americanos mostraram taxas de mortalidade comparáveis às de países de alta renda. Reyes et al.⁽³⁾ observaram, em uma coorte internacional com pacientes de oito países latino-americanos, uma taxa de mortalidade hospitalar de 35%.

Muitos países tiveram que abrir novos leitos com acesso a ventiladores mecânicos em unidades de alta dependência de cuidados ou aumentar o número de leitos em UTI. Controvérsias sobre o aumento da mortalidade foram observadas nessas unidades ou em períodos de alta demanda,^(4,5) ressaltando a importância de pessoal qualificado e de recursos adequados.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Ramos et al.⁽⁶⁾ relataram dados obtidos em três UTIs em São Paulo (SP) durante a primeira onda pandêmica. Dos 645 pacientes incluídos, cerca de 10% adquiriram a doença no hospital. Aproximadamente 55% necessitaram de ventilação mecânica invasiva, 35% necessitaram de terapia renal substitutiva, e 52,2% receberam terapia vasopressora. A mortalidade intra-hospitalar foi alta, chegando a 42,4%, principalmente naqueles pacientes

que necessitaram de suporte de órgãos. Ao contrário de outras coortes, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos foram as causas mais comuns de óbitos.⁽⁶⁾

Curiosamente, a presença de complicações, incluindo insuficiência hepática, arritmias, isquemia em mãos/pés, hemorragia e infecções associadas aos cuidados de saúde, foram independentemente relacionadas a menores taxas de sobrevivência. Infecções relacionadas à assistência à saúde têm sido relatadas como altas em pacientes com COVID-19, assim como a mortalidade associada a essas infecções.^(7,8) Não se sabe por que a ocorrência de infecções secundárias aumentou; no entanto, a tolerância imunológica em pacientes críticos/sépticos, o uso de corticosteroides e o sistema de saúde sobrecarregado durante a pandemia podem estar relacionados. De acordo com o estudo,⁽⁶⁾ apenas 46,8% dos pacientes receberam corticosteroides. No início da pandemia, em março de 2020, um estudo observacional mostrou que a metilprednisolona estava associada a menor mortalidade⁽⁹⁾ em pacientes com SDRA; no entanto, corticosteroides não eram recomendados devido a preocupações levantadas pela experiência com outras doenças virais, como influenza ou síndrome respiratória do Oriente Médio. Rapidamente, vários estudos avaliaram a eficácia/efetividade dos corticosteroides em pacientes com COVID-19, sendo o estudo denominado RECOVERY⁽¹⁰⁾ o primeiro a ser publicado, mostrando redução do risco de morte apenas naqueles pacientes que necessitaram de oxigênio suplementar. Os corticosteroides são baratos e amplamente disponíveis, embora não sejam isentos de risco. Os corticosteroides têm sido associados a um risco aumentado de infecções secundárias, principalmente pneumonia nosocomial.⁽¹¹⁾ Outros estudos são necessários para esclarecer quais fenótipos podem se beneficiar do uso de corticosteroides e quais devem evitar o uso desses medicamentos, pois os riscos podem ultrapassar os benefícios. No entanto, vários medicamentos foram prescritos na fase inicial da pandemia sem uma evidência clara de benefício. Os dados foram extrapolados de estudos in vitro ou da experiência recolhida com a primeira ARDS. Ramos et al.⁽⁶⁾ relataram que mais de 40% dos pacientes foram expostos a medicamentos com baixo nível de evidência (ou mesmo nenhum) que apoiasse seu uso. Além disso, o oseltamivir, um antiviral recomendado para influenza, foi associado a um risco aumentado de morte nessa população.

Em resumo, a pandemia de COVID-19 proporcionou várias lições. Em primeiro lugar, as doenças infecciosas são uma ameaça constante e os governos devem investir em

1. Critical Care Center, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, Spain.
2. CIBER of Respiratory Diseases (CIBERES), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.
3. Intensive Care Unit, Hospital Universitari Sagrat Cor, Grupo Quironsalud, Barcelona, Spain.
4. Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
5. Bioscience and Medicine Faculty, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

pesquisas para estarem preparados para combatê-las. Em segundo lugar, embora o sistema de saúde tenha demonstrado capacidade de aumentar o número de leitos para pacientes graves, a falta de disponibilidade de pessoal treinado para dar suporte a pacientes graves/críticos é um problema ainda sem solução. Em terceiro lugar, a prescrição de medicamentos *off-label* pode ter aumentado o risco de danos sem um benefício claro e, portanto, os médicos devem agir seguindo recomendações baseadas em evidências. Além disso, os sobreviventes de COVID-19 podem apresentar sequelas pulmonares graves e outras morbidades. Por fim, temos que destacar a rápida resposta da comunidade de pesquisa à pandemia, baseada em estudos colaborativos básicos, observacionais e interventivos. A aplicação de novas tecnologias e conhecimentos permitiu o

desenvolvimento de novas vacinas em pouco tempo, mudando o rumo da pandemia.

Não está claro se a pandemia de COVID-19 está prestes a terminar; no entanto, devemos continuar aprendendo com essas experiências, visando melhorar nossa prática clínica e estar prontos para futuras epidemias.

AGRADECIMENTOS

AC agradece o recebimento de apoio financeiro do *Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII; Sara Borrell 2021: CD21/00087).

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
2. Nãmenys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2086-2088. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06256-3>
3. Reyes LF, Bastidas A, Narváez PO, Parra-Tanoux D, Fuentes YV, Serrano-Mayorga CC, et al. Clinical characteristics, systemic complications, and in-hospital outcomes for patients with COVID-19 in Latin America. LIVEN-Covid-19 study: A prospective, multicenter, multinational, cohort study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265529>
4. Ohbe H, Sasabuchi Y, Iwagami M, Ogura T, Ono S, Matsui H, et al. Intensive Care Unit versus High-Dependency Care Unit for COVID-19 Patients with Invasive Mechanical Ventilation [published online ahead of print, 2022 Aug 19]. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;10.1513/AnnalsATS.202206-475OC. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202206-475OC>
5. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2034266. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34266>
6. Ramos FJS, Atallah FC, Souza MA, Ferreira EM, Machado FR, Freitas FGR. Determinants of death in critically ill COVID-19 patients during the first wave of COVID-19: a multicenter study in Brazil *J Bras Pneumol*. 2022;48(5):e20220083. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20220083>
7. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2022 Apr;48(4):514-515]. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):188-198. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>
8. Meynaar IA, van Rijn S, Ottens TH, van Burgel ND, van Nieuwkoop C. Increased risk of central line-associated bloodstream infection in COVID-19 patients associated with dexamethasone but not with interleukin antagonists. *Intensive Care Med*. 2022;48(7):954-957. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06750-w>
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
11. Torres A, Motos A, Cillóniz C, Ceccato A, Fernández-Barat L, Gabarrús A, et al. Major candidate variables to guide personalised treatment with steroids in critically ill patients with COVID-19: CIBERESUCICVID study. *Intensive Care Med*. 2022;48(7):850-864. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06726-w>



Associação entre doença cardiovascular e DPOC: avaliação da função e estrutura cardíacas

Sauwaluk Dacha¹, Warawut Chaiwong², Pattraporn Tajarennmuang²

A DPOC é definida como “uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo”.⁽¹⁾ A DPOC é a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo a terceira principal causa de morte em 2019. Portanto, a DPOC sobrecarrega a sociedade e a economia como um todo.⁽¹⁾ A mortalidade relacionada à DPOC é frequentemente associada a comorbidades cardiovasculares.^(2,3) Evidências sugerem que a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) é mais prevalente do que aquelas relacionadas à insuficiência respiratória em pacientes com DPOC.^(4,5)

A associação entre DPOC e DCV foi sugerida devido a vários fatores, incluindo fatores de risco compartilhados (tabagismo, envelhecimento), sobreposição de sintomas (dispneia, limitação ao exercício) e processos fisiopatológicos (inflamação sistêmica, aumento do estresse oxidativo).^(2,5-8) O aumento da resposta inflamatória à fumaça do cigarro em pacientes com DPOC contribui para a formação de placa aterosclerótica, que leva à doença coronariana.^(7,8) Nas exacerbações agudas da DPOC, a infecção do trato respiratório induz uma estimulação inflamatória aguda, potencialmente levando a um alto risco de evento cardiovascular agudo.^(7,9) Na DPOC estável, níveis circulantes mais altos de biomarcadores inflamatórios sistêmicos foram relatados, sendo associados a um maior risco de lesão cardíaca.⁽¹⁰⁾

Além da inflamação crônica supracitada, várias características da DPOC afetam a função e a estrutura cardíacas, como limitação do fluxo aéreo, hiperinsuflação e hipóxia pulmonar.^(5,7,11) A hiperinsuflação pulmonar decorrente da limitação crônica ao fluxo aéreo, associada ao aumento da resistência vascular pulmonar por vasoconstrição hipóxica, poderia aumentar diretamente a pressão da artéria pulmonar (hipertensão pulmonar), levando à disfunção diastólica do ventrículo direito (VD).^(3,11) O aumento crônico da pressão pulmonar na DPOC de longa duração leva à dilatação e hipertrofia do VD, que geralmente preserva o volume sistólico.^(5,12) Durante uma exacerbação aguda da DPOC, um aumento súbito na carga de pressão do VD pode levar a *cor pulmonale* agudo, que se apresenta com dilatação aguda do VD e insuficiência do VD.^(12,13) A hiperinsuflação também pode afetar a dimensão cardíaca, resultando em diminuição do enchimento diastólico e redução da fração de ejeção sistólica.⁽¹¹⁾

A importância da comorbidade DCV na DPOC está reconhecida, sugerindo-se um cuidado integrado.⁽¹⁴⁾ O manejo da DCV na DPOC foi abordado nas diretrizes GOLD.⁽¹⁾ Foi demonstrado que as anormalidades cardíacas

são altamente prevalentes durante uma exacerbação da DPOC independentemente de doença cardíaca estabelecida ou de fatores de risco cardiovasculares.⁽¹³⁾ Portanto, recomenda-se a realização de ecocardiograma para se avaliar a função e estrutura cardíacas quanto à DCV na DPOC durante os estágios agudos e estáveis.^(5,14) Os ecocardiogramas revelam várias anormalidades na função cardíaca, como disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, aumento dos ventrículos direito e esquerdo, dilatação do átrio esquerdo e hipertensão pulmonar.⁽¹⁵⁾ Uma dificuldade na realização de um ecocardiograma para a verificação de DCV na DPOC é que a presença de aprisionamento aéreo pode impedir a janela acústica ecocardiográfica resultando em imagens insatisfatórias.⁽¹⁶⁾

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Pereira et al.⁽¹⁷⁾ tentaram contrastar a função e estrutura cardíacas entre pacientes com DPOC estável e aqueles com exacerbação recente da DPOC por meio do ecocardiograma. No entanto, os resultados não mostraram diferenças na função ou na estrutura cardíacas entre os pacientes com exacerbação recente (no mês anterior) e aqueles com DPOC estável, independentemente de suas condições clínicas.⁽¹⁷⁾ Os autores sugeriram que as semelhanças na função e estrutura cardíacas nessas duas populações se deviam ao fato de que os pacientes com exacerbação recente da DPOC não apresentavam insuficiência respiratória significativa a ponto de causar alterações na função cardíaca. Os autores explicaram ainda que, em 30 dias após uma exacerbação, as alterações cardíacas poderiam ter sido transitórias e voltaram ao normal. Entretanto, na ausência de diferenças nos resultados ecocardiográficos entre os dois grupos, Pereira et al.⁽¹⁷⁾ encontraram função ventricular esquerda prejudicada, aumento da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e redução da razão entre as velocidades de enchimento diastólico mitral precoce e tardia, que é um índice para avaliar o enchimento diastólico. No entanto, ainda é controverso se as modificações na estrutura do ventrículo esquerdo podem afetar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Os resultados relativos ainda foram inconclusivos quando comparados aos de estudos anteriores.^(13,15)

Pereira et al.⁽¹⁷⁾ também tiveram como objetivo verificar a associação da estrutura e função cardíacas com a capacidade de exercício. Os autores relataram que a capacidade de exercício estava associada à espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e ao índice de volume do átrio direito, sugerindo rigidez ventricular e aumento da pressão de enchimento, o que resultou em capacidade limitada de exercício.⁽¹⁷⁾ No entanto, o efeito da estrutura e função cardíacas na capacidade de

1. Department of Physical Therapy, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

2. Division of Pulmonary, Critical Care, and Allergy, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

exercício não foi demonstrado no estudo⁽¹⁷⁾ devido ao tipo de análise realizada (por exemplo, coeficiente de correlação de Pearson). O efeito da estrutura e função cardíacas na capacidade de exercício deveria ter sido avaliado por meio de análise de regressão, considerando o grau de obstrução das vias aéreas e a função cardíaca como fatores de confusão.

Sabe-se que a capacidade limitada de exercício é um dos sintomas compartilhados pela DPOC e DCV.⁽¹⁴⁾ No entanto, as evidências que sustentam a associação entre capacidade de exercício e função e estrutura cardíacas são limitadas. No enfisema avançado, a capacidade limitada de exercício pode ser resultado de limitação ao fluxo aéreo, comprometimento das trocas gasosas e depleção muscular.⁽¹⁸⁾ Um estudo⁽¹⁵⁾ envolvendo 342 pacientes com DPOC hospitalizados devido à sua primeira exacerbação da DPOC não encontrou associação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e a presença de anormalidades ecocardiográficas, enquanto Schoos et al.⁽¹⁹⁾ verificaram que uma distância maior percorrida nesse teste apresentou uma correlação independente com regurgitação tricúspide mais leve.^(15,19) Mais estudos são necessários sobre a associação da função cardíaca

e de sua estrutura com a capacidade de exercício em pacientes com DPOC e DCV concomitantes.

A presença de comorbidades cardiovasculares na DPOC é reconhecida há muito tempo, e sua coexistência produz resultados piores em comparação com cada condição isoladamente.^(3,6) Embora o mecanismo preciso da influência dessas duas doenças não seja totalmente compreendido, o manejo das comorbidades relacionadas à DCV está implícito nas diretrizes GOLD.⁽¹⁾ Portanto, uma avaliação completa dos sinais e sintomas de ambas as doenças é recomendada.^(5,14) O ecocardiograma é considerado como uma das ferramentas de avaliação úteis e deve ser considerado em casos de DPOC e DCV concomitantes.^(5,14,15) Informações sobre a função e estrutura cardíacas podem levar a uma melhor compreensão do mecanismo e, subsequentemente, facilitar o manejo da doença e sua abordagem terapêutica.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SD: redação do manuscrito. SD, WC, e PT: concepção, revisão e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2022 Oct 14]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org>
2. Trinkmann F, Saur J, Borggrefe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019;8(1):69. <https://doi.org/10.3390/jcm8010069>
3. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? [published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2018 Nov 21;27(150):]. *Eur Respir Rev*. 2018;27(149):180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
4. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD*. 2010;7(5):375-382. <https://doi.org/10.3109/15412555.2010.510160>
5. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; et al. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019;25(3):168-176. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.006>
6. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):454-475. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008612>
7. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
8. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):93-102. <https://doi.org/10.1111/eci.12181>
9. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-1097. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2029>
10. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-1519. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3>
11. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J; et al. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(2):101-111. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001>
12. Bigatello LM, Leissner KB. Cor Pulmonale. In: Parsons PE, Wiener-Kronish JP, editors. *Critical Care Secrets*, 5th Ed. Philadelphia: Mosby; 2013. p. 157-165. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08500-7.00024-2>
13. Pelà G, Li Calzi M, Pinelli S, Andreoli R, Sverzellati N, Bertorelli G, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1015-1022. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102831>
14. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319-1336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>
15. Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1533]. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-791. <https://doi.org/10.1183/09031936.00222511>
16. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-139. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>
17. Pereira MBCM, Castello-Simões V, Heubel AD, Kabbach EZ, Schaufauser NS, Roscani MG, et al. Comparing cardiac function and structure and their relationship with exercise capacity between patients with stable COPD and recent acute exacerbation: a cross-sectional study. *J Bras Pneumol*. 2022;48(5):e20220098.
18. Visca D, Aiello M, Chetta A. Cardiovascular function in pulmonary emphysema. *Biomed Res Int*. 2013;2013:184678. <https://doi.org/10.1155/2013/184678>
19. Schoos MM, Dalsgaard M, Kjærgaard J, Moesby D, Jensen SG, Steffensen I, et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:84. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-84>



Velamento difuso do hemitórax

Edson Marchiori¹, Bruno Hochhegger², Gláucia Zanetti¹

Homem, 72 anos, tabagista de 60 anos-maço, relatou início de tosse seca noturna há 1 ano, seguida de hemoptóicos há 3 meses, emagrecendo 9 kg no período. A radiografia do tórax mostrou velamento difuso do hemitórax direito, com volume mantido (Figura 1A). A TC evidenciou obstrução do brônquio principal direito, com colapso parcial do pulmão correspondente, e derrame pleural (Figura 1B).

Velamento difuso de um hemitórax é chamado de hemitórax opaco (HO). Essa é uma condição frequentemente encontrada em serviços de emergência, na qual o médico assistente precisa tomar uma decisão imediata para a escolha da conduta mais adequada. O diagnóstico diferencial é amplo, e baseia-se principalmente na posição do mediastino, o que traduz indiretamente o volume do hemitórax comprometido.

Assim, o HO pode cursar com redução de seu volume (com o mediastino desviado para o lado da lesão), aumento do volume (mediastino desviado para o lado contrário da lesão) ou manutenção do seu volume (mediastino em posição normal). Na maioria dos casos, essa diferenciação é facilmente feita através de ultrassonografia ou TC. As principais causas de HO com

volume aumentado são derrames pleurais volumosos e, menos comumente, grandes massas torácicas ocupando todo o hemitórax. O HO com volume reduzido pode se dever a anomalias congênitas, como agenesia ou aplasia pulmonar, a condições cirúrgicas (pneumectomia prévia) ou à atelectasia pulmonar total. Embora as causas de atelectasia pulmonar sejam variadas, a obstrução brônquica por corpo estranho em crianças e por tumor endobrônquico em adultos são as etiologias mais frequentes. O HO com volume mantido tem como principais diagnósticos diferenciais pneumonias extensas, nas quais frequentemente broncograma aéreo é observado, e carcinoma broncogênico, com atelectasia e derrame pleural combinados, tendo efeitos antagônicos no volume do hemitórax comprometido.^(1,2)

Em nosso paciente, observa-se um HO à direita, com o mediastino centrado (volume mantido). Não havia história de infecção, nem a presença de broncograma aéreo, permitindo afastar a hipótese de pneumonia extensa. A TC evidenciou obstrução do brônquio principal direito, com atelectasia parcial e derrame pleural associado. Foi solicitada uma broncoscopia, que evidenciou um carcinoma broncogênico obstruindo o brônquio principal direito.



Figura 1. Radiografia de tórax em posição anteroposterior (em A) mostrando velamento difuso do hemitórax direito (hemitórax opaco). Notar que as estruturas do mediastino, particularmente a traqueia, estão centradas, em posição normal. Em B, reconstrução coronal de TC, mostrando obstrução do brônquio principal direito (seta). O pulmão apresenta-se parcialmente colapsado, além da presença de derrame pleural. Esses achados caracterizam o hemitórax opaco com volume mantido.

REFERÊNCIAS

1. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD, editors. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.
2. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Opaque hemithorax. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):161. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000024>

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.



Por que realizar ensaios clínicos pragmáticos é tão importante?

Ignacio Esteban^{1,2}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,3}, Cecilia Maria Patino^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Pesquisadores na Finlândia delinearam um ensaio clínico randomizado (ECR) no qual adultos com mais de 65 anos de idade serão randomizados (1:1) para receber uma dose alta ou uma dose padrão de uma vacina quadrivalente contra influenza. O principal desfecho são internações cardiorrespiratórias até 6 meses pós-vacinação. Eles propõem usar um design pragmático e realizar seguimento por até 11 meses após a vacinação usando os registros nacionais de saúde finlandeses. Aqui, analisamos o desenho deste ensaio clínico pragmático (ECP) para discutir sua importância na tomada de decisão baseada em evidências.⁽¹⁾

ECR: VANTAGENS E DIFERENÇAS EM RELAÇÃO AOS ENSAIOS CLÍNICOS EXPLICATIVOS

Os ECR são o desenho de estudo padrão ouro para determinar a segurança e a eficácia de novas intervenções. No entanto, o “cenário ideal” no qual os ensaios clínicos

são realizados pode estar muito distante das reais necessidades e do processo decisório dos profissionais de saúde e da população. Os ECR podem ser classificados como ensaios explicativos (também chamados de fase III de desenvolvimento de medicamentos), cujo objetivo principal é confirmar uma hipótese clínica ou fisiológica em um ambiente muito controlado, ou como ensaios pragmáticos, como parte da fase de pós-comercialização ou a chamada fase IV, com o objetivo de testar a nova intervenção em cenários do mundo real, auxiliando assim a se compreender o verdadeiro impacto da introdução do medicamento ou da tecnologia em estudo.⁽²⁾

A escolha de um ECP ao invés de um ensaio clínico explicativo (ECE) depende do estágio de desenvolvimento da intervenção e do nível de pragmatismo desejado para aumentar a generalização dos resultados. Essa decisão implica em modificações nos aspectos típicos dos ECR para melhorar a viabilidade do estudo.

Os ECE geralmente são realizados em centros de pesquisa com profissionais treinados, enquanto os ECP podem ser realizados em vários tipos de centros de

Tabela 1. Diferenças entre ensaios clínicos explicativos e ensaios clínicos pragmáticos.

	Ensaio clínico explicativo	Ensaio clínico pragmático
Geral		
Objetivo	Eficácia e segurança de uma nova intervenção.	Eficácia e segurança de longo prazo. Otimização da generalização dos resultados dos estudos.
Recrutamento	Recrutamento ativo é necessário.	Menos rigoroso. Pode utilizar registros de doenças.
Participantes	Altamente selecionados (muitos critérios de exclusão)	Semelhante aos pacientes que receberiam a intervenção se ela se tornasse padrão de atendimento.
Desenho do estudo		
Aplicação da intervenção	Requer visitas frequentes ao local de estudo para a administração da intervenção e avaliações de segurança.	Os procedimentos do estudo e os requisitos de coleta de dados estão minimizados. A intervenção é administrada como na prática normal.
Desfechos de segurança	Coleta e descrição precisas de eventos adversos.	Dados de segurança de longo prazo em alguns casos, geralmente menos complexos e semelhantes ao padrão de atendimento.
Randomização	Presente. Elimina diferenças significativas entre grupos.	Pode ser mais complexa. Pode ser realizada no nível do paciente, de cluster ou do profissional de saúde.
Risco de viés	Mínimo.	Maior devido ao menor controle sobre outras variáveis. Pode ser manejado.
Outros		
Considerações éticas	É necessário o consentimento livre e esclarecido dos participantes e a aprovação do Comitê de Ética institucional e de entidades reguladoras.	Menos complicado. Os requisitos podem ser dispensados em alguns casos
Financiamento	Geralmente pela indústria.	Variável. Co-financiado pela indústria e pelo governo.

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

2. INFANT Foundation, Buenos Aires, Argentina.

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

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

saúde (hospitais, clínicas e consultórios particulares) e por diferentes profissionais de saúde, muitos dos quais sem treinamento prévio em pesquisa; em nosso exemplo, o estudo ocorre em mais de 40 postos de saúde.⁽¹⁾ Isso aumenta a generalização dos resultados.

Os participantes dos ECP, como os do nosso exemplo, tendem a ser uma população heterogênea com critérios mínimos para sua seleção e com uma faixa etária mais ampla, enquanto os participantes dos ECE são frequentemente mais homogêneos e altamente selecionados ou compartilham uma patologia comum.⁽²⁾

Os dois tipos de ensaios clínicos utilizam um grupo controle; no entanto, os ECP geralmente utilizam outro grupo de braço ativo, muitas vezes um grupo de tratamento padrão ao invés de um grupo placebo. Em nosso exemplo, o grupo “alta dose” está sendo comparado ao grupo “dose padrão”. Os desfechos em ECP geralmente são centrados no paciente, como óbitos, hospitalizações, sintomas, incapacidade e qualidade de vida, o que facilita a coleta de dados com um sistema de vigilância mais flexível.⁽²⁾ O seguimento dos participantes de ECE normalmente requer várias visitas ao local do estudo, enquanto o acompanhamento nos ECP é menos rigoroso; em nosso exemplo, os pesquisadores coletam periodicamente dados fornecidos

pelos prontuários eletrônicos do sistema público de saúde. Outras características principais dos dois tipos de estudos estão resumidas na Tabela 1.

Devido a preocupações sobre adesão e seguimento menos rigorosos nos ECP, a coleta de dados de alta qualidade, o design estatístico robusto e o cegamento ao definir e determinar o desfecho do estudo são essenciais para a obtenção de resultados confiáveis.⁽²⁾ A ferramenta *Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary* (PRECIS-2)⁽³⁾ é útil para conduzir e aumentar a robustez dos ECP.

PONTOS-CHAVE

1. Os ECP são cada vez mais utilizados na pesquisa clínica, pois oferecem evidências sobre intervenções em circunstâncias da vida real.
2. Os ECP fornecem informações de suma importância para novas intervenções, processos de desenvolvimento e tomadas de decisões em saúde pública, informando a prática clínica.
3. A correta implementação dos ECP com delineamento estatístico robusto, coleta de dados de alta qualidade e seguimento são essenciais para aumentar sua validade.

REFERÊNCIAS

1. Hollingsworth R, Palmu A, Pepin S, Dupuy M, Shrestha A, Jokinen J, et al. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: Rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2021;237:54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.03.007>
2. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454-463. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510059>
3. PRECIS-2 [homepage on the Internet]. Aberdeen: University of Aberdeen; c2016 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <http://www.precis-2.org/>



Avaliando o pulmão envelhecido: desafios da interpretação de testes de função pulmonar em idosos

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

CONTEXTO

O número de idosos (com idade ≥ 65 anos) em todo o mundo deverá triplicar até 2050, sendo que um quarto desses indivíduos estará na faixa etária dos “idosos longevos” (com idade > 85 anos).⁽¹⁾ A prevalência de doenças pulmonares crônicas e de comorbidades que podem influenciar os testes de função pulmonar aumenta com o envelhecimento. Conhecer os efeitos fisiológicos da senescência no sistema respiratório é fundamental para evitar o subdiagnóstico ou o sobrediagnóstico de doenças respiratórias em idosos.

VISÃO GERAL

Um homem de 77 anos, com carga tabágica = 50 anos-maço — ele havia deixado de fumar 10 anos antes — insuficiência cardíaca (fração de ejeção do ventrículo esquerdo = 36%) e fibrilação atrial, apresentou dispneia progressiva (3 pontos na escala modificada do *Medical Research Council*) após uma infecção do trato respiratório inferior que foi tratada em casa. A radiografia de tórax mostrou pequenas opacidades lineares no lobo inferior direito. O paciente recebeu diagnóstico de DPOC com base nos seguintes dados: a) $VEF_1/CVF < 0,7$ (porém

Tabela 1. Efeitos do envelhecimento nos testes de função pulmonar, com implicações práticas para a interpretação. Os efeitos são mais pronunciados em indivíduos com mais de 75 anos, sendo ainda mais acentuados em idosos longevos (com idade > 85 anos).

Mudança de direção	Principal mecanismo putativo	Possível erro de interpretação
Espirometria		
↓ VEF_1/CVF	Maior diminuição dos fluxos do que dos volumes pulmonares à medida que a idade avança	Falso positivo para doença pulmonar obstrutiva
↓ VEF_1	↓ retração elástica pulmonar, deslocamento a montante do ponto de estrangulamento	Superestimação do comprometimento funcional causado por doença pulmonar obstrutiva subjacente
↓ CVF	↑ VR e, secundariamente, ↓ CPT	Superestimação do comprometimento funcional causado por doença pulmonar restritiva subjacente
↑ diferença entre CVL-CVF resultando em ↓ VEF_1/CVL	↑ compressibilidade/colapsabilidade das pequenas vias aéreas na manobra forçada	Falso positivo para doença pulmonar obstrutiva
↓ $FEF_{25-75\%}$	Como acima, e ↓ diâmetro dos bronquíolos inferiores	Falso positivo para doença das pequenas vias aéreas
Pletismografia corporal		
↑ VR e ↑ VR/CPT	↑ volume de fechamento, espaços aéreos distais aumentados (sacos alveolares distendidos, coalescência alveolar)	Superestimação do comprometimento funcional causado por doença pulmonar obstrutiva subjacente
↑ CRF, ↑ CRF/CPT	↑ capacidade de fechamento, deslocamento para cima do volume de equilíbrio CPT-VR	Como acima
↓ CPT	Preponderância da rigidez da parede torácica em relação à perda da retração elástica pulmonar	Superestimação do comprometimento funcional causado por doença pulmonar restritiva subjacente
Resistência das vias aéreas		
↑ sRaw	Todos os anteriores	Falso positivo para doença pulmonar obstrutiva
Trocas gasosas		
↓ DL_{CO}	↓ área anatômica-funcional para trocas gasosas, distribuição heterogênea da ventilação (↓ V_A)	Superestimação do comprometimento funcional causado por doença subjacente (incluindo doença vascular pulmonar)
↓ PaO_2	Como acima	Como acima

↑: aumento do/da; ↓: diminuição do/da; CVL: capacidade vital lenta; CRF: capacidade residual funcional; sRaw: *specific airway resistance* (resistência específica das vias aéreas); e V_A : volume alveolar.

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

acima do limite inferior da normalidade); b) VEF_1/CV "lenta" abaixo do limite inferior da normalidade; c) redução limítrofe do $FEF_{25-75\%}$, com algum "scooping" expiratório (concavidade da alça expiratória); d) aumento discreto do VR; e) ligeira redução da DL_{CO} . O formoterol inalatório não melhorou a dispneia; causou efeitos colaterais indesejáveis (palpitações e tontura) e, portanto, foi suspenso. A dispneia cedeu após algumas semanas de fisioterapia respiratória para a eliminação de secreções.

Há relação entre o envelhecimento e a perda tanto da retração elástica pulmonar como de ligações alveolares às pequenas vias aéreas, ambas as quais contribuem para a diminuição dos fluxos expiratórios e, consequentemente, do VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ (a-c acima). Fluxos meso e tele-expiratórios baixos podem criar uma ligeira concavidade na curva de fluxo expiratório (c). O aumento do volume de relaxamento do sistema respiratório e a tendência ao fechamento das vias aéreas em baixos volumes pulmonares causam o aumento da capacidade residual funcional e do VR (d), respectivamente. A CPT pode permanecer inalterada ou diminuir em decorrência da maior rigidez da parede torácica, reduzindo a capacidade inspiratória e a CV.⁽²⁾ Como as pequenas vias aéreas tendem a se fechar mais cedo durante uma manobra expiratória forçada do que durante uma manobra expiratória "lenta", a CVF diminui mais do que a CV; assim, a relação VEF_1/CV diminui mais do que a relação VEF_1/CVF (a-b acima).⁽³⁾ Como o volume em que as pequenas vias aéreas começam

a se fechar durante a expiração aumenta mais do que a capacidade residual funcional, as desigualdades na distribuição da ventilação podem diminuir a eficiência das trocas gasosas pulmonares. Dilatação dos espaços aéreos sem destruição alveolar distinta e densidade reduzida dos bronquíolos membranosos sugerem a coalescência de alvéolos menores e maiores, reduzindo a superfície funcional para trocas gasosas e, ao mesmo tempo, aumentando áreas de alta relação ventilação-perfusão.⁽²⁾ O corolário é a redução, em virtude da idade, da DL_{CO} (e) e da PaO_2 , bem como o aumento do gradiente alveoloarterial de oxigênio (Tabela 1).

MENSAGEM CLÍNICA

Várias alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento podem simular as anormalidades induzidas pela doença das vias aéreas, incluindo fluxos expiratórios baixos, volumes pulmonares operantes aumentados e desigualdades na distribuição da ventilação. Por outro lado, a predominância da rigidez da parede torácica em relação à perda da retração elástica pulmonar pode gerar preocupações injustificadas a respeito de restrição, particularmente na presença de obesidade moderada a grave.⁽⁴⁾ O fato de que os valores de referência são menos precisos nos extremos de idade complica ainda mais esse cenário.⁽⁵⁾ É preciso muito cuidado para evitar o sobrediagnóstico de doença respiratória (ou a superestimação do comprometimento causado por doenças preexistentes) em idosos.

REFERÊNCIAS

1. National Institutes of Health. National Institute on Aging [homepage on the Internet]; Bethesda: National Institute on Aging [updated: 2011 Oct; cited: 2022 Jul 19]. Global health and aging: Preface. [Adobe Acrobat document; 32p.]. Available from: https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/global_health_aging.pdf
2. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. The Lung Function Laboratory to Assist Clinical Decision-making in Pulmonology: Evolving Challenges to an Old Issue. *Chest*. 2020;158(4):1629-1643. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.064>
3. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, et al. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV_1/FVC Ratio?. *Chest*. 2019;156(3):497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.001>
4. Marillier M, Bernard AC, Reimao G, Castelli G, Alqurashi H, O'Donnell DE, et al. Breathing at Extremes: The Restrictive Consequences of Super- and Super-Super Obesity in Men and Women. *Chest*. 2020;158(4):1576-1585. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.006>
5. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Lung function: what constitutes (ab)normality?. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20220096. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220096>



Determinantes de mortalidade em pacientes com COVID-19 em estado crítico durante a primeira onda da doença: estudo multicêntrico no Brasil

Fernando Jose da Silva Ramos^{1,2}, Fernanda Chohfi Atallah^{1,2},
Maria Aparecida de Souza¹, Elaine Maria Ferreira¹, Flavia Ribeiro Machado¹,
Flavio Geraldo Resende Freitas^{1,3}

1. Serviço de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital BP Mirante, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital SEPACO, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 7 março 2022.
Aprovado: 7 junho 2022.

Trabalho realizado no Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil; Hospital BP Mirante, São Paulo (SP) Brasil; e Hospital SEPACO, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar desfechos clínicos e fatores associados à mortalidade, com foco em infecções secundárias, em pacientes com COVID-19 em estado crítico em três hospitais brasileiros durante a primeira onda da pandemia. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo envolvendo pacientes adultos com COVID-19 internados nas UTIs participantes entre março e agosto de 2020. Analisaram-se características clínicas, comorbidades, fonte de infecção por SARS-CoV-2, dados laboratoriais, dados microbiológicos, complicações e causas de óbito. Os fatores associados à mortalidade hospitalar foram avaliados por meio de modelos de regressão logística. **Resultados:** Foram incluídos 645 pacientes com média de idade de 61,4 anos. Desses, 387 (60,0%) eram do sexo masculino, 12,9% (83/643) haviam sido submetidos a transplante de órgão sólido, e quase 10% (59/641) apresentaram infecção nosocomial por COVID-19. Durante a internação na UTI, 359/644 pacientes (55,7%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, 225 (34,9%) necessitaram de terapia renal substitutiva, 337 (52,2%) receberam vasopressores, e 216 (33,5%) apresentaram infecções hospitalares (IHs), causadas principalmente por bactérias Gram-negativas multirresistentes. As IHs associaram-se de forma independente a maior risco de óbito. As principais causas de óbito foram choque refratário e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, mas não SDRA, como relatado anteriormente na literatura. **Conclusões:** Neste estudo, a maior parte de nossa coorte necessitou de ventilação mecânica invasiva, e quase um terço apresentou IHs, que se associaram de forma independente a maior risco de óbito. Outros fatores relacionados à mortalidade foram Índice de Comorbidade de Charlson, SOFA na admissão e complicações clínicas durante a internação na UTI. A infecção nosocomial por COVID-19 não se associou à mortalidade. As principais causas imediatas de óbito foram choque refratário e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.

Descritores: COVID-19/mortalidade; Seps; Insuficiência de múltiplos órgãos.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 continua a impactar os sistemas de saúde em todo o mundo desde que casos foram relatados pela primeira vez na China em dezembro de 2019. Um número significativo de pacientes com COVID-19 desenvolve doença crítica e necessita de tratamento em UTI.⁽¹⁾ As taxas de mortalidade na UTI variam de 8,1% a 97% naqueles que necessitam de ventilação mecânica, dependendo do país ou do período da pandemia.⁽²⁻⁵⁾

A idade mais avançada e as condições crônicas preexistentes de saúde estão fortemente associadas à mortalidade hospitalar.^(1,6,7) No entanto, as taxas de mortalidade de pacientes com COVID-19 em estado crítico estão relacionadas não apenas com a gravidade da doença, mas também com fatores modificáveis,

como a cepa na UTI, infecções hospitalares (IHs) e aspectos organizacionais.⁽⁸⁻¹¹⁾ As informações sobre a causalidade e o mecanismo de óbito não são claras e são conflitantes.^(12,13) O impacto da COVID-19 nosocomial também é inconsistente.⁽¹⁴⁾ Embora a característica clínica mais preocupante da COVID-19 seja a SDRA com necessidade ventilação mecânica invasiva (VMI) e, geralmente, a insuficiência respiratória seja relatada como a principal causa de óbito,⁽¹⁵⁾ o papel das IHs por COVID-19, da seps bacteriana e da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) precisa ser mais bem esclarecido, principalmente em países de baixa e média renda (PBMR).⁽¹⁶⁾

O objetivo do presente estudo foi investigar as características clínicas e fatores associados à mortalidade hospitalar, com foco em infecções secundárias, em pacientes com COVID-19 em estado crítico.

Endereço para correspondência:

Fernando Jose da Silva Ramos. Serviço de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva, Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, Rua Napoleão de Barros, 737, CEP 04024-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 97337-1284. E-mail: ramosfjs@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo envolvendo pacientes adultos com COVID-19 internados nas UTIs de três diferentes hospitais da cidade de São Paulo (SP). O Hospital São Paulo é um hospital universitário público da Universidade Federal de São Paulo com 35 leitos de UTI exclusivos para pacientes com COVID-19, enquanto o Hospital SEPACO e o Hospital BP Mirante são hospitais privados com 40 e 14 leitos de UTI exclusivos para pacientes com COVID-19, respectivamente. As três UTIs estavam ativas antes da pandemia e possuíam equipes adequadas, insumos e rotinas bem estabelecidas, como visitas multidisciplinares diárias e protocolos clínicos. As três instituições desenvolveram diretrizes específicas para o manejo de pacientes com COVID-19, incluindo os principais aspectos dos cuidados, como critérios de internação, uso de equipamentos de proteção individual, suporte de ventilação não invasiva (VNI), suporte de VMI, manejo hemodinâmico, sedação, analgesia, nutrição, uso de esteroides e reabilitação. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo aprovou o estudo (Protocolo n. 38065220.9.1001.5505). Em virtude da natureza retrospectiva do estudo, o consentimento livre e esclarecido foi dispensado.

Todos os pacientes adultos consecutivos internados nas UTIs participantes entre 10 de março e 31 de agosto de 2020 foram incluídos no estudo. Todos os pacientes tinham diagnóstico confirmado de COVID-19 ou alta suspeita clínica. Os casos confirmados foram aqueles com resultados positivos de RT-PCR de amostras de *swabs* nasofaríngeos, LBA ou aspirados nasofaríngeos/traqueais. Os casos suspeitos foram definidos com base na presença de sintomas clínicos, história clínica compatível e resultados de TC altamente sugestivos de COVID-19. Não houve critérios de exclusão.

O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Também foram coletados desfechos secundários como fonte de infecção por SARS-CoV-2 (adquirida na comunidade ou nosocomial), complicações clínicas, mortalidade por transplante de órgão sólido, principal causa de óbito, prevalência de infecções secundárias e perfil microbiológico.

Os dados foram coletados por meio de uma plataforma baseada na Web (REDCap—*Research Electronic Data Capture*) que foi acessada site por site. Foram utilizados dados de prontuários médicos eletrônicos e de um banco de dados administrativo eletrônico (Epimed Solutions, Rio de Janeiro, Brasil). Foram coletados dados referentes a características demográficas e clínicas (idade, sexo, comorbidades, fonte de internação na UTI, diagnóstico e presença de coinfeção bacteriana/fúngica), fonte de infecção por SARS-CoV-2 (adquirida na comunidade ou nosocomial), gravidade da doença determinada pela pontuação no *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) e no SOFA na admissão na UTI para pacientes com COVID-19 adquirida na comunidade e nosocomial, principais fármacos administrados durante as primeiras 48 h

de internação na UTI (oseltamivir, terapia antiviral, antibióticos, antifúngicos e corticosteroides), dados laboratoriais e presença de fragilidade definida por uma pontuação > 4 na *Clinical Frailty Scale*.⁽¹⁷⁾ Foi registrado o uso de recursos como oxigenoterapia, VNI, cateter nasal de alto fluxo, VMI, vasopressores, terapia renal substitutiva (TRS), terapia de pronação, oxigenação por membrana extracorpórea e óxido nítrico durante a internação na UTI. Também foram registradas as principais complicações durante a internação na UTI, com foco em IHS e em bactérias e fungos isolados em culturas. As IHS foram definidas de acordo com os prontuários médicos e as culturas positivas. As IHS relatadas ou suspeitas foram confirmadas ou descartadas pelos autores deste estudo. Os médicos assistentes e a equipe da UTI, juntamente com os familiares ou representantes legais dos pacientes e conforme as normas éticas brasileiras, deliberaram sobre cuidados paliativos. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar. Foram coletados dados sobre o tempo de internação na UTI e no hospital e a principal causa imediata de óbito na UTI relatada pelo médico assistente. A principal causa imediata de óbito (Quadro S1) também foi confirmada ou refutada por um dos membros de nossa equipe de pesquisa com o auxílio de um formulário estruturado adaptado de estudos anteriores.^(12,18) Nossos resultados foram relatados de acordo com as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.⁽¹⁹⁾

Análise estatística

Não foram realizados cálculos de tamanho de amostra para este estudo exploratório descritivo. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas, por meio de medianas e intervalos interquartis ou médias e desvios-padrão. Na comparação entre sobreviventes e não sobreviventes, os testes t de Student e Mann-Whitney foram utilizados para variáveis contínuas com distribuição normal e não normal, respectivamente. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson.

As associações com a mortalidade hospitalar foram estimadas por meio de um modelo de regressão logística. Foram incluídas no modelo todas as variáveis com valor de $p < 0,05$ na análise univariada, inclusive as basais e as durante a evolução, bem como os fármacos utilizados durante a internação na UTI. A fim de limitar o número de variáveis para evitar sobreajuste (*overfitting*), tanto a plausibilidade biológica quanto a colinearidade foram avaliadas. A colinearidade foi avaliada inicialmente examinando-se a matriz de dispersão e o coeficiente de correlação de Pearson para variáveis contínuas ou a tabulação cruzada para variáveis categóricas. Na presença de colinearidade (por exemplo, escore de fragilidade e idade; tipo de infecção e fonte de internação; e neutrófilos e linfócitos), a variável mais relevante do ponto de vista clínico foi mantida no modelo. Os resultados foram expressos em razões de chances (*odds ratios*) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Em todos os testes, o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico R 4.0 (R Core Team, 2018).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 645 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 que foram internados nas UTIs participantes entre 10 de março e 31 de agosto de 2020. A média de idade foi de $61,4 \pm 16,6$ anos. A maioria eram homens (387 [60,0%]) e brancos (434 [67,2%]). As características demográficas e as comorbidades estão descritas na Tabela 1. Hipertensão

e diabetes foram as comorbidades mais frequentes (Índice de Comorbidade de Charlson = $3,7 \pm 2,6$). A fragilidade estava presente em 20,4% de nossos pacientes, e 83 (12,9%) tinham história de transplante de órgão sólido, principalmente transplante de rim. A principal fonte de internação foi o serviço de emergência (398 pacientes [62,1%]), e 582 (90,8%) apresentavam COVID-19 adquirida na comunidade. A Tabela S1 mostra os dados laboratoriais na admissão.

Os dados referentes à gravidade da doença e suporte orgânico durante a internação na UTI estão disponíveis na Tabela 2. A média do SAPS 3 foi de $53,8 \pm 15,3$,

Tabela 1. Variáveis demográficas e comorbidades.^a

Variáveis	Desfecho hospitalar		Total	OR	IC95%		p*
	Alta (n = 371)	Óbito (n = 274)			2,5%	97,5%	
Idade, anos	58,1 $\pm$ 17,7	65,9 $\pm$ 13,9	61,4 $\pm$ 16,6	1,03	1,02	1,04	< 0,01
Cor da pele							
Branca	258/371 (69,5)	176/274 (64,2)	434/645 (67,3)	1 (ref.)	-	-	-
Preta	30/371 (8,1)	21/274 (7,7)	51/645 (7,9)	1,03	0,57	1,85	0,93
Parda	75/371 (20,2)	73/274 (26,6)	148/645 (22,9)	1,43	0,98	2,08	0,06
Amarela	8/371 (2,2)	4/274 (1,5)	12/645 (1,9)	0,73	0,22	2,47	0,62
Sexo							
Homens	220/371 (59,3)	167/274 (60,9)	387/645 (60,0)	1 (ref.)	-	-	-
Mulheres	151/371 (40,7)	107/274 (39,1)	258/645 (40,0)	0,93	0,68	1,28	0,67
Fonte de internação							
Pronto-socorro	238/368 (64,7)	160/273 (58,6)	398/641 (62,1)	1 (ref.)	-	-	-
Enfermaria	93/368 (25,3)	73/273 (26,7)	166/641 (25,9)	1,17	0,81	1,68	0,1
Outra UTI	10/368 (2,7)	29/273 (10,6)	39/641 (6,1)	4,31	2,05	9,10	< 0,01
Outro hospital	27/368 (7,3)	11/273 (4,0)	38/641 (5,9)	0,61	0,29	1,26	0,18
COVID-19							
Adquirida da comunidade	348/368 (94,6)	234/273 (85,7)	582/641 (90,8)	1 (ref.)	-	-	-
Nosocomial	20/368 (5,4)	39/273 (14,3)	59/641 (9,2)	2,90	1,65	5,10	< 0,01
Comorbidades							
Índice de Comorbidade de Charlson	2,9 $\pm$ 2,5	4,7 $\pm$ 2,4	3,7 $\pm$ 2,6	1,33	1,24	1,42	< 0,01
Diabetes (não complicada)	75/371 (20,2)	53/274 (19,3)	128/645 (19,8)	0,95	0,639	1,401	0,78
Diabetes (complicada)	57/371 (15,4)	77/274 (28,1)	134/645 (20,8)	2,15	1,464	3,168	< 0,01
Doença cardíaca crônica	46/370 (12,4)	74/272 (27,2)	120/642 (18,7)	2,63	1,75	3,96	< 0,01
Hipertensão	221/371 (59,6)	201/272 (73,9)	422/643 (65,6)	1,92	1,37	2,70	< 0,01
Doença renal crônica	58/371 (15,6)	76/271 (28,0)	134/642 (20,9)	2,10	1,43	3,09	< 0,01
Doença neurológica crônica	27/371 (7,3)	14/271 (5,2)	41/642 (6,4)	0,69	0,36	1,35	0,28
Demência	21/371 (5,7)	10/271 (3,7)	31/642 (4,8)	0,64	0,30	1,38	0,25
Doença hematológica crônica	7/371 (1,9)	13/271 (4,8)	20/642 (3,1)	2,62	1,03	6,66	0,04
Tabagismo							
Atual	16/274 (5,8)	22/236 (9,3)	38/510 (7,5)	1,84	0,94	3,63	0,08
Pregresso	53/274 (19,3)	61/236 (25,8)	114/510 (22,4)	1,54	1,01	2,36	0,04
Obesidade	90/371 (24,3)	41/273 (15,0)	131/644 (20,3)	0,55	0,37	0,83	< 0,01
IMC, kg/m ²	27,6 $\pm$ 6,0	26,3 $\pm$ 6,3	27,0 $\pm$ 6,1	0,96	0,94	0,99	< 0,01
Transplante de órgão sólido	28/371 (7,5)	55/272 (20,2)	83/643 (12,9)	3,10	1,91	5,05	< 0,01
Terapia imunossupressora	38/371 (10,2)	71/270 (26,3)	109/641 (17,0)	3,13	2,03	4,81	< 0,01
Fragilidade (CFS > 4)				1,75	1,19	2,56	< 0,01
Não	307/369 (83,2)	200/268 (74,6)	507/637 (79,6)				
Sim	62/369 (16,8)	68/268 (25,4)	130/637 (20,4)				

ref.: referência; e CFS: *Clinical Frailty Scale*. ^aValores expressos em n/N (%) ou média $\pm$ dp. *Teste exato de Fisher para variáveis categóricas, e testes t de Student e Mann-Whitney para variáveis contínuas.

Tabela 2. Escores de gravidade e tratamento durante a internação na UTI.^a

Variáveis	Desfecho hospitalar		Total	OR	IC95%		p*
	Alta (n = 371)	Óbito (n = 274)			2,5%	97,5%	
Primeiras 24 h							
SAPS 3	47,5 ± 12,0	62,5 ± 15,2	53,8 ± 15,3	1,09	1,07	1,10	< 0,01
SOFA	2,0 [1,0-5,0]	6,0 [4,0-9,0]	4,0 [2,0-7,0] ^b	1,39	1,31	1,48	< 0,01
Vasopressores	39/368 (10,6)	95/273 (34,8)	134/641 (20,9)	4,50	2,97	6,82	< 0,01
Terapia renal substitutiva	18/368 (4,9)	23/273 (8,4)	41/641 (6,4)	1,79	0,95	3,39	0,07
Oxigenoterapia							
Nenhuma	55/370 (14,9)	14/274 (5,1)	69/644 (10,7)	1 (ref.)	-	-	-
Cateter nasal	213/370 (57,6)	117/274 (42,7)	330/644 (51,2)	2,16	1,15	4,05	0,02
Cateter nasal de alto fluxo	31/370 (8,4)	16/274 (5,8)	47/644 (7,3)	2,03	0,87	4,70	0,01
VNI	10/370 (2,7)	7/274 (2,6)	17/644 (2,6)	2,75	0,89	8,51	0,08
VMI	61/370 (16,5)	120/274 (43,8)	181/644 (28,1)	7,73	3,98	14,99	< 0,01
Fármacos em até 48 h							
Oseltamivir	101/370 (27,3)	97/274 (35,4)	198/644 (30,7)	1,46	1,04	2,05	0,03
Ribavirina/lopinavir/ritonavir	100/371 (27,0)	97/274 (35,4)	197/645 (30,5)	1,49	1,06	2,08	0,02
Hidroxicloroquina	65/370 (17,6)	66/274 (24,1)	131/644 (20,3)	1,49	1,01	2,19	0,04
Azitromicina	168/371 (45,3)	120/274 (43,8)	288/645 (44,7)	0,94	0,69	1,29	0,71
Antibióticos	346/371 (93,3)	273/274 (99,6)	619/645 (96,0)	19,73	2,66	146,39	0,003
Terapia antifúngica	2/371 (0,5)	9/274 (3,3)	11/645 (1,7)	6,27	1,34	29,24	0,02
Corticosteroides	154/371 (41,5)	148/274 (54,0)	302/645 (46,8)	1,66	1,21	2,27	0,002
Internação total na UTI							
Vasopressores	106/371 (31,5)	231/274 (68,5)	337/645 (52,2)	19,52	12,4	30,61	< 0,01
Terapia renal substitutiva	61/368 (16,6)	164/273 (60,1)	225/641 (35,1)	7,59	5,26	10,95	< 0,01
Suporte ventilatório							
Cateter nasal de alto fluxo	68/368 (18,5)	43/272 (15,8)	111/640 (17,3)	0,83	0,54	1,26	0,4
VNI	70/365 (19,2)	63/268 (23,5)	133/633 (21,0)	1,28	0,87	1,88	0,24
VMI	108/370 (29,2)	251/274 (91,6)	359/644 (55,7)	50,10	26,3	95,20	< 0,01
Tempo de VMI, dias	13,8 ± 13,6	13,6 ± 14,4	13,7 ± 14,1	-	-	-	0,9
Posição prona	82/367 (22,3)	107/271 (39,5)	189/638 (29,6)	2,27	1,61	3,21	< 0,01
Óxido nítrico	2/371 (0,5)	1/274 (0,4)	3/645 (0,5)	3,12	0,28	34,6	0,56
ECMO	0/367 (0,0)	2/273 (0,7)	2/640 (0,3)	-	-	-	0,18
Tempo de internação na UTI, dias	11,7 ± 29,2	16,8 ± 30,3	13,9 ± 29,7	-	-	-	0,03
Cuidados paliativos	3/370 (0,08)	44/272 (16,1)	47/642 (7,3)	12,67	0,98	162,25	0,07

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score*; ref.: referência; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; e ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea). ^aValores expressos em n/N (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. ^bN = 643. *Teste do qui-quadrado de Pearson, teste t de Student ou teste de Mann-Whitney.

e a mediana do SOFA na admissão na UTI foi de 4,0 (2,0-7,0). Quase 21% (134/641) de nossos pacientes receberam vasopressores, e quase 30% (181/641) necessitaram de VMI na admissão na UTI. O tempo de internação na UTI foi de 13,9 ± 29,7 dias, 55,7% (359/644) de nossa coorte recebeu VMI, quase 30% (189/638) necessitaram de posição prona, e 35,1% (225/641) necessitaram de TRS. A Tabela 3 descreve as complicações clínicas mais frequentes durante a internação na UTI. No geral, a taxa de mortalidade na UTI foi de 39% (252/645). Mais de um terço de nossos pacientes desenvolveu IHS. As culturas positivas foram mais frequentes em sangue e aspirado traqueal, sendo que *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* foram os agentes Gram-negativos predominantes (Tabela 4). Os dados referentes à resistência a fármacos são apresentados no material suplementar (Tabelas S2 a S6) e mostram alta proporção de resistência aos

carbapenêmicos tanto para *Klebsiella pneumoniae* (> 90%) quanto para *Pseudomonas aeruginosa* (50%).

Na análise multivariada, a ocorrência de IHS associou-se de forma independente a maior risco de óbito (OR = 3,57; IC95%: 2,29-5,59; p < 0,001) mesmo após ajuste para idade e SOFA. Pacientes com maior Índice de Comorbidade de Charlson (OR = 1,15; IC95%: 1,02-1,28; p = 0,02) e complicações clínicas, como insuficiência hepática, arritmia cardíaca, isquemia de mão/pé e hemorragia, também apresentaram maiores taxas de mortalidade (Tabela 5). As causas mais frequentes de óbito foram choque refratário e SDMO, mas não hipoxemia (Tabela 6).

DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo, foram analisadas características clínicas e laboratoriais, suporte de UTI,

Tabela 3. Complicações clínicas durante a internação na UTI.^a

Variáveis	Desfecho hospitalar		Total (N = 645)	p*
	Alta (n = 371)	Óbito (n = 274)		
Síndrome coronariana aguda	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,3)	0,15
Arritmias	23 (6,2)	79 (28,8)	102 (15,8)	< 0,01
Miocardite/pericardite	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,3)	0,52
Trombose venosa profunda	11 (3,0)	11 (4,0)	22 (3,4)	0,64
Isquemia de mão/pé	2 (0,5)	21 (7,7)	23 (3,6)	< 0,01
Hemorragia	6 (1,6)	22 (8,0)	28 (4,3)	< 0,01
Readmissão na UTI	16 (4,3)	17 (6,2)	33 (5,1)	< 0,01
Disfunção hepática	4 (1,1)	36 (13,1)	40 (6,2)	< 0,01
Infecção hospitalar	70 (18,9)	146 (53,3)	216 (33,5)	< 0,01
Derrame pleural	4 (1,1)	7 (2,6)	11 (1,7)	0,12
Pneumotórax	8 (2,2)	16 (5,8)	24 (3,7)	0,06
Embolia pulmonar	9 (2,4)	12 (4,4)	21 (3,3)	0,37
Acidente vascular cerebral	2 (0,5)	7 (2,6)	9 (1,4)	0,03
Convulsões	8 (2,2)	12 (4,4)	20 (3,1)	0,06

^aValores expressos em n (%). *Teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado de Pearson.**Tabela 4.** Perfil microbiológico de acordo com a fonte de infecção.^a

Agentes	Amostras					Total ^b
	Sangue	Aspirado traqueal	Urina	Ponta de cateter	Sangue de cateter	
Bactérias Gram-negativas						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (0,3)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,5)
<i>Acinetobacter</i> sp.	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
<i>Escherichia coli</i>	5 (0,8)	2 (0,3)	7 (1,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	14 (2,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21 (3,3)	45 (7,0)	12 (1,9)	7 (1,1)	1 (0,2)	69 (10,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0,3)	17 (2,6)	1 (0,2)	2 (0,3)	0 (0,0)	19 (2,9)
Outros bacilos Gram-negativos	5 (0,8)	8 (1,2)	3 (0,5)	8 (1,2)	0 (0,0)	21 (3,3)
Bactérias Gram-positivas						
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	6 (0,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (0,8)	11 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,3)	2 (0,3)	17 (2,6)
Outros <i>Enterococcus</i> sp.	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,6)
Outros <i>Staphylococcus</i> sp.	50 (7,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	6 (0,9)	7 (1,1)	56 (8,7)
Outros <i>Streptococcus</i> sp.	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Fungos						
<i>Aspergillus</i> spp.	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
<i>Candida albicans</i>	1 (0,2)	16 (2,5)	10 (1,6)	1 (0,2)	0 (0,0)	25 (3,9)
<i>Candida glabrata</i>	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,9)
<i>Candida</i> sp.	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,5)
Outras leveduras	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,6)	1 (0,2)	0 (0,0)	7 (1,1)
Outros patógenos	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)

^aValores expressos em n (%). As frequências relativas foram calculadas como o número de amostras positivas dividido pelo número total de pacientes (N = 645) × 100. ^bO microrganismo pode ter aparecido em mais de uma cultura.

complicações clínicas e causa imediata de óbito na UTI em uma amostra de 645 pacientes adultos com COVID-19 internados em UTI. Constatamos que a maior parte de nossa coorte necessitou de VMI e que quase um terço necessitou de TRS e apresentou IHS como complicação durante a internação na UTI. As principais causas de óbito foram choque refratário e SDMO. Infecções nosocomiais como complicação na admissão na UTI associaram-se a maior mortalidade, mesmo após ajuste para características basais como

idade, Índice de Comorbidade de Charlson, transplante de órgão sólido e SOFA.

A mortalidade hospitalar foi de 42,4% em nossa coorte. Vários estudos relataram resultados semelhantes, e os pacientes que necessitaram de VMI e TRS apresentaram maiores taxas de mortalidade (69,9% e 72,8%, respectivamente).^(2,3,5) Em estudos no Brasil, as taxas de mortalidade relatadas foram geralmente altas. Ranzani et al.⁽²⁰⁾ relataram uma alta taxa de mortalidade (55%) em pacientes de UTI no Brasil e uma taxa ainda

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores associados à mortalidade hospitalar.

Variáveis	OR (IC95%)	p
Uso de oseltamivir em até 48 h após admissão na UTI	1,88 (1,19-2,94)	0,006
Insuficiência hepática	13,60 (4,12-44,51)	< 0,001
Arritmias cardíacas	3,16 (1,76-5,67)	< 0,001
Isquemia de mão/pé	12,55 (2,41-65,57)	0,003
Infecção hospitalar	3,60 (2,33-5,56)	< 0,001
Hemorragia	3,97 (1,36-11,71)	0,012
Idade	1,02 (1,00-1,03)	0,065
SOFA na admissão	1,30 (1,21-1,38)	< 0,001
Índice de Comorbidade de Charlson	1,21 (1,09-1,35)	< 0,001

Foram incluídas no modelo todas as variáveis com valor de $p < 0,05$ nas Tabelas 1 a 3 no modelo univariado. Na presença de colinearidade, foi escolhida a variável de maior relevância clínica (em negrito): tipo de infecção e fonte de internação; fragilidade e idade; SAPS 3, uso de vasopressores, terapia renal substitutiva, suporte ventilatório, plaquetas, creatinina, bilirrubina na admissão e SOFA na admissão; diabetes, doença cardíaca crônica, hipertensão, doença renal crônica, doença hematológica crônica, história de tabagismo e Índice de Comorbidade de Charlson; obesidade e IMC; terapia imunossupressora e transplante de órgão sólido. Foram excluídas as variáveis laboratoriais com dados incompletos.

Tabela 6. Causas de óbito ($n = 269$ pacientes).

Causas	n (%)
Choque refratário	175 (65,1)
Disfunção de múltiplos órgãos	37 (13,8)
Hipoxemia	16 (5,9)
Falência do sistema nervoso central	9 (3,3)
Infarto agudo do miocárdio	7 (2,6)
Choque hemorrágico	3 (1,1)
Embolia pulmonar	2 (0,7)
Outras	20 (7,5)

maior para aqueles em VMI (80%). No entanto, a gravidade da doença, avaliada com base no uso de suporte orgânico, também é alta, principalmente em hospitais públicos. Ferreira et al.⁽⁵⁾ relataram o uso de VMI, vasopressores e TRS, respectivamente, em 79%, 73% e 35% dos pacientes em um hospital público de referência. Socolovitch et al.⁽⁴⁾ relataram dados de um hospital privado durante a primeira onda da COVID-19 e observaram menores taxas de suporte orgânico com o uso de VMI, vasopressores e TRS, respectivamente, em 49,5%, 50,9% e 13,2% dos pacientes. Analisamos pacientes de hospitais privados e públicos e também demonstramos um alto uso de suporte para disfunção orgânica. Em nosso estudo, 55,7% dos pacientes foram submetidos à VMI, aproximadamente 20% utilizaram VNI ou cateter nasal de alto fluxo durante a internação na UTI e 35% necessitaram de TRS. As taxas de mortalidade são influenciadas pela gravidade da doença, e a VMI e a TRS são as intervenções mais associadas ao óbito, sendo medidas substitutas da gravidade. Não avaliamos a mortalidade em relação à principal fonte de renda dos hospitais, pois estudos anteriores no Brasil já demonstraram que amostras de conveniência de hospitais públicos e privados podem causar vies nos resultados.⁽²¹⁾ No entanto, em uma amostra aleatória anterior de pacientes internados em UTIs brasileiras, as taxas de mortalidade dos pacientes sépticos não apresentaram diferenças entre instituições públicas e privadas.⁽²¹⁾

Requião-Moura et al.⁽²²⁾ relataram uma taxa de mortalidade de 58,2% em pacientes transplantados

renais com COVID-19 internados em UTI e uma taxa de mortalidade de 75,7% em pacientes submetidos à VMI. Além disso, os pacientes que necessitaram de TRS apresentaram mortalidade de 69,8%. Alberca et al.⁽²³⁾ analisaram a mortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos e constataram que os transplantados renais e cardíacos apresentaram maior risco de óbito em comparação com os transplantados hepáticos. Quase 35% dos pacientes de nossa coorte necessitaram de TRS, o que é muito superior ao relatado em um estudo anterior.⁽³⁾ Esse achado pode ser explicado pelo número de pacientes renais crônicos e transplantados renais em nossa coorte. Um estudo multicêntrico no Brasil incluiu dados de 35 centros de transplante renal, envolvendo 1.680 hospitalizações e 577 internações em UTI por COVID-19, e relatou que 23,4% dos pacientes necessitaram de TRS.⁽²²⁾ Em parte, nossas maiores taxas de mortalidade em pacientes em VMI e TRS podem ser explicadas pela gravidade da doença na admissão na UTI e pela alta proporção de pacientes transplantados. Pacientes com história de transplante são imunossuprimidos e correm risco de doença mais grave e IHS.⁽²⁴⁾

Em nossa coorte, houve uma alta incidência de IHS (33,5%), sendo que *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* foram as bactérias Gram-negativas mais isoladas nas culturas. Vários estudos relataram alta incidência e mortalidade por IHS secundárias em pacientes com COVID-19.^(9,25) Dados da Itália sobre 774 pacientes adultos com COVID-19 grave em 8 hospitais *hub* italianos mostraram que 359 pacientes (46%) desenvolveram 759 IHS.⁽⁹⁾ Os autores relataram uma alta prevalência de bactérias multirresistentes (35% de todos os agentes isolados). Como esperado, a pneumonia associada à ventilação mecânica, as infecções da corrente sanguínea e as infecções da corrente sanguínea associadas a cateter foram as IHS mais frequentes.⁽⁹⁾ As IHS prolongaram a VMI e a hospitalização, e as IHS complicadas por choque séptico quase dobraram a mortalidade. Não há dados robustos de PBMR sobre IHS em pacientes com COVID-19. Uma revisão sistemática relatou 44% de infecção

nosocomial em pacientes com COVID-19 na China, sugerindo que o impacto pode ser maior em PBMR do que em países desenvolvidos.⁽²⁶⁾ Nossos dados mostraram que as IHS, que potencialmente podem levar à sepse, associaram-se à mortalidade mesmo após o ajuste para características basais, sugerindo que medidas preventivas são fundamentais para reduzir a mortalidade associada à COVID-19 em PBMR.

No presente estudo, 56 pacientes (9,2%) apresentaram COVID-19 nosocomial. Read et al.⁽²⁷⁾ estimaram que quase 11,3% dos casos de COVID-19 ocorreram após a admissão hospitalar no Reino Unido. Anteriormente, no início da pandemia de COVID-19, Wake et al.⁽²⁸⁾ descreveram resultados semelhantes. Recentemente, uma meta-análise relatou que a COVID-19 nosocomial está associada a maior risco de mortalidade em comparação com a COVID-19 adquirida na comunidade, especialmente em pacientes imunossuprimidos.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, não observamos os mesmos resultados. Um dos potenciais motivos pode ter sido as altas taxas de mortalidade mesmo para a COVID-19 adquirida na comunidade em nossa população, o que pode ter causado viés nos resultados.

As causas mais frequentes de óbito em nossa coorte foram choque refratário e SDMO, diferentemente de outros estudos em que a insuficiência respiratória foi a principal causa de óbito, com uma proporção menor de pacientes morrendo por choque e insuficiência de múltiplos órgãos.^(13,15,29,30) Ketcham et al.⁽¹⁵⁾ relataram que a disfunção orgânica mais frequente antes do óbito foi a insuficiência pulmonar (81,7%), sendo que choque séptico foi a causa primária de óbito em apenas 26,8% dos casos. Gupta et al.⁽³⁰⁾ analisaram a causa de óbito em 787 pacientes e constataram que 92,7% deles morreram por insuficiência respiratória; no entanto, quase 40% também apresentaram choque séptico. Dados de PBMR são escassos, mas Aggarwal et al.⁽¹¹⁾ recentemente relataram sepse e SDMO como as principais causas de óbito em pacientes com COVID-19 na Índia, seguidas por SDRA e choque cardiogênico. Uma possível explicação para a inconsistência nas taxas de mortalidade e principais causas de óbito pode estar relacionada aos recursos financeiros dos hospitais, conforme relatado anteriormente para sepse.^(21,31) As principais causas de óbito são influenciadas pelas taxas de sepse bacteriana e fúngica em consequência das IHS, que provavelmente levam a uma maior frequência de choque séptico refratário e SDMO. Dados anteriores

já sugeriam que as taxas de IHS são mais altas em ambientes com poucos recursos.⁽³²⁾ Além disso, a superlotação das UTIs, leitos temporários de UTI, a falta de profissionais de saúde treinados e experientes, a baixa proporção enfermeiro-paciente, a presença da síndrome de *burnout* na equipe, a insuficiência de equipamentos e insumos médicos, a gestão (*stewardship*) de antibióticos, a carga de trabalho da equipe e a prevenção de infecções podem contribuir para o aumento das taxas de IHS, o uso excessivo de antibióticos e o aumento da multirresistência.⁽¹⁰⁾

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Trata-se de um estudo multicêntrico, com coleta detalhada de dados com foco na relevância das infecções secundárias no desfecho de pacientes com COVID-19, incluindo dados sobre microbiologia e multirresistência. No entanto, também apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo retrospectivo que coletou dados de registros eletrônicos em saúde referentes à primeira onda da pandemia de COVID-19 no Brasil. Em segundo lugar, estimamos as IHS de acordo com prontuários médicos e culturas positivas, mas não utilizamos um critério específico para confirmar a infecção.

Em conclusão, a taxa de mortalidade associada à COVID-19 em nossa coorte foi semelhante à de relatos internacionais, sendo muito alta em pacientes em VMI e TRS. A mortalidade associou-se à presença de IHS mesmo após ajuste para fatores conhecidos de risco como comorbidades, transplante de órgão sólido, gravidade da doença e idade. Refletindo a relevância da sepse, a principal causa de óbito foi choque refratário. Medidas de prevenção de IHS devem ser enfatizadas para melhorar os desfechos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FJSR: autor responsável pelo artigo desde o início até a publicação. FJSR, FCA, MAS, EMF, DYVT, ESP, FSCS, MJ, NFN, FSVA, TMLA, FRM e FGRF: desenho do estudo. FJSR, FCA, MAS, EMF, FRM e FGRF: coleta dos dados. FJSR, FCA, MAS, EMF, DYVT, ESP, FSCS, MJ, NFN, FSVA, TMLA, FRM e FGRF: análise e interpretação dos dados, bem como redação e revisão do manuscrito. Todos os autores: aprovação final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care*. 2020;24(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03006-1>
3. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):47-54. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.017>
4. Socolovitch RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in São Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243269>
5. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouissou LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):92. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00882-w>

6. Karagiannis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Maltzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):853-862. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
7. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2021 Jul 1;181(7):1021]. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345-1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
8. Churpek MM, Gupta S, Spicer AB, Parker WF, Fahrenbach J, Brenner SK, et al. Hospital-Level Variation in Death for Critically Ill Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(403-411):403-411. <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4547OC>
9. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454-465. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
10. da Silva Ramos FJ, de Freitas FGR, Machado FR. Sepsis in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: how often and how severe?. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(5):474-479. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000861>
11. Aggarwal R, Bhatia R, Kulshrestha K, Soni KD, Viswanath R, Singh AK, et al. Clinicoepidemiological Features and Mortality Analysis of Deceased Patients with COVID-19 in a Tertiary Care Center. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(6):622-628. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23848>
12. Ketcham SW, Sedhai YR, Miller HC, Bolig TC, Ludwig A, Co I, et al. Causes and characteristics of death in patients with acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):391. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03108-w>
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6;]. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
14. Ponsford MJ, Ward TJC, Stoneham SM, Dallimore CM, Sham D, Osman K, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Inpatient Mortality Associated With Nosocomial and Community COVID-19 Exposes the Vulnerability of Immunosuppressed Adults. *Front Immunol.* 2021;12:744696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744696>
15. Ketcham SW, Bolig TC, Molling DJ, Sjoding MW, Flanders SA, Prescott HC. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):1076-1079. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1381RL>
16. Salluh JIF, Burghi G, Haniiffa R. Intensive care for COVID-19 in low- and middle-income countries: research opportunities and challenges. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):226-229. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06285-y>
17. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J.* 2020;23(3):210-215. <https://doi.org/10.57770/cgj.23.463>
18. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10(6):R154. <https://doi.org/10.1186/cc5086>
19. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4(10):e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
20. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baiao F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
21. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180-1189. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5)
22. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254822>
23. Alberca RW, Alberca GGF, Netto LC, Orfali RL, Gozzi-Silva SC, da Silva Duarte AJ, et al. COVID-19 Severity and Mortality in Solid Organ Transplantation: Differences between Liver, Heart, and Kidney Recipients. *Transplantation.* 2021;2:296-303. <https://doi.org/10.3390/transplantation2030030>
24. Mohammed AH, Blebil A, Dujaili J, Rasool-Hassan BA. The Risk and Impact of COVID-19 Pandemic on Immunosuppressed Patients: Cancer, HIV, and Solid Organ Transplant Recipients. *AIDS Rev.* 2020;22(3):151-157. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.20000052>
25. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Coda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13319. <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
26. Zhou Q, Gao Y, Wang X, Liu R, Du P, Wang X, et al. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(10):629. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3324>
27. Read JM, Green CA, Harrison EM, Docherty AB, Funk S, Harrison J, et al. Hospital-acquired SARS-CoV-2 infection in the UK's first COVID-19 pandemic wave. *Lancet.* 2021;398(10305):1037-1038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01786-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01786-4)
28. Wake RM, Morgan M, Choi J, Winn S. Reducing nosocomial transmission of COVID-19: implementation of a COVID-19 triage system. *Clin Med (Lond).* 2020;20(5):e141-e145. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0411>
29. Contou D, Cally R, Sarfati F, Desaint P, Fraissé M, Plantefève G. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2021;25(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03492-x>
30. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180(11):1555] [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2021 Aug 1;181(8):1144]. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-1447. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
31. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
32. Rosenthal VD, Duszynska W, Ider BE, Gurskis V, Al-Ruzzieh MA, Myatra SN, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, Adult and Pediatric Units, Device-associated Module. *Am J Infect Control.* 2021;49(10):1267-1274. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.04.077>



Conhecimento, atitudes e práticas em relação à COVID-19 entre profissionais de saúde na América Latina

Mayson Laércio de Araújo Sousa^{1,2,*}, Iara S Shimizu^{1,3}, Cecilia M Patino⁴, Carlos A. Torres-Duque^{5,6}, Ignacio Zabert⁷, Gustavo E Zabert⁷, Rogelio Perez-Padilla⁸, Fabio Varón-Vega^{5,9,10}, Mark Cohen¹¹, Juliana C Ferreira¹¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar o conhecimento, atitudes e práticas em relação à COVID-19 entre profissionais de saúde atuantes em países da América Latina durante o primeiro surto da pandemia. **Métodos:** Estudo multinacional transversal com uso de questionário on-line autoaplicável. A versão final do questionário foi composta por 40 perguntas, organizadas em cinco seções: características demográficas e profissionais; conhecimento sobre COVID-19; atitudes em relação à COVID-19; práticas relacionadas à COVID-19; e recursos institucionais. **Resultados:** O estudo envolveu 251 profissionais de saúde de 19 países da América Latina que aceitaram participar. Em nossa amostra, 77% dos profissionais de saúde participaram de algum tipo de treinamento institucional sobre COVID-19 e 43% tiveram baixa pontuação de conhecimento sobre COVID-19. O conhecimento sobre COVID-19 apresentou associação com o tipo de instituição de saúde (pública/privada), disponibilidade de treinamento institucional e fontes de informação. Receio de não prestar atendimento adequado foi relatado por 60% dos participantes. As estratégias ventilatórias mais utilizadas foram ventilação mecânica protetora, manobras de recrutamento alveolar e posição prona, e o uso de medicamentos para tratar a COVID-19 foi baseado principalmente em protocolos institucionais. **Conclusões:** Neste estudo multinacional na América Latina, quase metade da amostra teve baixa pontuação de conhecimento sobre COVID-19 e o nível de conhecimento apresentou associação com o tipo de instituição, participação em treinamento institucional e fontes de informação. Os profissionais de saúde consideravam a COVID-19 muito relevante, e mais da metade tinha receio de não prestar atendimento adequado aos pacientes.

Descritores: COVID-19; Conhecimentos, atitudes e prática em saúde; Profissionais de saúde; América Latina.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma nova doença infecciosa causada por um beta-coronavírus foi identificada na província de Wuhan, na China.⁽¹⁻⁵⁾ Desde então, o vírus se espalhou pelo mundo e infectou quase 174 milhões de indivíduos, com mais de 3 milhões de mortes até junho de 2021.⁽⁶⁾

Pesquisas em todo o mundo descreveram os modos de transmissão, que se sabe agora que incluem principalmente o contato com gotículas respiratórias e aerossóis,^(7,8) enquanto estudos clínicos revelaram que os sintomas mais comuns da COVID-19 eram febre, tosse, cefaleia, mialgia, dispneia e fadiga.^(9,10) Além disso, as manifestações clínicas variaram de doença leve a doença grave e morte, embora um percentual significativo de indivíduos infectados pelo vírus nunca tenha desenvolvido sintomas.⁽¹¹⁾

Os profissionais de saúde estão em maior risco de infecção, pois prestam atendimento direto aos pacientes infectados.⁽⁸⁾ A implementação de precauções padrão respiratórias e de contato, bem como o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) adequados, como máscaras N95, óculos para proteção e protetores faciais (*face shields*), a lavagem regular das mãos com sabão ou a desinfecção com álcool em gel, a manutenção de uma distância de 1,5-2 m de outras pessoas e evitar

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto (ON) Canada.
3. Divisão de Fisioterapia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Piauí, Teresina (PI) Brasil.
4. Department of Population and Public Health Sciences, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.
5. Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.
6. Programa de Doctorado, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.
7. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Cipolletti, Argentina.
8. Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.
9. LaCardio, Bogotá, Colombia.
10. Universidad de Navarra, Neiva, Colombia.
11. Hospital Centro Medico, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

Recebido: 7 fevereiro 2022.

Aprovado: 13 agosto 2022.

Endereço para correspondência:

Mayson Laércio de Araújo Sousa. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11-2661-5695. E-mail: maysonlasousa@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT).

*Contribuíram igualmente em todos os aspectos do estudo

tocar olhos, nariz e boca constituem as principais medidas preventivas contra a contaminação.^(4,8)

As instituições de saúde em contextos com poucos recursos, como a América Latina, tiveram acesso limitado a EPI durante o primeiro surto de COVID-19 no início de 2020.^(12,13) Além disso, a falta de protocolos clínicos e treinamento institucionais, o aumento das horas de trabalho e a escassez de recursos, incluindo leitos de UTI, medicamentos e ventiladores, representaram barreiras adicionais para os profissionais de saúde atenderem os pacientes com COVID-19 nesses contextos.

Conhecimento, atitudes e práticas (CAP) adequadas em relação a doenças relacionadas à COVID-19 entre profissionais de saúde podem diminuir o risco de infecção e afetar os desfechos dos pacientes.^(8,14-16) Portanto, as instituições devem garantir que os profissionais da linha de frente tenham acesso a informações, treinamento adequado e preparação emocional, bem como acesso a EPI e recursos, a fim de oferecer atendimento baseado em evidências aos pacientes com COVID-19.^(17,18)

O objetivo deste estudo foi avaliar o CAP em relação à COVID-19 entre profissionais de saúde atuantes em países da América Latina durante o primeiro surto da pandemia.

MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

Trata-se de um estudo transversal com uso de questionário on-line autoaplicável. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (números de aprovação: SDC 5047/20/076 e CAAE 32048620.0.0000.0068), e todos os participantes aceitaram o termo de consentimento livre e esclarecido eletrônico antes de começarem a responder às perguntas do questionário.

O critério de inclusão foi ser profissionais de saúde na América Latina, e o critério de exclusão foi a recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os convites para participar do estudo foram enviados pela *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT) a todos os membros, por e-mail, entre junho e outubro de 2020. Além disso, os pesquisadores enviaram convites pelas redes sociais, com link para acessar o questionário, utilizando uma estratégia de bola de neve para alcançar um grupo mais amplo de profissionais de saúde, inclusive aqueles que não eram membros da ALAT.

Desenho do questionário CAP

As perguntas do questionário foram elaboradas com base nos conteúdos e recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos,⁽¹⁹⁾ da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)⁽²⁰⁾ e da OMS.⁽⁴⁾ O questionário foi escrito em português e depois traduzido para o espanhol por pesquisadores bilíngues utilizando o processo de retrotradução.

Um painel de especialistas, composto por um infectologista, um pneumologista, um fisioterapeuta e um enfermeiro, revisou o questionário quanto à abrangência, clareza e relevância. Esses especialistas também avaliaram a validade de face e de conteúdo das perguntas.⁽²¹⁾

A versão final do questionário, após várias rodadas de revisão e de avaliação dos especialistas, foi composta por 40 perguntas organizadas em cinco seções.

A primeira seção concentrou-se nas características demográficas e profissionais, incluindo idade, sexo, categoria profissional (médico, fisioterapeuta/terapeuta respiratório, enfermeiro e outras), experiência profissional e tipo de instituição de atuação (Tabela S1)

A segunda seção avaliou o conhecimento sobre COVID-19. A seção Conhecimento incluiu 10 perguntas de múltipla escolha sobre fontes de informação, treinamento, prevenção, diagnóstico e tratamento relacionados à COVID-19. As respostas corretas a essas perguntas receberam pontuação 1, enquanto as respostas incorretas ou "Não sei" receberam pontuação 0. Portanto, a pontuação máxima nessa seção foi 10. Os participantes com pontuação ≥ 6 foram considerados possuidores de um alto nível de conhecimento sobre COVID-19.

A terceira seção avaliou atitudes em relação à COVID-19 e foi composta por 10 perguntas. Cinco perguntas avaliaram a percepção de relevância da COVID-19, por meio de uma escala Likert variando de 1 (não importante) a 5 (muito importante), e as 5 perguntas subsequentes avaliaram medos ou receios em relação à doença, as primeiras 4 perguntas por meio de uma escala Likert variando de 1 (muito medo) a 5 (nenhum medo) e uma pergunta dicotômica (do tipo sim/não) referente ao receio de não prestar atendimento adequado aos pacientes com COVID-19, pontuada com 5 e 0 pontos, respectivamente. Quando a resposta a essa pergunta foi "Sim", os respondentes foram questionados sobre os motivos de tal receio com mais 6 perguntas do tipo sim/não, que não contaram para a pontuação de atitudes. A pontuação de atitudes variou de 10 (pior atitude) a 50 (melhor atitude).

A quarta seção incluiu três subseções descrevendo práticas relacionadas à COVID-19. A primeira subseção incluiu 8 perguntas do tipo sim/não sobre práticas clínicas relacionadas à COVID-19. A segunda subseção indagou sobre estratégias ventilatórias para pacientes em ventilação mecânica (VM) por meio de uma escala Likert de 4 pontos ("Sempre", "Às vezes", "Nunca" e "Não sei"). A última subseção continha 7 perguntas sobre tratamento, incluindo o uso de medicamentos específicos para COVID-19, como hidroxicloroquina/cloroquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe, esteroides sistêmicos e plasma convalescente.

A quinta seção avaliou os recursos institucionais disponíveis para o atendimento dos pacientes, como número de leitos hospitalares e de UTI, número de ventiladores mecânicos e EPI.

Análise estatística

Os dados foram coletados e gerenciados por meio da plataforma REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA) hospedada pela ALAT.^(22,23)

O tamanho da amostra do estudo foi calculado com base no percentual de profissionais de saúde com conhecimento suficiente sobre as práticas relacionadas à COVID-19. Uma publicação anterior relatou que 89% dos profissionais de saúde possuíam conhecimento suficiente sobre COVID-19.⁽²⁴⁾ Previmos que 60% dos profissionais de saúde seriam considerados possuidores de conhecimento suficiente e utilizamos uma margem de erro de 5% (IC95%), resultando em um tamanho amostral de 150 participantes.

Para caracterizar a população do estudo, as variáveis categóricas foram descritas como frequência e percentual, e as variáveis contínuas, como média e desvio-padrão. Utilizamos o teste exato de Fisher e testes do qui-quadrado para comparar os participantes com pontuação de conhecimento acima e abaixo da mediana.

Todos os dados foram inseridos e analisados por meio do programa R, versão 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre junho e outubro de 2020, 251 profissionais de saúde de 19 países da América Latina aceitaram participar do estudo. As principais características dos respondentes do estudo são apresentadas na Tabela 1. Os respondentes eram principalmente do México, Brasil, Argentina e Colômbia. A participação foi muito baixa em alguns países: Bolívia (1,2%), Costa Rica (1,2%), Guatemala (1,2%), Honduras (0,4%), Nicarágua (1,2%) e Panamá (1,2%), que somaram 6% da amostra. A média de idade foi de 48 ± 13 anos, e 62% da amostra era do sexo masculino. A maioria dos respondentes eram médicos, com longo período de experiência profissional (> 15 anos), e atualmente atuava em hospital ou unidade de saúde. Quase metade dos respondentes atuava em instituições públicas, e 77% relataram ter participado de algum tipo de treinamento institucional sobre COVID-19. As fontes de informação sobre COVID-19 mais utilizadas foram publicações científicas, recomendações de sociedades científicas e sites governamentais oficiais.

A Tabela 2 apresenta o percentual de respostas corretas para cada uma das 10 perguntas referentes ao conhecimento sobre COVID-19. A mediana da pontuação de conhecimento (variação, 0-10) foi de 6 (IIQ: 5-6). Em nossa amostra, 107 participantes (43%) tiveram pontuação baixa nessa seção (pontuação < 6). Entre os participantes que tiveram pontuação de conhecimento adequada (pontuação ≥ 6), 17 (7% da amostra geral) tiveram pontuação ≥ 8 . O conhecimento sobre apresentação assintomática da COVID-19, fatores de risco, critérios diagnósticos e medidas de prevenção foi elevado, mas o conhecimento

Tabela 1. Características dos respondentes (N = 251).^a

País	Resultados
México	48 (19)
Brasil	36 (14)
Argentina	29 (12)
Colômbia	27 (11)
Chile	23 (9)
Equador	17 (7)
Peru	15 (6)
Venezuela	9 (4)
Cuba	6 (2)
Uruguai	6 (2)
El Salvador	5 (2)
Paraguai	5 (2)
República Dominicana	5 (2)
Outros	16 (6)
Idade, anos	48 ± 13
Sexo masculino	156 (62)
Profissão	
Médico(a)	213 (85)
Fisioterapeuta/terapeuta respiratório(a)	28 (11)
Enfermeiro(a)	4 (2)
Outros	6 (2)
Experiência, anos	20 [12-31]
Atualmente atua em hospital ou clínica	224 (89)
Tipo de hospital	
Público	131 (52)
Privado	67 (27)
Universitário	20 (8)
Misto	22 (9)
Filantropico	2 (1)
Outros	4 (2)
Atendimento direto a pacientes com COVID-19	217 (87)
Atua em UTI	68 (27)
Atua em pronto-socorro	53 (21)
Pesquisador(a)	23 (9)
Supervisor(a) acadêmico	52 (21)
Chefe de pessoal	32 (13)
Diretor(a)	8 (3)
Anteriormente testou positivo para COVID-19	39 (16)
Treinamento institucional sobre COVID-19	194 (77)
Fontes de informação sobre COVID-19	
Publicações científicas em revistas acadêmicas	213 (85)
Recomendações de sociedades profissionais ou científicas	211 (84)
Sites governamentais oficiais	192 (77)
Recomendações de outras instituições	100 (40)
Colegas	90 (36)
Mídia (ex.: TV, rádio, jornal)	62 (25)
Mídias sociais (p.ex.: Facebook, Instagram, WhatsApp)	59 (24)
Família e amigos	7 (3)
Outras	13 (5)

^aValores expressos em n (%), média $\pm$ dp ou mediana [IIQ].

sobre tratamento, transmissão, complicações e VM protetora na COVID-19 foi baixo.

Tabela 2. Desempenho na seção Conhecimento sobre COVID-19 (N = 251).^a

Perguntas e tópicos	Respostas corretas
K1: Período de incubação	158 (63)
K2: Fatores de risco	231 (92)
K3: Critérios diagnósticos	212 (85)
K4: Apresentação assintomática	245 (98)
K5: Transmissão	50 (20)
K6: Medidas de prevenção	202 (81)
K7: Tratamento	60 (24)
K8: Complicações	47 (19)
K9: Indicação de ventilação mecânica	158 (63)
K10: Ventilação mecânica protetora	41 (16)

K: pergunta na seção Conhecimento sobre COVID-19.
^aValores expressos em n (%).

Os resultados na seção Atitudes estão resumidos na Figura 1. A mediana de pontuação foi de 43 (IIQ: 38-49). Não houve associação significativa entre a pontuação e as características dos respondentes (Tabela S1). A maioria dos participantes acreditava que a COVID-19 era um assunto muito relevante em sua instituição, em seu país e em todo o mundo. Os participantes tinham mais receio de infectar membros da família do que de serem infectados. No geral, os respondentes tinham muito medo de não ter acesso a testes (40%) ou assistência médica (60%) se tivessem COVID-19. Além disso, 60% relataram ter receio de não prestar atendimento adequado, sendo os principais motivos a falta de pessoal, a falta de EPI, a sobrecarga de trabalho e dilemas éticos.

A Figura 2 resume os resultados na seção Práticas. Quase todos os participantes relataram atender pacientes na UTI (95%) em VM (98%). Quase metade dos respondentes relatou falta de leitos, e um terço relatou falta de ventiladores mecânicos nas instituições

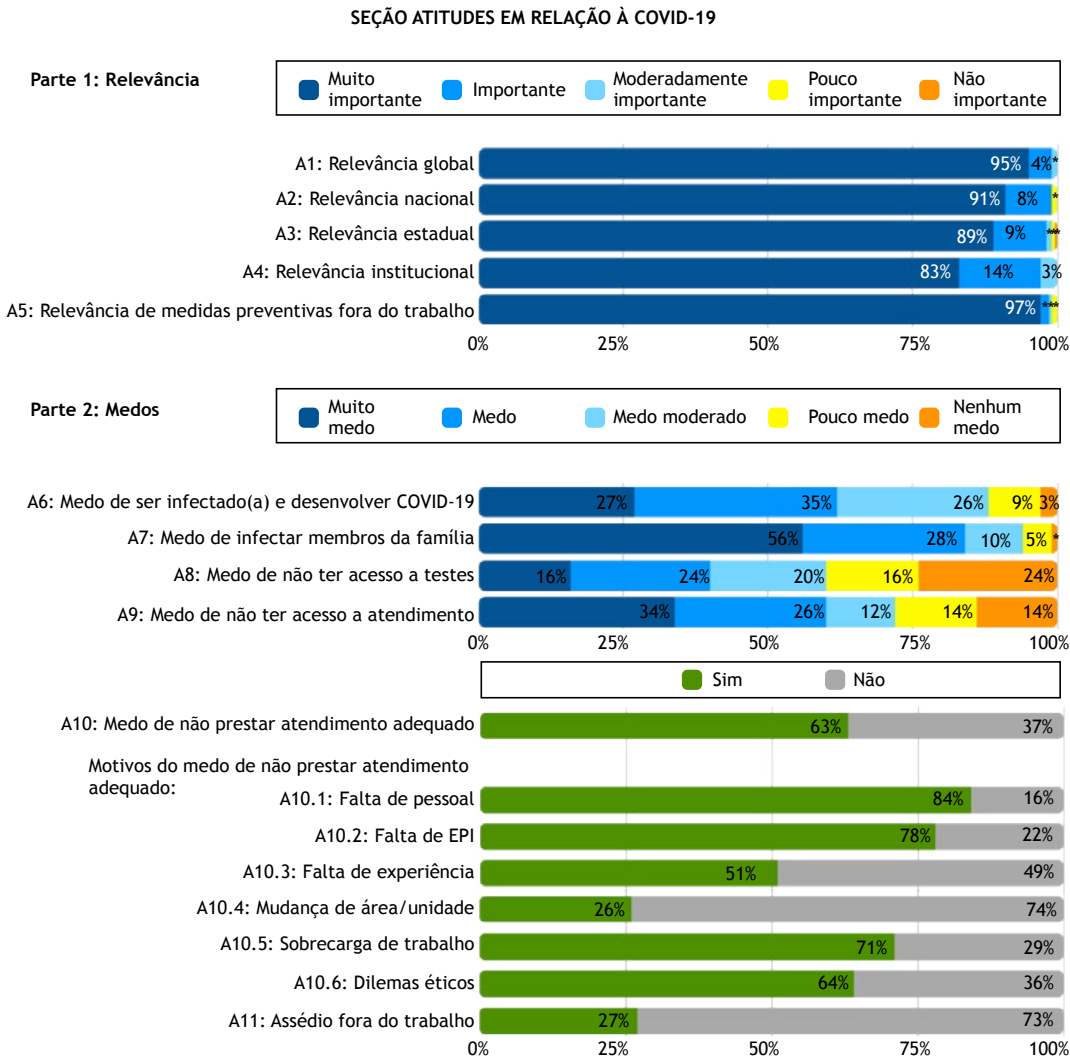
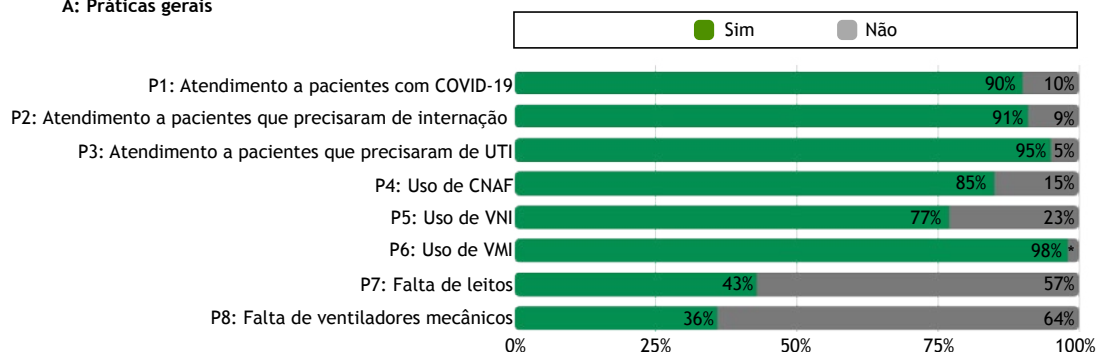


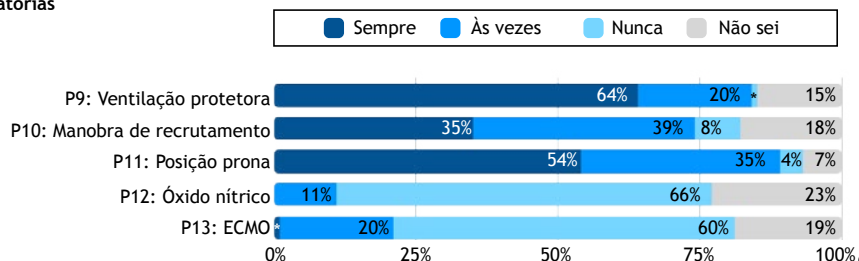
Figura 1. Atitudes em relação à COVID-19. A largura das barras representa o percentual de respondentes que marcou cada resposta. A: pergunta na seção Atitudes; e EPI: equipamentos de proteção individual. *≤ 1%.

SEÇÃO PRÁTICAS RELACIONADAS À COVID-19

A: Práticas gerais



B: Estratégias ventilatórias



C: Tratamento

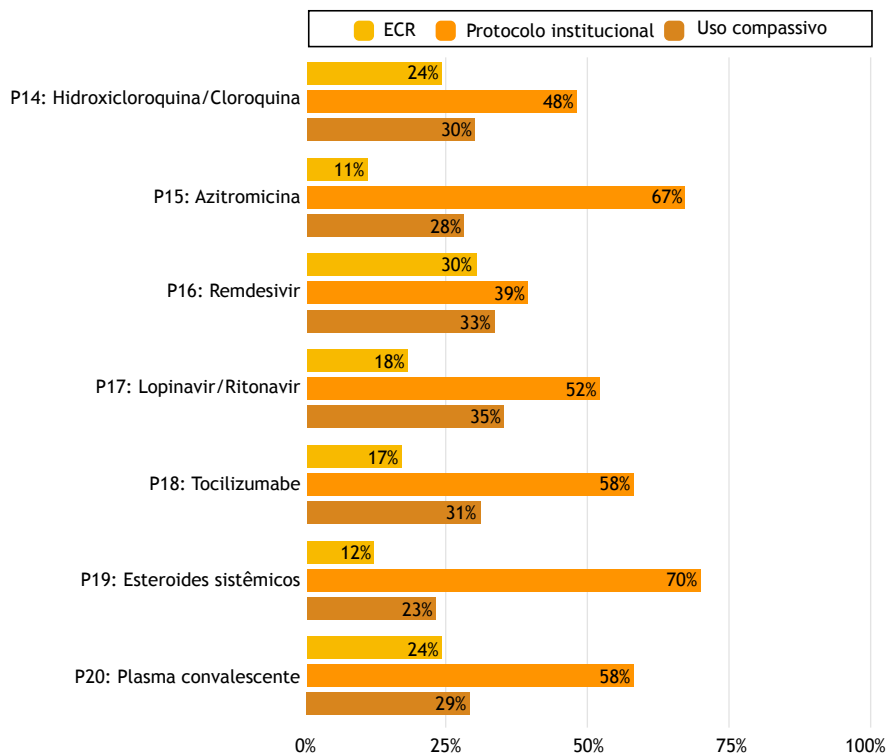


Figura 2. Práticas relacionadas à COVID-19. A largura das barras representa o percentual de respondentes que marcou cada resposta. P: pergunta na seção Práticas; CNAF: cânula nasal de alto fluxo; VNI: ventilação não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea); e ECR: ensaio clínico randomizado controlado (ECR). *≤ 1%.

em que atuavam. As estratégias ventilatórias mais utilizadas para pacientes com COVID-19 foram VM protetora, manobras de recrutamento alveolar e posição prona. Em relação ao tratamento de COVID-19, o

uso de medicamentos foi baseado principalmente em protocolos institucionais. Remdesivir, hidroxicloroquina e plasma convalescente foram os medicamentos mais utilizados.

Comparando os participantes com pontuação de conhecimento acima da mediana com aqueles com pontuação abaixo da mediana, constatamos que os primeiros mais comumente atuavam em instituições públicas, receberam treinamento institucional sobre COVID-19 e utilizavam publicações científicas, recomendações de sociedades científicas e recomendações de outras instituições como fontes de informação sobre COVID-19. No entanto, a pontuação não mostrou associações com atuar em UTI/pronto-socorro ou testar positivo para COVID-19 (Tabela 3).

As características das instituições dos participantes são apresentadas no material suplementar (Tabelas S2-S6). Em relação aos equipamentos de diagnóstico por imagem, 20 (13%) e 34 (22%) dos respondentes, respectivamente, relataram que TC e ultrassonografia não estavam disponíveis em suas instituições

(Tabela S3). Cerca de um terço dos participantes relatou que suas instituições tinham um número insuficiente de médicos, enfermeiros ou fisioterapeutas (Tabela S4). Em relação à disponibilidade de EPI, 53 participantes (47%) relataram que os funcionários só às vezes tinham acesso a respiradores N95 em suas instituições, enquanto 5 (3%) relataram não ter acesso a esse EPI (Tabela S6).

DISCUSSÃO

Neste estudo transversal, avaliamos o CAP em relação à COVID-19 entre profissionais de saúde em 19 países da América Latina. Constatamos que mais de um terço dos profissionais de saúde em nossa amostra participou de algum tipo de treinamento institucional sobre COVID-19 e que 43% possuíam um baixo nível de conhecimento sobre COVID-19. A

Tabela 3. Fatores associados ao nível de conhecimento sobre COVID-19.^a

Fatores	Nível de conhecimento		p
	Baixo (n = 107)	Alto (n = 144)	
Idade, anos	49 ± 13	48 ± 13	0,35
Profissão			0,70
Médico(a)	93 (87)	120 (83)	
Fisioterapeuta/terapeuta respiratório(a)	9 (8)	19 (13)	
Enfermeiro(a)	2 (2)	2 (2)	
Outras	3 (3)	3 (2)	
Experiência, anos	20 [14-32]	20 [12-30]	0,38
Atualmente atua em hospital ou clínica	90 (86)	134 (93)	0,09
Tipo de hospital			0,01
Público	45 (44)	86 (60)	
Privado	35 (34)	32 (22)	
Universitário	5 (5)	15 (10)	
Misto	14 (14)	8 (6)	
Filantrópico	1 (1)	1 (1)	
Outros	2 (2)	2 (1)	
Atendimento direto a pacientes com COVID-19	89 (86)	128 (90)	0,46
Atua em UTI	28 (27)	40 (27)	0,95
Atua em pronto-socorro	20 (19)	33 (23)	0,56
Pesquisador(a)	10 (9)	13 (9)	1,00
Supervisor acadêmico	21 (20)	31 (22)	0,83
Chefe de pessoal	16 (15)	16 (11)	0,48
Diretor(a)	4 (4)	4 (3)	0,73
Anteriormente testou positivo para COVID-19	15 (14)	24 (17)	0,74
Treinamento institucional sobre COVID-19	75 (71)	119 (83)	0,05
Fontes de informação sobre COVID-19			
Publicações científicas	84 (79)	129 (90)	0,03
Recomendações de sociedades científicas	82 (77)	129 (90)	0,01
Sites governamentais oficiais	81 (76)	111 (77)	0,92
Recomendações de outras instituições	34 (32)	66 (46)	0,03
Colegas	38 ((36)	52 (36)	1,00
Mídia	25 (23)	37 (26)	0,78
Mídias sociais	23 (22)	36 (25)	0,62
Família e amigos	3 (3)	4 (3)	1,00
Outras	4 (4)	9 (6)	0,56

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

mediana da pontuação de atitudes foi alta, mas 60% dos participantes relataram receio de não prestar atendimento adequado a seus pacientes. A maioria dos participantes relatou atender pacientes com COVID-19 em VM, sendo as estratégias ventilatórias mais utilizadas a VM protetora, manobras de recrutamento alveolar e posição prona, e o uso de medicamentos para tratar a COVID-19 foi baseado principalmente em protocolos institucionais. Constatamos também que o nível de conhecimento apresentou associação com o tipo de instituição de atuação, a disponibilidade de treinamento institucional sobre COVID-19 e as fontes de informação sobre COVID-19.

Este é um estudo latino-americano abrangente que abordou o CAP em relação à COVID-19 entre profissionais de saúde. Estudos sobre CAP são importantes para fornecer informações valiosas sobre como as iniciativas de saúde pública podem proteger melhor a saúde em nível populacional. Como os profissionais de saúde estão mais expostos aos perigos da infecção pelo SARS-CoV-2, é importante entender seu CAP a fim de estabelecer intervenções comportamentais estratégicas para prevenir infecções nessa população.⁽²⁵⁻²⁷⁾

A maioria dos participantes relatou ter participado de treinamento institucional sobre COVID-19, e isso apresentou associação com maiores níveis de conhecimento. A pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo na educação em saúde em todo o mundo, e webinários e reuniões on-line proporcionaram uma grande oportunidade de ensino e aprendizagem durante esse período.⁽¹⁶⁾ No entanto, alguns profissionais de saúde relataram sentir-se sobrecarregados com o número e a frequência desses eventos e não haviam participado de todos eles, reforçando a importância de propor estratégias de treinamento eficazes, principalmente durante a pandemia de COVID-19.⁽²⁸⁾

Apesar da alta participação em treinamentos, quase metade dos profissionais de saúde possuía um baixo nível de conhecimento sobre COVID-19. Embora seja difícil estimar quanto conhecimento é suficiente para alcançar mudanças desejáveis nos desfechos de saúde, sabe-se que o tipo de fonte de informação pode influenciar o nível de conhecimento e, potencialmente, a prática clínica.^(26,29) Nosso achado de que o nível de conhecimento sobre tratamento, transmissão, complicações e VM protetora na COVID-19 era baixo pode ser explicado pela falta de conhecimento científico durante a primeira onda da pandemia, especialmente em relação a complicações e tratamento.^(18,26)

Os profissionais de saúde tiveram pontuação de atitudes elevada, acreditando que a COVID-19 era muito relevante. Estudos anteriores relataram que a maioria dos profissionais de saúde tem atitudes positivas em relação à COVID-19, e isso apresentou associação com idade, gênero, categoria profissional, escolaridade, tipo de hospital e participação em cursos on-line.^(13,27,29-31)

Constatamos também que 60% dos profissionais de saúde tinham receio de não prestar atendimento adequado, e os principais motivos foram preocupações com a falta de pessoal, a falta de EPI, a sobrecarga de trabalho e dilemas éticos. A América Latina tem uma das maiores taxas de infecção por COVID-19 do mundo, e vários fatores de risco foram sugeridos, incluindo a falta de recursos humanos e institucionais,^(13,32) o que pode explicar as preocupações dos profissionais de saúde. Além disso, uma parcela considerável dos respondentes relatou falta de leitos e/ou de ventiladores mecânicos nas instituições em que trabalhavam.

Os respondentes também relataram a falta de equipamentos de diagnóstico por imagem. Pode-se esperar acesso restrito à TC em países de baixa e média renda, considerando os altos custos dos equipamentos. No entanto, a ultrassonografia é uma tecnologia portátil e de custo relativamente baixo, mas 22% dos respondentes não tinham acesso a ela. Estudos anteriores também relataram a falta de acesso à ultrassonografia e sugeriram que isso pode refletir a desigualdade na aquisição e oferta de equipamentos médicos e no treinamento no uso desses equipamentos em países de baixa e média renda, especialmente em áreas rurais.^(33,34)

As estratégias ventilatórias mais utilizadas para os pacientes com COVID-19 foram VM protetora, manobras de recrutamento alveolar e posição prona. Esse achado está de acordo com os de uma revisão de escopo que mapeou as estratégias de VM utilizadas em pacientes críticos com COVID-19⁽³⁵⁾; os autores constataram que as configurações do ventilador, especialmente volume corrente, pressão de platô e pressão de distensão, foram relativamente consistentes em todos os estudos, e geralmente seguiram recomendações baseadas em evidências para ventilação protetora pulmonar, e que a posição prona foi amplamente utilizada.⁽³⁵⁾

Em relação ao tratamento de COVID-19, os respondentes relataram que o uso de medicamentos foi baseado principalmente em protocolos institucionais. Isso pode ser explicado pelo fato de que havia um número muito limitado de ensaios clínicos randomizados publicados sobre tratamento de COVID-19 durante o período do estudo. Os medicamentos mais utilizados foram remdesivir, hidroxicloroquina e plasma convalescente. É importante mencionar que, no momento da distribuição do questionário, não havia evidências de eficácia dessas estratégias de tratamento em pacientes com COVID-19.

Observamos que as pontuações de conhecimento foram maiores entre os profissionais de saúde que atuavam em instituições públicas, os que tiveram treinamento institucional sobre COVID-19 e os que utilizavam publicações científicas, recomendações de sociedades científicas e recomendações de outras instituições como fontes de informação. Outros estudos também relataram maior percentual de conhecimento adequado entre os profissionais de saúde da linha de frente que atuavam em hospitais públicos e os que receberam treinamento institucional sobre

COVID-19.⁽²⁹⁾ Esses achados enfatizam a necessidade de treinamento médico contínuo para garantir o acesso às recomendações baseadas em evidências em todos os níveis.

Este estudo tem várias limitações. O conhecimento foi medido por meio de um questionário autoaplicável e, portanto, pode não refletir todos os aspectos do conhecimento médico sobre COVID-19. Nossa estratégia de recrutamento foi baseada no envio de e-mails aos membros da ALAT e convites via redes sociais, de modo que a amostra resultante pode não representar a realidade em todos os países da América Latina. Além disso, como utilizamos uma estratégia de bola de neve, é possível que tenhamos tido agrupamento amostral entre os funcionários bem treinados, e não podemos estimar a taxa de resposta. Os respondentes de questionários on-line provavelmente não representam todo o universo de profissionais de saúde, uma vez que as atitudes, as percepções de risco e o conhecimento podem variar entre os países e ao longo do tempo. Ademais, medidas relacionadas a comportamentos autorreferidos estão sujeitas a vieses de memória, resposta e conveniência social, e faltou corroboração objetiva do real CAP entre os respondentes. A maioria dos participantes do questionário eram médicos, e outros profissionais de saúde não foram bem representados. Por se tratar de um estudo transversal, só podemos fazer suposições para um único momento. Por fim, nosso desenho de estudo nos impede de fazer quaisquer suposições sobre como o nível de conhecimento dos participantes se traduziu nos desfechos dos pacientes. É razoável esperar que o nível de conhecimento tenha variado ao longo da pandemia de COVID-19, e é importante considerar que os surtos de casos durante essa primeira onda da pandemia nos países representados não ocorreram ao mesmo tempo em todos os lugares; houve picos de casos de COVID-19 na Argentina, Uruguai e Paraguai após o período do questionário.

Em conclusão, este estudo multinacional envolvendo vários países da América Latina mostrou que quase metade dos profissionais de saúde inquiridos possuía um baixo nível de conhecimento sobre COVID-19 e que o nível de conhecimento apresentou associação com o tipo de hospital de atuação, a participação em treinamento institucional sobre COVID-19 e as fontes de informação sobre COVID-19. Os profissionais de saúde consideravam a COVID-19 muito relevante, tendo alta pontuação de atitudes, e mais da metade tinha receio de não prestar atendimento adequado aos pacientes. Nossos achados ressaltam a necessidade de treinamento institucional adequado sobre COVID-19, implementação de medidas institucionais apropriadas para atender às preocupações dos profissionais da linha de frente sobre a doença, incluindo o fornecimento dos recursos e EPI necessários, e divulgação de fontes confiáveis de informação sobre COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à ALAT o apoio a este projeto.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MLAS e ISS contribuíram igualmente em todos os aspectos do estudo. CMP, CATD, IZ, GEZ, RPP, FVV e MC: conceituação; metodologia; edição e revisão da primeira versão do manuscrito. JCF: conceituação; curadoria de dados; análise formal; metodologia; administração do projeto; redação, edição e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
3. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [updated 2020 Dec 23; cited 2021 Jul 20]. Rational use of personal protective equipment for COVID-19 and considerations during severe shortages. Interim guidance. [Adobe Acrobat document, 32p.]. Available from: [https://www.who.int/publications/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications/item/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages)
5. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021; [updated 2020 Mar 11; cited 2021 Jul 20]. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
6. Johns Hopkins University & Medicine [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University & Medicine; c2021 [updated 2021 Jun 9; cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu>
7. Asemahagn MA. Factors determining the knowledge and prevention practice of healthcare workers towards COVID-19 in Amhara region, Ethiopia: a cross-sectional survey. *Trop Med Health*. 2020;48:72. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00254-3>
8. Ahmed N, Shakoor M, Vohra F, Abduljabbar T, Mariam Q, Rehman MA. Knowledge, Awareness and Practice of Health care Professionals amid SARS-CoV-2, Corona Virus Disease Outbreak. *Pak J Med Sci*. 2020;36(COVID19-S4):S49-S56. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2704>
9. 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>
10. 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/S0140-6876\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6876(20)30183-2)

- 6736(20)30183-5
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
12. Delgado D, Wyss Quintana F, Perez G, Sosa Liprandi A, Ponte-Negretti C, Mendoza I, et al. Personal Safety during the COVID-19 Pandemic: Realities and Perspectives of Healthcare Workers in Latin America. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2798. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082798>
13. Mendoza Millán DL, Carrión-Nessi FS, Mejía Bernard MD, Marciano-Rojas MV, Omaña Ávila OD, Doval Fernández JM, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding COVID-19 Among Healthcare Workers in Venezuela: An Online Cross-Sectional Survey. *Front Public Health*. 2021;9:633723. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.633723>
14. Al Demour S, Ababneh MA, Al-Taher RN, Alrabadi AF, Jaradat AF, Abushamma FA, et al. Knowledge, Practice, and Attitude Toward COVID-19 Among Physicians in Jordan and Palestine: Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med*. 2021;14:77-87. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S294221>
15. Rabbani U, Al Saigul AM. Knowledge, Attitude and Practices of Health Care Workers about Corona Virus Disease 2019 in Saudi Arabia. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(1):60-68. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.200819.002>
16. Noreen K, Rubab ZE, Umar M, Rehman R, Baig M, Baig F. Knowledge, attitudes, and practices against the growing threat of COVID-19 among medical students of Pakistan. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243696>
17. Zhang M, Zhou M, Tang F, Wang Y, Nie H, Zhang L, et al. Knowledge, attitude, and practice regarding COVID-19 among healthcare workers in Henan, China. *J Hosp Infect*. 2020;105(2):183-187. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.012>
18. Bhagavathula AS, Aldhaleei WA, Rahmani J, Mahabadi MA, Bandari DK. Knowledge and Perceptions of COVID-19 Among Health Care Workers: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19160. <https://doi.org/10.2196/19160>
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [homepage on the Internet]. Atlanta, GA: CDC; [updated 2022 May 27; cited 2021 Jun 8]. Clinical Care Considerations. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-guidance-management-patients.html
20. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) [homepage on the Internet]. São Paulo: AMIB; c2021 [updated 2020 Apr; cited 2021 Jun 8] Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira para a abordagem do COVID-19 em medicina intensiva. [Adobe Acrobat document, 73p.]. Available from: https://www.wfic.com/images/Recomendaco__es_AMIB-05.04.pdf
21. DeVellis RF. Scale Development: Theory and Applications. 4th ed. Newbury Park (CA): Sage Publications; 2017.
22. 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. *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42(2):377-81. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
23. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics*. 2019;95:1032083-undefined. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
24. Zhang M, Zhou M, Tang F, Wang Y, Nie H, Zhang L, et al. Knowledge, attitude, and practice regarding COVID-19 among healthcare workers in Henan, China. *Journal of Hospital Infection*. 2020 Jun 1;105(2):183-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.012>
25. Sarria-Guzmán Y, Fusaro C, Bernal JE, Mosso-González C, González-Jiménez FE, Serrano-Silva N. Knowledge, Attitude and Practices (KAP) towards COVID-19 pandemic in America: A preliminary systematic review. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2021 Jan 1;15(1):9-21. <https://doi.org/10.3855/jidc.14388>
26. Gebremedhin T, Abebe H, Wondimu W, Gizaw AT. COVID-19 Prevention Practices and Associated Factors Among Frontline Community Health Workers in Jimma Zone, Southwest Ethiopia. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2021 Aug;Volume 14:2239-47. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S327293>
27. Maurya VK, Upadhyay V, Dubey P, Shukla S, Chaturvedi A. Assessment of front-line healthcare workers' Knowledge, Attitude and Practice after several months of COVID-19 pandemic. *Journal of Healthcare Quality Research*. 2021 Jul; <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2021.07.004>
28. Cheikh Ismail L, Mohamad MN, Bataineh MF, Ajab A, Al-Marzouqi AM, Jarrar AH, et al. Impact of the Coronavirus Pandemic (COVID-19) Lockdown on Mental Health and Well-Being in the United Arab Emirates. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Mar 16;12. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.633230>
29. Tamang N, Rai P, Dhungana S, Sherchan B, Shah B, Pyakurel P, et al. COVID-19: a National Survey on perceived level of knowledge, attitude and practice among frontline healthcare Workers in Nepal. *BMC Public Health*. 2020 Dec 1;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10025-8>
30. Salman M, Ul Mustafa Z, Asif N, Zaidi HA, Shehzadi N, Khan TM, et al. Knowledge, attitude and preventive practices related to COVID-19 among health professionals of Punjab province of Pakistan. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2020 Jul 1;14(7):707-12. <https://doi.org/10.3855/jidc.12878>
31. Tien TQ, Tuyet-Hanh TT, Linh TNQ, Hai Phuc H, van Nhu H. Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding COVID-19 prevention among Vietnamese Healthcare Workers in 2020. *Health Services Insights*. 2021;14. <https://doi.org/10.1177/11786329211019225>
32. Acosta LD. Response capacity to the COVID-19 pandemic in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Publica/ Pan American Journal of Public Health*. 2020 Sep 1;44(1).
33. Buonsenso D, De Rose C. Implementation of lung ultrasound in low to middle-income countries: a new challenge global health? *Eur J Pediatr*. 2022; 181(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04179-9>
34. Stewart KA, Navarro SM, Kambala S, Tan G, Poondla R, Lederman S, et al. Trends in Ultrasound Use in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Int J Matern Child Heal AIDS*. 2020; 9(1):103-120. <https://doi.org/10.21106/ijma.294>
35. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care*. 2021;25(1):115.. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03536-2>



Fatores subjacentes à negação e descrença em relação à COVID-19

Aristidis Vasilopoulos¹, Nikoleta-Alexandra Pantelidaki², Aggeliki Tzoura²,
Dimitra Papadopoulou², Kotrotsiou Stilliani³, Theodosios Paralikas³,
Eleni Kortianou⁴, Dimos Mastrogianis⁴

1. Department of Physiotherapy, University of Thessaly, Lamia, Greece.
2. Undergraduate Program of Nursing, University of Thessaly, Lamia, Greece.
3. General Department, University of Thessaly, Larisa, Greece.
4. General Department, University of Thessaly, Lamia, Greece.

Recebido: 21 julho 2022.
Aprovado: 23 julho 2022.

Trabalho realizado na University of Thessaly, Lamia, Greece.

RESUMO

Objetivo: Investigar fatores que influenciam ou promovem a descrença e atitudes negativas em relação à COVID-19. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 544 homens e mulheres com ≥ 18 anos de idade na Grécia entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021. Todos os participantes foram informados sobre o objetivo do estudo, proteção do anonimato e participação voluntária. Os participantes responderam a um questionário on-line anônimo com 40 itens. A análise dos dados incluiu a identificação de correlações e o uso de testes t e ANOVA. **Resultados:** O nível de conhecimento sobre as vias de transmissão, manifestações e prevenção da COVID-19 foi alto em nossa amostra. As mulheres pareceram ter uma atitude mais positiva em relação à prevenção e manejo da COVID-19 do que os homens ($p = 0,032$ e $p = 0,018$, respectivamente). As pessoas mais jovens (18-30 anos de idade) pareceram negar mais a validade dos dados científicos e reportagens da mídia sobre as formas de lidar com a pandemia do que aquelas com > 30 anos de idade ($p = 0,003$ e $p = 0,001$, respectivamente). As pessoas que residiam em cidades grandes acreditavam mais nos pronunciamentos científicos do que as que residiam em vilas ($p = 0,029$). **Conclusões:** Para minimizar o número de casos de negação e descrença em relação à COVID-19 e promover a vacinação, é necessária uma série de ações. Os governos devem implementar uma série de medidas para conter a doença, levando em consideração os aspectos psicológicos e sociais dessas políticas.

Descritores: Vacinação; COVID-19; Conhecimentos, atitudes e prática em saúde.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, vários casos de infecções do trato respiratório inferior de causa desconhecida foram relatados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Em 7 de janeiro de 2020, uma nova cepa de coronavírus foi identificada como a causa dessas infecções e recebeu um nome provisório: 2019-nCoV. O aumento contínuo do número de novos casos em todo o mundo obrigou a OMS a anunciar a caracterização da doença como pandemia cerca de dois meses após a identificação da cepa infecciosa.⁽¹⁾

Recentemente, os cientistas enfrentaram situações pandêmicas ameaçadoras causadas por diferentes cepas da família Coronavírus, as quais conseguiram conter com sucesso. Especificamente, a síndrome respiratória do Oriente Médio foi relatada pela primeira vez na Arábia Saudita em setembro de 2012, e, segundo a OMS, 2.519 casos e 866 mortes foram relatados em todo o mundo até janeiro de 2020. A síndrome respiratória aguda grave foi relatada pela primeira vez na Ásia em fevereiro de 2003 e se espalhou rapidamente por 26 países antes de ser contida após aproximadamente quatro meses. Durante esse período, mais de 8.000 pessoas ficaram doentes e 774 morreram. Desde 2004, não foi relatado nenhum caso dessa síndrome.⁽²⁾

Do início da pandemia de COVID-19 até a redação deste artigo, observou-se em todo o mundo uma atitude de negação e descrença em relação à doença, juntamente com um questionamento extremo sobre as medidas preventivas, as manifestações da doença e o manejo de casos suspeitos e confirmados. De acordo com os resultados de um estudo global,⁽³⁾ 13% dos americanos não acreditavam que a COVID-19 fosse real, sendo as taxas mais altas de descrença na doença foram encontradas na Turquia e Polônia (22% da população), no Egito e Arábia Saudita (19%), seguidos pela Nigéria e Grécia (17%).

A análise dos fatores e motivos da adoção de uma atitude negativa em relação à COVID-19 é uma tarefa complicada e tediosa. Os motivos que levaram as pessoas a negar ou minimizar a existência e evolução da pandemia estão principalmente relacionados a fatores psicológicos, pessoais, sociais e políticos. A primeira fase desse fenômeno começou com a publicação de dados epidemiológicos, criando uma sensação de ameaça iminente. Uma parte das pessoas assumiu uma postura negacionista como mecanismo inato de sobrevivência contra as dificuldades futuras a fim de lidar com a sobrecarga de informações e o constante bombardeio de terminologia médica.⁽⁴⁻⁶⁾

Outro parâmetro importante que contribui para a espiral desse fenômeno é a obrigatoriedade do uso de

Endereço para correspondência:

Dimos Mastrogianis. University of Thessaly, 3rd km of Old National Road Lamia-Athens, PC 35100, Lamia, Greece.
Tel.: 30 69 3213-3656. E-mail: dmastrogianis@uth.gr
Apoio financeiro: Nenhum.

equipamentos de proteção individual (EPI) e a restrição das atividades pessoais e sociais. A introdução dos EPI preventivos causou sentimentos de confinamento, angústia e ansiedade que se traduziram em descrença, possíveis violações de direitos humanos e explosões de comportamentos reativos. A obrigatoriedade do uso de EPI foi explorada por muitos como instrumento de oposição política às iniciativas governamentais, resultando em uma oportunidade de promoção de interesses políticos.^(7,8)

Restrições constantes, longos períodos de isolamento social e consecutivas ondas pandêmicas em grande escala causaram o adiamento ou cancelamento de atividades importantes como viagens, excursões, eventos esportivos e comemorações, gerando sentimentos de pesar e indignação na população, o que por sua vez levou as pessoas a minimizar a doença e assumir uma visão negacionista da gravidade da pandemia e da utilidade das medidas restritivas.^(9,10)

O objetivo do presente estudo foi investigar os fatores que influenciam ou promovem a descrença e as atitudes negativas em relação à COVID-19.

MÉTODOS

O presente estudo teve um desenho transversal. O motivo dessa escolha foi a credibilidade dos resultados produzidos, pois esse desenho é considerado o mais adequado para a coleta de dados de muitos participantes. O estudo foi composto por uma amostra de conveniência com 544 participantes adultos (≥ 18 anos de idade). Inicialmente, 600 participantes manifestaram interesse em fazer parte do estudo, resultando em uma taxa de resposta de 90,67%. Os participantes foram inicialmente informados sobre o objetivo da pesquisa, proteção do anonimato e participação voluntária. Em seguida, os participantes foram solicitados a responder a um questionário on-line anônimo e autoaplicável. Este estudo foi realizado entre 1º de dezembro de 2020 e 31 de janeiro de 2021.

Para garantir a validade do conteúdo do questionário, revisou-se a literatura grega e internacional relevante. Após uma leitura crítica meticulosa da literatura relevante, não foram encontradas ferramentas de medição que avaliassem o conhecimento das pessoas sobre a COVID-19 e sua crença ou não de que a doença era real. Como resultado, desenvolvemos um questionário em grego e realizamos um teste piloto com 15 pessoas para avaliar a validade e confiabilidade do questionário.⁽¹¹⁾

A consistência interna (confiabilidade) de um questionário representa até que ponto as subpartes do questionário medem a mesma característica. A avaliação da confiabilidade é extremamente útil, pois avalia a consistência das questões e, por extensão, das respostas.

A validade de um questionário representa até que ponto o questionário mede o que foi projetado para medir. As medições precisam ser relevantes para as características que o pesquisador deseja estudar. Os

diferentes aspectos de validade examinados em nosso questionário foram a validade de face e de conteúdo.

O presente estudo foi realizado de acordo com os padrões dos comitês de ética em pesquisa institucional e nacional e em conformidade com a Declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos equivalentes. O estudo foi projetado e conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Universidade da Tessália, na Grécia (declaração de aceitação n. 77).

A estrutura final do questionário incluiu 8 questões sobre conhecimento sobre a transmissão, manifestações e prevenção da COVID-19; 10 questões sobre fontes de informação; 10 questões sobre a confiança nos dados científicos relacionados à doença e a aceitação desses dados; 10 questões sobre a influência do meio social na crença/descrência na doença; e 10 questões sobre atitudes e preferências em relação à vacinação. As respostas às últimas 30 questões foram pontuadas em uma escala Likert de cinco pontos, variando de 1 (discordo inteiramente/totalmente) a 5 (concordo inteiramente/totalmente). O coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,68, mostrando uma consistência interna limítrofe.

No presente estudo, foram empregadas estatísticas descritivas e inferenciais. As variáveis descritivas foram expressas como frequências absolutas e relativas ou médias e desvios-padrão. A estatística inferencial foi utilizada considerando a importância dos resultados; por isso, foram realizados testes independentes em conjunto com testes paramétricos, já que os resultados apresentaram distribuição normal. Mais especificamente, o teste t de Student foi aplicado para variáveis binárias, pois se pressupõe que amostras maiores tenham distribuição normal; para variáveis com três ou mais valores, ANOVA foi escolhida para controlar o impacto de duas ou mais variáveis independentes na variável dependente. O nível de significância bicaudal adotado foi de $p \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

A porcentagem de homens e mulheres na amostra foi de 17,8% e 82,0%, respectivamente. No que tange à distribuição etária, 50,6% estavam na faixa etária de > 30 anos, enquanto 49,4% estavam na faixa etária de 18 a 30 anos. A maioria dos participantes era de nacionalidade grega (97,6%). Quanto à escolaridade, a maioria dos participantes possuía ensino superior completo/pós-graduação (43,0%); dentre eles, 17,5% e 2,2% possuíam mestrado e doutorado, respectivamente. A maioria dos participantes estava empregada (90,3%), e 39,0% relataram trabalhar no setor privado. A taxa de desemprego era de 9,7%. Quanto ao estado civil, 30,7% eram casados, 65,1% eram solteiros, 3,3% eram divorciados e 0,9% era viúvo. Por fim, 82,4% residiam em cidades grandes, 9,7%, em cidades pequenas, e 7,9%, em vilas.

Quanto ao conhecimento sobre a COVID-19, a porcentagem geral de acertos foi de 89,1%. Especificamente, as questões sobre os sintomas da COVID-19 foram respondidas corretamente por 93,9% dos participantes, assim como as sobre as vias de transmissão, por 97,4%; as sobre as características clínicas dos pacientes assintomáticos, por 97,6%; as sobre o período de incubação, por 93,6%; as sobre o tratamento, por 66,7%; as sobre a prevenção, por 68,2%; as sobre o reconhecimento dos sintomas de alerta, por 99,1%; e as sobre o diagnóstico da doença, por 96,3%. Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para a questão sobre se havia tratamento específico para a doença: 68,6% das mulheres e 57,7% dos homens responderam corretamente que não havia tratamento específico. Além disso, notamos que quanto maior a escolaridade dos respondentes, maior a probabilidade de responderem corretamente a essa questão, ou seja, não há tratamento específico. Quanto à pergunta sobre a média de dias transcorridos entre a exposição a um caso confirmado de COVID-19 e o início dos sintomas, observamos uma correlação estatisticamente significativa com a idade, pois 96,3% dos respondentes com > 30 anos de idade responderam corretamente que os sintomas começariam, em média, 5-6 dias após o contato, em comparação com 3,7% daqueles com 18 a 30 anos, que responderam 22-23 dias após o contato. Na questão sobre os sintomas da COVID-19, "residir em cidades grandes" ou "residir em cidades pequenas" apresentaram correlação positiva com a resposta "perda de peso não é um dos sinais clínicos da doença" (em 94,6% e 96,2% dos respondentes, respectivamente), o mesmo não acontecendo com "residir em vilas".

A Tabela 1 apresenta as diferenças estatisticamente significativas quanto às opiniões e atitudes em relação à COVID-19 entre homens e mulheres. Em geral, as mulheres obtiveram informações sobre a doença por meio da mídia mais do que os homens e acreditavam mais nos pronunciamentos científicos, embora acreditassem que as orientações para o tratamento e recuperação da doença não eram claras. Além disso,

as mulheres seguiram mais as recomendações de proteção durante as medidas restritivas e estavam mais preocupadas com os efeitos colaterais das vacinas. Quanto aos homens, eles mostraram maior propensão a aceitar dados de estudos científicos realizados no exterior, por considerá-los de maior validade.

A Tabela 2 apresenta as diferenças estatisticamente significativas quanto às opiniões e atitudes em relação à COVID-19 entre as duas faixas etárias estudadas (18-30 anos e > 30 anos). Em geral, os participantes na faixa etária de > 30 anos obtiveram informações sobre a doença por meio da mídia mais do que aqueles na faixa de 18 a 30, apoiavam mais a validade dos dados publicados e acreditavam mais que os estudos científicos estavam caminhando na direção certa para o fim da pandemia. Além disso, seguiram mais as recomendações de proteção durante as medidas restritivas. Quanto àqueles na faixa etária de 18 a 30 anos, com maior frequência apresentaram opiniões e atitudes negativas em relação às informações fornecidas pela mídia e aos pronunciamentos científicos, desconsiderando os estudos científicos realizados na Grécia. Foram mais desconfiados em seguir as recomendações de proteção e as medidas restritivas, e o meio social influenciou mais na sua negação e descrença em relação à gravidade da COVID-19.

Quanto ao nível de escolaridade, constatamos que quanto maior esse nível, maior a variação nas taxas de confiança; as pessoas com ensino superior, exceto aquelas com doutorado, afirmaram que confiam na comunidade científica em relação às diretrizes de prevenção da doença, que acreditam que os estudos científicos estão caminhando na direção certa para o fim da pandemia, que os pronunciamentos científicos são muito exagerados e que a maioria dos dados científicos não pode ser implementada na Grécia. Também cumprem os regulamentos e não aceitam visitantes nem visitam amigos e parentes.

As pessoas que residiam em cidades grandes ou pequenas mostraram maior receptividade aos pronunciamentos científicos dos especialistas sobre o manejo da doença do que as que residiam em vilas. Por

Tabela 1. Diferenças estatisticamente significativas entre os participantes do sexo masculino (n = 97) e feminino (n = 446) quanto a opiniões e atitudes em relação à COVID-19.

Parâmetros	Sexo		p
	Masculino	Feminino	
A constante menção e demonstração das medidas de proteção pela mídia me ajudaram a me proteger da doença.	2,24 ± 1,13	2,52 ± 1,16	0,032
Acredito nos pronunciamentos científicos dos especialistas sobre o manejo da doença.	3,52 ± 1,07	3,77 ± 0,93	0,018
As diretrizes para o tratamento e recuperação da doença não são claras.	2,76 ± 0,94	3,10 ± 1,03	0,003
Os estudos científicos realizados no exterior têm maior validade do que os realizados por cientistas gregos.	2,70 ± 1,25	2,40 ± 1,17	0,026
Em virtude da pandemia, não aceito visitas nem visito amigos e parentes.	2,89 ± 1,28	3,26 ± 1,32	0,013
As pessoas com quem interajo tomam todas as medidas de proteção necessárias para não contrair ou transmitir a doença.	3,56 ± 1,08	3,83 ± 0,86	0,007
Sinto-me mais confortável quando as pessoas com quem interajo usam máscara.	3,34 ± 1,36	3,74 ± 1,20	0,004
Estou preocupado(a) com os possíveis efeitos colaterais da vacina.	3,25 ± 1,41	3,55 ± 1,37	0,05

outro lado, as pessoas que residiam em áreas rurais foram mais influenciadas pelo meio social quanto à gravidade da doença (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo tenta definir os fatores que levam as pessoas da comunidade à negação e descrença em relação à COVID-19. A atitude das pessoas em relação a problemas de saúde está relacionada ao seu conhecimento sobre o agente infeccioso, sua escolaridade, seu estado psicoemocional e suas fontes de informação, bem como à forma como os fatos estão sendo divulgados e suas experiências pessoais anteriores. Para investigar minuciosamente a hipótese da pesquisa e os motivos mencionados acima,

examinamos o conhecimento, fontes de informação e atitudes dos participantes sobre a COVID-19, bem como a influência do meio social em sua crença ou não de que a doença era real.

O nível de conhecimento sobre a COVID-19 entre os respondentes foi muito alto, com 89,1% deles respondendo corretamente às questões sobre as vias de transmissão, a prevenção e as características clínicas da doença. Um estudo semelhante de Chen et al.⁽¹²⁾ relatou altas taxas de respostas corretas sobre os sintomas da doença, como tosse (99,5%), febre (96,0%), transmissão por gotículas (99,5%), transmissão aérea (81,1%) e transmissão por meio de contato direto (92,3%). Um alto nível de conhecimento sobre proteção contra a COVID-19 também foi documentado por Siddiqui et al.,⁽⁷⁾ que relataram que

Tabela 2. Diferenças estatisticamente significativas entre os respondentes nas faixas etárias de 18 a 30 anos (n = 269) e de > 30 anos (n = 275) quanto a opiniões e atitudes em relação à COVID-19.

Parâmetros	Faixa etária, anos		p
	18 a 30	> 30	
Entendo melhor a evolução da doença por meio da TV.	2,21 ± 1,03	2,41 ± 1,06	0,034
Sinto-me mais seguro(a) em me informar sobre o curso da doença pela Internet.	2,93 ± 1,07	3,18 ± 1,02	0,005
A constante menção e demonstração das medidas de proteção pela mídia me ajudaram a me proteger da doença.	2,31 ± 1,12	2,63 ± 1,17	0,001
Estou satisfeito com as informações que recebo por meio da mídia.	1,92 ± 0,97	2,27 ± 1,11	0,001
Apoio a validade dos dados publicados sobre a pandemia.	2,41 ± 1,06	2,66 ± 1,20	0,011
Eu acredito que a mídia superestima a COVID-19.	3,43 ± 1,23	3,15 ± 1,32	0,012
Os repórteres e apresentadores de TV explicam a evolução da pandemia de forma compreensível.	2,35 ± 0,92	2,53 ± 1,00	0,024
Acho que os estudos científicos estão caminhando na direção certa para o fim da pandemia	3,31 ± 1,07	3,57 ± 1,00	0,003
Os estudos científicos realizados no exterior têm maior validade do que os dos cientistas gregos.	2,71 ± 1,16	2,20 ± 1,17	0,001
Em virtude da pandemia, não aceito visitas nem visito amigos e parentes.	2,85 ± 1,19	3,54 ± 1,36	0,001
As pessoas com quem interajo tomam todas as medidas de proteção necessárias para não contrair ou transmitir a doença.	3,68 ± 0,94	3,89 ± 0,87	0,007
Sinto-me mais confortável quando as pessoas com quem interajo usam máscara.	3,39 ± 1,24	3,95 ± 1,18	0,001
Os pronunciamentos científicos muitas vezes apresentam elementos de exagero.	3,02 ± 1,26	2,64 ± 1,31	0,001
Muitos dos dados científicos não podem ser implementados na Grécia.	2,89 ± 1,14	2,53 ± 1,18	0,001
Quando estou perto de amigos ou parentes, não usamos máscara porque não temos medo uns dos outros.	3,09 ± 1,41	2,53 ± 1,35	0,001
As pessoas do meu meio social acreditam que a doença é muito mais branda do que foi apresentado.	2,89 ± 1,22	2,65 ± 1,27	0,023
As pessoas do meu meio social consideram exageradas as medidas e políticas do Estado para limitar a transmissão da doença.	3,25 ± 1,23	2,94 ± 1,36	0,006

Tabela 3. Diferenças estatisticamente significativas quanto a opiniões e atitudes em relação à COVID-19, de acordo com a área de residência dos respondentes.

Área de residência	Acredito nos pronunciamentos científicos dos especialistas sobre o manejo da doença.	As pessoas do meu meio social questionam a gravidade da doença.
Cidade grande (n = 448)	3,75 ± 0,94	2,48 ± 1,11
Cidade pequena (n = 53)	3,75 ± 0,94	2,43 ± 1,14
Vila (n = 44)	3,34 ± 1,13	2,98 ± 1,17
p	0,029	0,023

84% de sua amostra conhecia a técnica correta de lavagem das mãos, 82% sabiam que a doença pode ser transmitida pelo aperto de mão e 79% sabiam que deveriam manter uma distância de pelo menos um metro de outras pessoas.

O presente estudo e os estudos de Chen et al.⁽¹²⁾ e Siddiqui et al.⁽⁷⁾ concluíram que o nível de conhecimento das pessoas sobre prevenção, sinais clínicos e vias de transmissão da COVID-19 é particularmente alto. Esse aumento do conhecimento muito provavelmente se deve aos esforços dos profissionais de saúde para fornecer às pessoas informações válidas e científicas, como os altos níveis de morbidade e mortalidade por COVID-19 em todo o mundo e a necessidade de proteção das pessoas.

Hoje, é muito fácil acessar e divulgar informações. A mídia e a internet parecem desempenhar um papel importante na informação do público sobre problemas de saúde. Suas características dinâmicas contribuem amplamente para moldar as opiniões e atitudes das pessoas em relação a várias doenças e sua prevenção.⁽¹³⁻¹⁵⁾

No que tange às fontes de informação, as mulheres acreditavam que a constante menção e demonstração das medidas preventivas pela mídia as ajudaram bastante a se proteger da doença, em contraste com os homens. Ao mesmo tempo, as pessoas com > 30 anos de idade pareceram entender melhor a evolução da doença por meio da televisão e se sentir mais seguras em se informar sobre o curso da doença pela Internet, em contraste com aquelas com 18 a 30 anos, que acreditavam que a mídia superestima a COVID-19.

Na maioria dos países, a televisão é o meio de informação mais popular, pois o tempo médio em frente à TV é de duas horas.⁽¹⁶⁾ Nos últimos anos, o rápido avanço da tecnologia trouxe mudanças importantes na forma como crianças e adolescentes vivem e se informam. A posse de um computador e o acesso à internet são agora mais fáceis do que nunca, e, juntamente com o uso generalizado de dispositivos inteligentes, as pessoas têm a oportunidade de receber informações validadas rapidamente.

Observou-se o amplo uso da Internet como principal fonte de informações sobre a COVID-19. De acordo com o presente estudo, o conhecimento obtido por meio da mídia é mais aceito por pessoas com > 30 anos de idade do que por aquelas com 18 a 30 anos. Um estudo de Dkhar et al.⁽¹⁷⁾ sobre o conhecimento das pessoas sobre a COVID-19 menciona que 89% da população da amostra utilizava a Internet como fonte de informação. O interesse dos jovens em buscar informações médicas on-line provavelmente está associado ao fato de estarem mais familiarizados com a Internet e, ao mesmo tempo, de a utilizarem como ferramenta para a maioria, senão todas, as atividades cotidianas como educação, compras e entretenimento.

Diversos cientistas acreditam que a rápida disseminação de informações e, principalmente, a publicação de protocolos de pesquisa sobre a

prevenção, tratamento e abordagens diagnósticas da doença contribuíram para a preparação imediata dos profissionais de saúde e a aceitação mais rápida da doença nas populações de todo o mundo.⁽¹⁸⁾ No entanto, o grande volume de informações durante a pandemia parece levar as pessoas à confusão e a becos sem saída. Parte das evidências médicas é ambígua, promovendo mensagens contraditórias. Estudos e práticas pouco claras e não comprovadas cientificamente são aceitos por um grupo de pessoas que estimulam impressões negativas, minimizam a doença e cultivam dúvidas para cumprir objetivos pessoais, políticos e econômicos.⁽¹⁹⁾

O presente estudo mostra que o nível de conhecimento sobre as vias de transmissão, manifestações e prevenção da COVID-19 foi alto em nossa amostra. As mulheres pareceram confiar mais nas informações sobre a prevenção e manejo da COVID-19 do que os homens. As pessoas mais jovens mostraram menor propensão a acreditar na validade dos dados científicos e reportagens da mídia sobre as formas de lidar com a pandemia, e as pessoas que residiam em cidades grandes apresentaram maior propensão a acreditar nos pronunciamentos científicos do que as que residiam em vilas.

Para minimizar o número de casos de negação e descrença em relação à COVID-19, é necessária uma série de ações. Os governos devem implementar uma série de medidas para conter a doença, levando em consideração os aspectos psicológicos e sociais dessas políticas. Os pronunciamentos e transmissões científicas devem ser simples, claros e precisos para evitar a promoção de mensagens confusas. A mídia deve informar as pessoas sobre os atuais problemas de saúde pública sem qualquer viés, opiniões pessoais ou práticas de persuasão.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos respondentes a participação neste estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AV: conceituação (liderança); curadoria de dados (igual); análise formal (igual); aquisição de financiamento (igual); investigação (igual); metodologia (liderança); administração de projeto (igual); recursos (igual); software (igual); supervisão (liderança); validação (igual); visualização (igual); redação do rascunho original (igual); revisão e edição do manuscrito (igual). NAP: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (suporte); aquisição de financiamento (suporte); investigação (igual); metodologia (suporte); administração de projeto (igual); recursos (suporte); software (suporte); supervisão (igual); validação (suporte); visualização (igual); redação do rascunho original (suporte); revisão e edição do manuscrito (suporte). AT: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (igual); aquisição de financiamento

(suporte); investigação (igual); metodologia (suporte); administração de projeto (igual); recursos (igual); software (igual); supervisão (suporte); validação (igual); visualização (igual); redação do rascunho original (suporte); revisão e edição do manuscrito (suporte). DP: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (igual); aquisição de financiamento (suporte); investigação (igual); metodologia (igual); administração de projeto (igual); recursos (suporte); software (suporte); supervisão (igual); validação (igual); visualização (suporte); redação do rascunho original (suporte); revisão e edição do manuscrito (suporte). KS: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (igual); aquisição de financiamento (igual); investigação (igual); metodologia (igual); administração de projeto (igual); recursos (igual); software (igual); supervisão (igual); validação (igual); visualização (igual); redação do rascunho original (igual); revisão e edição do manuscrito (igual). TP: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (igual); aquisição de financiamento (igual); investigação (igual); metodologia (igual); administração

de projeto (igual); recursos (igual); software (igual); supervisão (igual); validação (igual); visualização (igual); redação do rascunho original (igual); revisão e edição do manuscrito (igual). EK: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (suporte); aquisição de financiamento (igual); investigação (igual); metodologia (igual); administração de projeto (suporte); recursos (suporte); software (suporte); supervisão (igual); validação (igual); visualização (igual); redação do rascunho original (suporte); revisão e edição do manuscrito (igual). DM: conceituação (igual); curadoria de dados (igual); análise formal (igual); aquisição de financiamento (suporte); investigação (suporte); metodologia (igual); administração de projeto (suporte); recursos (suporte); software (suporte); supervisão (igual); validação (igual); visualização (igual); redação do rascunho original (igual); revisão e edição do manuscrito (igual). Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Europe [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [cited 2022 Jul 21]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
- National Institutes of Health. National Institute of Allergy and Infectious Diseases [homepage on the Internet]. Bethesda: NIAID; [cited 2022 Jul 21]. Coronaviruses. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
- YouGov-Cambridge Centre [homepage on the Internet]. London: YouGov; [cited 2022 Jul 21]. YouGov Cambridge Globalism 2020 Fieldwork Dates: 30th July - 24th August 2020. Available from: <https://docs.cdn.yougov.com/msvke1lg9d/Globalism2020%20Guardian%20Conspiracy%20Theories.pdf>
- Zhong BL, Luo W, Li HM, Zhang QQ, Liu XG, Li WT, et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1745-1752. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45221>
- Azlan AA, Hamzah MR, Sern TJ, Ayub SH, Mohamad E. Public knowledge, attitudes and practices towards COVID-19: A cross-sectional study in Malaysia. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233668>
- Mahmood S, Hussain T, Mahmood F, Ahmad M, Majeed A, Beg BM, et al. Attitude, Perception, and Knowledge of COVID-19 Among General Public in Pakistan. *Front Public Health*. 2020;8:602434. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.602434>
- Siddiqui AA, Alshammary F, Amin J, Rathore HA, Hassan I, Ilyas M, et al. Knowledge and practice regarding prevention of COVID-19 among the Saudi Arabian population. *Work*. 2020;66(4):767-775. <https://doi.org/10.3233/WOR-203223>
- Allobuia WM, Dalva-Baird NP, Forrester JD, Bendavid E, Bhattacharya J, Kebebew E. Racial disparities in knowledge, attitudes and practices related to COVID-19 in the USA. *J Public Health (Oxf)*. 2020;42(3):470-478. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa069>
- Mubeen SM, Kamal S, Kamal S, Balkhi F. Knowledge and awareness regarding spread and prevention of COVID-19 among the young adults of Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(Suppl 3)(5):S169-S174. <https://doi.org/10.5455/JPMA.40>
- Xu H, Gonzalez Mendez MJ, Guo L, Chen Q, Zheng L, Chen P, et al. Knowledge, Awareness, and Attitudes Relating to the COVID-19 Pandemic Among Different Populations in Central China: Cross-Sectional Survey. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e22628. <https://doi.org/10.2196/22628>
- Raftopoulos A, Theodosopoulou H. Scale validation methodology. *Arch Hellenic Med*. 2002;19(5):577-589.
- Chen Y, Jin YL, Zhu LJ, Fang ZM, Wu N, Du MX, et al. The network investigation on knowledge, attitude and practice about Novel coronavirus pneumonia of the residents in Anhui Province [Article in Chinese]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2020;54(0):E004. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.0004>
- González-Padilla DA, Tortolero-Blanco L. Social media influence in the COVID-19 Pandemic. *Int Braz J Urol*. 2020;46(suppl.1):120-124. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S121>
- Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet*. 2010;376(9748):1261-1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60809-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60809-4)
- Vasilopoulos A, Roupia Z, Gourgoulis K. The influence of advertising messages on the smoking habits of teenagers. *Pneumon*. 2011;24(2):188-193.
- Anastasea-Vlachou K, Fryssira-Kanioura H, Papathanasiou-Klontza D, Xipolita-Zachariadi A, Matsaniotis N. The effects of television viewing in Greece, and the role of the paediatrician: a familiar triangle revisited. *Eur J Pediatr*. 1996;155(12):1057-1060. <https://doi.org/10.1007/BF02532531>
- Dkhar SA, Quansar R, Saleem SM, Khan SMS. Knowledge, attitude, and practices related to COVID-19 pandemic among social media users in J&K, India. *Indian J Public Health*. 2020;64(Supplement):S205-S210. https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_469_20
- Yan Q, Tang Y, Yan D, Wang J, Yang L, Yang X, et al. Impact of media reports on the early spread of COVID-19 epidemic. *J Theor Biol*. 2020;502:110385. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110385>
- Noar SM, Austin L. (Mis)communicating about COVID-19: Insights from Health and Crisis Communication. *Health Commun*. 2020;35(14):1735-1739. <https://doi.org/10.1080/10410236.2020.1838093>



Uso de diferentes valores de referência de força de preensão manual em indivíduos com DPOC: análise de concordância, capacidade discriminativa e principais implicações clínicas

Jéssica Fonseca¹, Felipe Vilaça Cavallari Machado^{1,2,3}, Laís Carolini Santin¹,
Letícia Medeiros¹, Ana Carolina Andrello¹, Nidia Aparecida Hernandez¹,
Fabio Pitta¹

1. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar — LFIP — Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
2. Department of Research and Development, Ciro, Horn, the Netherlands.
3. Department of Respiratory Medicine, School of Nutrition and Translational Research in Metabolism—NUTRIM—Maastricht University Medical Center+, Maastricht, the Netherlands.

Recebido: 7 fevereiro 2022.

Aprovado: 9 agosto 2022.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar — LFIP — Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar valores de referência de força de preensão manual por meio de pesquisa bibliográfica e comparar, em pacientes com DPOC no Brasil, o nível de concordância entre valores de referência de força de preensão manual obtidos no Brasil com outros valores de referência, bem como determinar qual conjunto de valores de referência é mais discriminativo em relação a características clínicas em indivíduos com força de preensão manual baixa e normal. **Métodos:** Para identificar valores de referência de força de preensão manual, foi realizada uma pesquisa bibliográfica. Em seguida, foi realizada uma análise transversal retrospectiva de dados exclusivamente basais provenientes de dois estudos não relacionados. Os indivíduos foram avaliados quanto à força de preensão manual, força muscular periférica, força muscular respiratória, função pulmonar, composição corporal, capacidade de exercício, dispnéia e estado funcional.

Resultados: Dos 45 estudos inicialmente selecionados, 9 preencheram os critérios de inclusão na análise, que incluiu 99 pacientes com DPOC no Brasil (52% dos quais eram homens com DPOC no estágio II-IV da GOLD). A prevalência de força de preensão manual baixa variou entre os estudos (de 9% a 55%), sendo que os valores de referência de força de preensão manual em indivíduos no Brasil classificaram 9% dos pacientes com DPOC como sendo indivíduos com força de preensão manual baixa. O nível de concordância entre os valores de referência para indivíduos no Brasil e os demais valores de referência variou de fraco a excelente. Os valores de referência para indivíduos no Brasil revelaram o maior número de características significativamente diferentes em indivíduos com força de preensão manual baixa e normal. **Conclusões:** O nível de concordância entre valores de referência nacionais e internacionais de força de preensão manual variou de fraco a excelente em pacientes com DPOC no Brasil. Os valores de referência de força de preensão manual com maior capacidade discriminativa não são necessariamente aqueles que identificam mais indivíduos como sendo indivíduos com força de preensão manual baixa.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Força da mão; Debilidade muscular; Força muscular; Valores de referência.

INTRODUÇÃO

A força de preensão manual já foi descrita como sendo um importante fator prognóstico, com relação moderadamente forte com a mortalidade na população geral e em indivíduos com DPOC.^(1,2) A força de preensão manual reflete bem a força muscular periférica global em indivíduos com DPOC,⁽³⁾ e a avaliação da força muscular nessa população é comum e altamente recomendada porque se espera que ocorra disfunção muscular como manifestação sistêmica da doença.⁽⁴⁾ Valores de referência e equações de predição são ferramentas úteis para identificar a presença de função muscular

alterada ao mesmo tempo em que se levam em conta as diferenças em características individuais, porque a força muscular está de alguma forma relacionada com essas características.⁽⁴⁾ A identificação correta de indivíduos com fraqueza muscular periférica é essencial para que aqueles que estejam em risco possam ser encaminhados para receber tratamento específico.⁽⁵⁾

Desde a publicação de valores de referência de força de preensão manual por Mathiowetz et al.⁽⁶⁾ em 1985, diversos estudos relataram dados normativos referentes à força de preensão manual. Faixas de valores normativos, pontos de corte e equações de referência estão disponíveis na literatura,⁽⁷⁻⁹⁾ mas há diferenças entre os estudos quanto

Endereço para correspondência:

Fabio Pitta. Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário, Universidade Estadual 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: Nenhum.

às faixas etárias e métodos. Além das características populacionais, questões técnicas como a posição do paciente para a avaliação, o instrumento usado para a avaliação, a mão selecionada para a avaliação e o número de tentativas devem ser levados em consideração na escolha dos valores de referência mais adequados.⁽¹⁰⁾

Os objetivos deste estudo foram três: identificar valores de referência de força de preensão manual por meio de pesquisa bibliográfica; determinar, em pacientes com DPOC no Brasil, o nível de concordância entre valores de referência de força de preensão manual obtidos no Brasil⁽¹¹⁾ e outros valores de referência de força de preensão manual; e determinar qual conjunto de valores de referência é mais discriminativo em relação a características clínicas em indivíduos com força de preensão manual baixa e normal.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise transversal retrospectiva de dados exclusivamente basais provenientes de dois estudos não relacionados, ambos realizados por nosso grupo de pesquisa: um estudo publicado anteriormente⁽¹²⁾ e um estudo ainda não publicado [NCT03127878, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 1.730.247)]. Os dados dos dois estudos foram coletados entre 2006 e 2019 no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina, em Londrina (PR). Os critérios de inclusão nos dois estudos foram os seguintes: diagnóstico clínico de DPOC em conformidade com os critérios da GOLD⁽¹³⁾; estabilidade clínica, sem infecções ou exacerbações no mês anterior; sem doença cardíaca grave/instável e sem nenhum comprometimento ortopédico, neurológico ou muscular que impedisse as avaliações. Os participantes foram avaliados quanto à força de preensão manual, força muscular periférica (força muscular do quadríceps, bíceps e tríceps), força muscular respiratória, função pulmonar, composição corporal, capacidade de exercício, dispneia e estado funcional. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo.

Pesquisa bibliográfica

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a fim de identificar estudos para análise. Em 13 de setembro de 2021, foram recuperados do banco de dados MEDLINE (PubMed) estudos nos quais foram relatados valores de referência e/ou equações de predição de força de preensão manual. A estratégia de busca e o processo de seleção de artigos estão descritos minuciosamente no material suplementar.

Avaliação da força de preensão manual

A força de preensão manual foi avaliada em ambas as mãos por meio de um dinamômetro hidráulico manual validado (SH50011; Saehan Corporation, Changwon, Coreia do Sul),⁽¹⁴⁾ com o paciente sentado, sem apoiar

os braços, com os ombros em posição neutra ao longo do corpo, os cotovelos fletidos a 90° e os punhos em posição neutra. Foram feitas três tentativas máximas para cada mão, com 3 s de contração e 30 s de descanso entre as tentativas; foi usado na análise o maior valor para cada mão.⁽¹⁵⁾ A dominância da mão direita ou esquerda foi relatada pelo próprio paciente.

Outras avaliações

A força muscular do quadríceps, bíceps e tríceps foi avaliada por meio do teste de uma repetição máxima; a função pulmonar foi avaliada por meio de espirometria; a composição corporal foi avaliada por meio de bioimpedância elétrica e da equação proposta por Rutten et al.⁽¹⁶⁾; a capacidade de exercício foi avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos. Todas as avaliações foram realizadas conforme descrito anteriormente.⁽³⁾

A força muscular respiratória foi avaliada por meio da medição das pressões respiratórias máximas (PI_{máx} e PE_{máx}) com um manômetro digital (MVD 300; Globalmed, Porto Alegre, Brasil), em conformidade com as recomendações de Black & Hyatt⁽¹⁷⁾ e valores de referência para uma população específica.⁽¹⁸⁾ A dispneia durante as atividades cotidianas e o estado funcional foram avaliados respectivamente pelas versões em português da escala do *Medical Research Council*⁽¹⁹⁾ e da escala *London Chest Activity of Daily Living*.⁽²⁰⁾ Além disso, foram calculados os índices BODE⁽²¹⁾ e Age, Dyspnea, and airflow Obstruction (ADO, índice de idade, dispneia e obstrução do fluxo aéreo).⁽²²⁾

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio dos programas IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e Epidat, versão 3.1 (*Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia*, Santiago de Compostela, Espanha). A normalidade da distribuição dos dados foi examinada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal foram descritos em forma de média $\pm$ desvio padrão, e os dados sem distribuição normal foram descritos em forma de mediana (IIQ). Os indivíduos foram classificados em indivíduos com força de preensão manual normal ou reduzida de acordo com diferentes valores de referência, com base nos limites propostos pelos autores de cada estudo ou no número de dp abaixo da média e específico para cada grupo de indivíduos (classificados por sexo, idade e estatura em alguns casos), com o limite de 2 dp⁽²³⁾ ou o percentil 5 se valores de média $\pm$ dp não estivessem disponíveis. O nível de concordância entre os conjuntos de valores de referência foi determinado pelo cálculo do coeficiente kappa e foi classificado em fraco ($< 0,20$), regular (0,21-0,40), moderado (0,41-0,60), excelente (0,61-0,80) ou quase perfeito (0,81-0,99).⁽²⁴⁾ Para comparar as características clínicas dos indivíduos com força de preensão manual normal e reduzida (de acordo com cada conjunto de valores de referência), foi usado o teste t de Student ou o

teste de Mann-Whitney, dependendo da normalidade da distribuição dos dados. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises.

RESULTADOS

Trinta e sete estudos foram selecionados de um total de 895 artigos recuperados do banco de dados MEDLINE (PubMed). Outros 8 foram recuperados por meio de busca manual, totalizando 45 estudos. Destes, 9 foram selecionados para análise.^(6,11,25-31) O processo de seleção encontra-se detalhado na Figura 1. A Tabela 1 apresenta as características dos 9 estudos selecionados para análise. Os estudos relataram faixas de valores normativos de força de preensão manual por sexo e idade, no mínimo. As características gerais dos 36 estudos que não foram incluídos na análise são apresentadas na Tabela S1, incluindo os motivos pelos quais não foram incluídos na análise (diferenças quanto à avaliação da força de preensão manual e amostras que não eram representativas, na maioria casos).

A Tabela 2 descreve as características da amostra. Noventa e nove indivíduos com DPOC foram incluídos na análise. Destes, 52% eram homens com obstrução do fluxo aéreo moderada a muito grave e capacidade de exercício relativamente preservada. Como se pode observar na Figura 2, a prevalência de força de preensão manual baixa variou de 9% em estudos realizados no Brasil⁽¹¹⁾ e no Reino Unido⁽³⁰⁾ a 55% em um estudo multinacional realizado nos EUA, Austrália, Canadá, Reino Unido e Suécia.⁽²⁵⁾ A Tabela 3 mostra os coeficientes kappa referentes ao nível de concordância entre os valores de referência para uma amostra composta por adultos e idosos no Brasil⁽¹¹⁾ e os demais valores de referência.^(6,25-31) Os valores variaram consideravelmente, indo desde 0,1481 no estudo multinacional⁽²⁵⁾ até 0,7963 em um estudo realizado na Coreia.⁽²⁹⁾ A Tabela S2 mostra o nível de concordância entre todos os conjuntos de valores de referência, à exceção dos valores de referência para a amostra no Brasil⁽¹¹⁾; os valores de kappa também variaram muito (de 0,02 a 0,90).

A comparação de indivíduos com força de preensão manual normal e baixa de acordo com cada conjunto de valores de referência foi realizada a fim de encontrar diferenças clínicas significativas entre esses dois grupos (Tabela 4). Os valores de referência para a amostra no Brasil⁽¹¹⁾ apresentaram um número elevado de variáveis com diferenças estatísticas entre os grupos (15 de 19 variáveis), sendo que todas as variáveis apresentaram melhores resultados para indivíduos com força de preensão manual normal. Foram observadas diferenças no que tange à força muscular periférica, capacidade de exercício, composição corporal, dispneia, estado funcional, índice BODE e índice ADO (Tabela 4). Em um estudo realizado nos Países Baixos,⁽²⁸⁾ o número de variáveis com diferenças estatísticas foi o mesmo do estudo realizado no Brasil.⁽¹¹⁾ No entanto, naquele estudo,⁽²⁸⁾ 32% dos indivíduos foram classificados

em indivíduos com força de preensão manual baixa, ao passo que neste,⁽¹¹⁾ 9% foram classificados em indivíduos com força de preensão manual baixa (Figura 2); o nível de concordância entre os dois estudos foi baixo (0,3463; Tabela 3).

DISCUSSÃO

No presente estudo, analisamos 9 conjuntos diferentes de valores de referência de força de preensão manual. A proporção de pacientes com DPOC classificados em indivíduos com força de preensão manual baixa variou substancialmente entre os estudos, de 9% a 55%. Foi observada concordância de fraca a excelente entre os valores de referência para a amostra no Brasil⁽¹¹⁾ e aqueles para indivíduos em outros países na classificação dos pacientes com DPOC em indivíduos com força de preensão manual baixa ou normal. Os valores de referência que revelaram a maior prevalência de indivíduos com força de preensão manual baixa não necessariamente apresentaram capacidade discriminativa melhor do que a dos demais conjuntos de valores, isto é, um maior número de diferenças significativas entre indivíduos com força de preensão manual normal e baixa quanto às características clínicas. Os valores de referência propostos por Amaral et al.⁽¹¹⁾ foram os mais discriminativos quando aplicados a uma amostra composta por indivíduos com DPOC moderada a muito grave no Brasil, juntamente com os valores de referência propostos por Peters et al.,⁽²⁸⁾ embora o nível de concordância entre os dois conjuntos de valores de referência não tenha sido bom. Isso indica que os valores de referência de força de preensão manual com a maior capacidade discriminativa para identificar indivíduos com piores características clínicas não são necessariamente os mesmos que identificam o maior número de indivíduos como sendo indivíduos com força de preensão manual baixa. Esses resultados também indicam que, embora a força de preensão manual possa ser um bom reflexo da força muscular periférica,⁽³²⁾ ela não necessariamente indica piores características clínicas em um sentido mais amplo.

Uma hipótese para explicar por que os valores de referência para a amostra no Brasil⁽¹¹⁾ classificaram consideravelmente menos pacientes com DPOC em indivíduos com força de preensão manual baixa em comparação com outros conjuntos de valores de referência é a de que os valores de referência supracitados⁽¹¹⁾ foram derivados de indivíduos em um único estado na região Norte do Brasil, ao passo que a amostra investigada em nosso estudo foi composta por indivíduos em um único estado na região Sul do Brasil. O Brasil é um país muito grande, com diferenças claras entre as regiões quanto às características populacionais (especialmente entre as regiões Norte e Sul do país), o que pode ter afetado a representatividade dos valores de referência. Em países de dimensões continentais, como no presente caso, amostras multicêntricas têm maior probabilidade de serem representativas da população como um todo. Além disso, os valores de referência que apresentaram o menor nível de concordância com

Tabela 1. Características dos nove estudos incluídos na análise.

Estudo	Amostra Faixa etária, anos	País	Valores de referência	Método de avaliação de força de preensão manual	Critérios usados para identificar força de preensão manual reduzida
Amaral et al. ⁽¹¹⁾	n = 1.462 18-102	Brasil	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 10 anos)	Posição em conformidade com as recomendações da ASHT; as medidas foram realizadas com o paciente sentado, com o cotovelo a 90° e a alça do dinamômetro na segunda posição; os pacientes receberam permissão para se familiarizar com o instrumento; o procedimento foi realizado três vezes para cada mão alternadamente, com intervalo de 1 min entre as medidas; foi usado um dinamômetro hidráulico manual (SH50011; Saehan Corporation, Changwon, Coreia do Sul); os valores foram expressos em kg; foi usado o maior valor de força de preensão manual para cada mão.	2 dp abaixo da média e específicos para cada grupo (por sexo e idade)
Bohannon et al. ⁽²⁵⁾	n = 3.317 20-75 ^a	EUA, Austrália, Canadá, Reino Unido e Suécia	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 5 anos)	Posição em conformidade com as recomendações da ASHT; foi usado um dinamômetro Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i> , Bolingbrook, IL, EUA). A maioria dos estudos incluídos na meta-análise usou a média de três ensaios e avaliou ambas as mãos.	Valores abaixo do percentil 5 e específicos para cada grupo (por sexo e idade)
Frederiksen et al. ⁽²⁶⁾	n = 8.342 45-102	Dinamarca	Estratificados por sexo, estatura (faixas de estatura de 5 cm) e idade (faixas etárias de 5 anos)	As medidas foram realizadas em uma série de três medidas com o cotovelo a 90° e o braço contra o tronco; foi usado um dinamômetro Smedley (TTM, Tóquio, Japão); a largura da alça foi ajustada ao tamanho da mão; a segunda falange deveria ficar encostada no estribo interno; foram realizadas três tentativas para cada mão, com cada mão em duas coortes do estudo e três tentativas para a mão preferida na outra coorte do estudo; os valores foram expressos em kg.	2 dp abaixo da média e específicos para cada grupo (por sexo, estatura e idade)
Massy-Westropp et al. ⁽²⁷⁾	n = 2.629 20-70	Austrália	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 10 anos)	As medidas foram realizadas com o paciente sentado, com o cotovelo ao lado e fletido em ângulo reto, bem como com o punho em posição neutra; a alça do dinamômetro ficou na posição II, com apoio sob o dinamômetro; foi usado um dinamômetro Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i>); três tentativas foram realizadas para cada mão; foi usado o valor médio para cada mão.	2 dp abaixo da média e específicos para cada grupo (por sexo e idade)
Mathiowetz et al. ⁽⁶⁾	n = 628 20-94	EUA	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 5 anos, sendo que os indivíduos mais velhos tinham idade > 75 anos)	As medidas foram realizadas com o paciente sentado, com os ombros aduzidos e em rotação neutra, os cotovelos fletidos a 90°, os antebraços em posição neutra e os punhos entre 0° e 30° de dorsiflexão e entre 0° e 15° de desvio ulnar; foi usado um dinamômetro Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i>) com a alça na segunda posição para todos os indivíduos; três tentativas sucessivas foram realizadas para cada mão; os valores foram expressos em libras; foi usada a média de três tentativas.	2 dp abaixo da média e específicos para cada grupo (por sexo e idade)
Peters et al. ⁽²⁸⁾	n = 720 20-96	Países Baixos	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 10 anos)	Posição em conformidade com as recomendações da ASHT; foi usado um dinamômetro Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i>); três tentativas foram realizadas para cada mão; foi usado o valor médio para cada mão.	Valores abaixo do percentil 5 e específicos para cada grupo (por sexo e idade)

Continua...▶

Tabela 1. Características dos nove estudos incluídos na análise. (Continuação...)

Estudo	Amostra Faixa etária, anos	País	Valores de referência	Método de avaliação de força de preensão manual	Critérios usados para identificar força de preensão manual reduzida
Shim et al. ⁽²⁹⁾	n = 366 13-77	Coreia	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 10 anos	As medidas foram realizadas com o paciente sentado, com os ombros aduzidos e em rotação neutra, os cotovelos fletidos a 90°, os antebraços em posição neutra e os punhos entre 0° e 30° de flexão e entre 0° e 15° de desvio ulnar; foi usado um dinamômetro manual Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i>); três tentativas consecutivas foram realizadas para cada mão, com intervalo de 1 min; os valores foram expressos em kg.	2 dp abaixo da média e específicos para cada grupo (por sexo e idade)
Spruit et al. ⁽³⁰⁾	n = 224.852 39-73	Reino Unido	Estratificados por sexo, estatura (faixas de estatura de 5 cm) e idade (faixas etárias de 5 anos)	As medidas foram realizadas com o paciente sentado, com o cotovelo do braço que segurava o dinamômetro encostado na lateral do paciente e dobrado em um ângulo de 90°, o antebraço apontado para frente e o polegar na posição mais superior; o punho permaneceu reto, de modo que a mão apontasse para frente ou ficasse ligeiramente dobrada para fora; foi usado um dinamômetro hidráulico manual Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i>); três tentativas foram realizadas para cada mão; os valores foram expressos em kg.	Valores abaixo do percentil 5 e específicos para cada grupo (por sexo, estatura e idade)
Werle et al. ⁽³¹⁾	n = 1.023 18-96	Suíça	Estratificados por sexo e idade (faixas etárias de 5 anos, sendo que os indivíduos mais velhos tinham idade > 85 anos)	Posição em conformidade com as recomendações da ASHT; foi usado um dinamômetro Jamar (<i>Patterson Medical/Sammons Preston</i>) com a alça na segunda posição; ambas as mãos foram avaliadas; foi usada a média de três tentativas; os valores foram expressos em kg.	2 dp abaixo da média e específicos para cada grupo (por sexo e idade)

ASHT: *American Society of Hand Therapists*. ^aIdade mínima dos indivíduos mais velhos. A idade máxima, porém, não estava clara.

Tabela 2. Características da amostra estudada (N = 99).^a

Variável	Resultado
Idade, anos (mín-máx)	65 ± 8 (47-89)
Estatutura, m	1,58 [1,52-1,67]
Peso, kg	70 ± 17
IMC, kg/m ²	27 ± 6
DPOC no estágio II/III/IV da GOLD, n (%)	39/45/15 (39/46/15)
VEF ₁ , L	1,19 [0,81-1,53]
VEF ₁ , % do previsto	46 ± 15
CVF, L	2,33 [1,91-2,99]
CVF, % do previsto	74 ± 20
VEF ₁ /CVF	51 ± 13
Força de preensão manual, kg	26 ± 10
Força muscular do quadríceps, kg	17 [9-23]
Força muscular do bíceps, kg	12 [10-15]
Força muscular do tríceps, kg	14 [11-17]
Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, m	453 [388-500]
Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, % do previsto	85 [72-95]
PI _{máx} , cmH ₂ O ^a	74 ± 25
PI _{máx} , % do previsto ^a	81 ± 26
PE _{máx} , cmH ₂ O ^a	101 ± 32
PE _{máx} , % do previsto ^b	111 ± 36
Massa magra, kg ^c	46 ± 10
Massa magra, % de peso ^c	66 [60-72]
Índice de massa magra, kg/m ^c	18 ± 3
Massa gorda, kg ^c	23 ± 10
Massa gorda, % de peso ^c	34 [27-39]
Pontuação na escala do MRC	3 [2-4]
Escala LCADL - total ^b	23 [18-30]
LCADL - autocuidado	6 [5-8]
LCADL - doméstica	9 [5-13]
LCADL - física	4 [3-5]
LCADL - lazer	4 [3-6]
Índice BODE	3 [2-5]
Índice ADO	4 [4-6]

LCADL: *London Chest Activity of Daily Living*; MRC: *Medical Research Council*; e ADO: *Age, Dyspnea, and airflow Obstruction* (índice de idade, dispneia e obstrução do fluxo aéreo). ^aValores expressos em forma de média ± dp ou mediana [IIQ], exceto onde indicado. ^bn = 96. ^cn = 97.

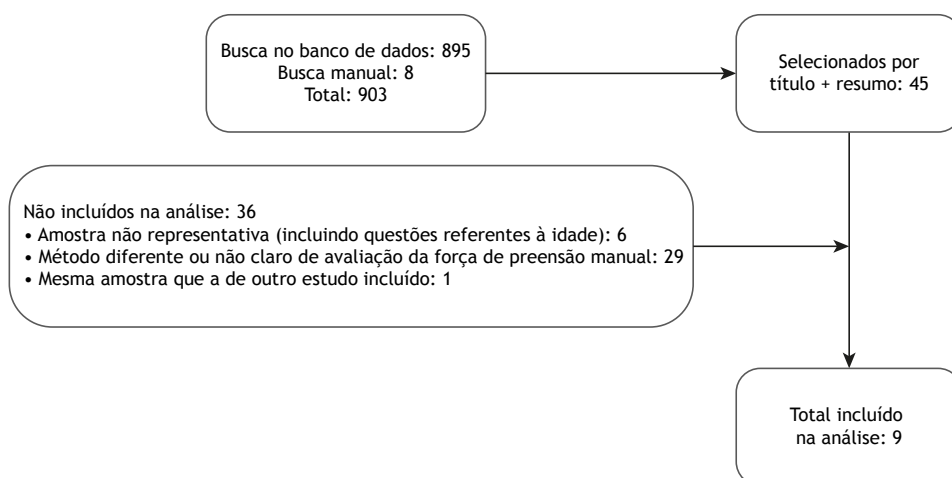


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos para inclusão na análise.

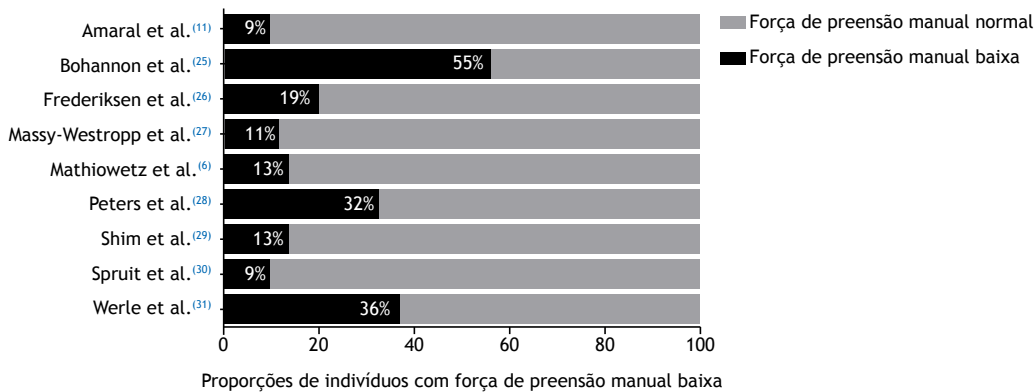


Figura 2. Proporções de indivíduos classificados em indivíduos com força de preensão manual baixa de acordo com diferentes conjuntos de valores de referência.

Tabela 3. Nível de concordância entre os valores de referência propostos por Amaral et al.⁽¹¹⁾ para uma amostra composta por adultos e idosos no Brasil e outros valores de referência ao classificar indivíduos com DPOC no Brasil em indivíduos com força de preensão manual baixa.

Amaral et al. ⁽¹¹⁾ vs.	Coefficiente kappa
Bohannon et al. ⁽²⁵⁾	0,1481
Frederiksen et al. ⁽²⁶⁾	0,4913
Massy-Westropp et al. ⁽²⁷⁾	0,7778
Mathiowetz et al. ⁽⁶⁾	0,6944
Peters et al. ⁽²⁸⁾	0,3463
Shim et al. ⁽²⁹⁾	0,7963
Spruit et al. ⁽³⁰⁾	0,7090
Werle et al. ⁽³¹⁾	0,2979

os valores de referência para a amostra no Brasil⁽¹¹⁾ foram aqueles provenientes de um estudo multinacional realizado por Bohannon et al.,⁽²⁵⁾ que investigaram amostras independentes compostas por indivíduos em países de diversos continentes. No entanto, todos os países envolvidos eram países bem desenvolvidos. Segundo Dodds et al.,⁽³³⁾ valores normativos de força de preensão manual derivados de indivíduos em regiões em desenvolvimento são consideravelmente menores do que aqueles derivados de indivíduos em regiões desenvolvidas. Embora Bohannon et al. argumentem que haja homogeneidade entre os estudos,⁽²⁵⁾ valores de referência derivados de indivíduos em países desenvolvidos podem superestimar o número de indivíduos com força de preensão manual mais baixa em países em desenvolvimento⁽³³⁾ e resultar em um nível muito baixo de concordância.

Espera-se que valores de referência derivados de indivíduos em países desenvolvidos como os EUA, a Austrália e o Reino Unido^(6,27,30) classifiquem um número maior de indivíduos em indivíduos com força de preensão manual baixa, pois os valores normais para indivíduos em países desenvolvidos são maiores do que aqueles para indivíduos em países em desenvolvimento, como o Brasil. Outros fatores além do país de origem podem explicar essa diferença quanto à força de preensão manual, incluindo fatores genéticos; tamanho e composição corporal⁽³³⁾; comorbidades e estado

nutricional. As discrepâncias quanto às proporções de indivíduos com força de preensão manual baixa de acordo com valores de referência para diferentes populações também podem ter ocorrido em virtude do perfil da população, com diferentes demandas físicas ocupacionais, atividades cotidianas e atividades de lazer,⁽³⁴⁾ por exemplo. Esse perfil pode variar de acordo com o país ou região de origem e com quão recentes são os valores de referência.⁽³⁴⁾ Isso se deve ao fato de que muitas características influenciadoras podem mudar ao longo das décadas, e isso poderia explicar o achado de que a maioria dos valores de referência que apresentaram um nível mais baixo de concordância com os valores de referência para a amostra no Brasil⁽¹¹⁾ originou-se de estudos^(25,26,31) publicados antes da maioria dos estudos com valores de referência que apresentaram um nível mais alto de concordância^(29,30) com os valores de referência para a amostra no Brasil,⁽¹¹⁾ à exceção dos valores de referência derivados de indivíduos nos EUA, propostos por Mathiowetz et al.⁽⁶⁾

Todos os fatores supracitados podem levar à subestimação ou superestimação de uma amostra analisada de acordo com valores de referência baseados em diferentes características populacionais e momentos. Independentemente das diferenças nas proporções de indivíduos classificados em indivíduos com força de preensão manual reduzida, valores de referência devem ser discriminativos. Apesar de ter classificado menos indivíduos em indivíduos com força de preensão manual reduzida, os valores de referência para a amostra no Brasil,⁽¹¹⁾ juntamente com os propostos por Peters et al. nos Países Baixos,⁽²⁸⁾ apresentaram a maior capacidade discriminativa no que tange a diferenças entre indivíduos com força de preensão manual normal e reduzida quanto a variáveis clínicas. Além disso, as classificações feitas pelos valores de referência brasileiros⁽¹¹⁾ e os valores de referência holandeses⁽²⁸⁾ foram as únicas que mostraram diferenças entre indivíduos com força de preensão manual normal e baixa quanto à dispneia e ao estado funcional, sendo que os valores de referência brasileiros⁽¹¹⁾ também mostraram diferenças quanto a outros domínios da escala *London Chest Activity of Daily*

Tabela 4. Comparação entre indivíduos com força de preensão manual normal e baixa de acordo com cada conjunto de valores de referência.

Variável	Amaral et al, ⁽¹¹⁾		Bohannon et al, ⁽²⁵⁾		Fredericksen et al, ^{(26),b}	
	Força de preensão manual normal (n = 90)	Força de preensão manual baixa (n = 9)	Força de preensão manual normal (n = 44)	Força de preensão manual baixa (n = 55)	Força de preensão manual normal (n = 66)	Força de preensão manual baixa (n = 16)
Força muscular do quadríceps, kg	17 [10-24]	9 [3,25-11,75]*	20 [16-29]	12 [7-18]*	18 [11,35-24]	8 [5-17,75]*
Força muscular do bíceps, kg	15,5 [10-15]	2,5 [1,75-7,75]*	12,5 [10-18]	12 [10-14]*	12,5 [10-15]	11,5 [3,1-13,9]
Força muscular do tríceps, kg	13,5 [11,87-17,75]	5,5 [1,75-10]*	15 [12-20]	12 [10-15]*	13,5 [12-17]	11 [6,515,87]*
Força de preensão manual, kg	26 [20,75-34]	10 [4-14,5]*	29 [24-42]	20 [16-28]*	26 [21-36]	24,5 [10-29,5]*
VEF ₁ , % do previsto	46 [35-57]	42 [35-46]	49 [41-63]	43 [31-54]*	47 [35-62]	41 [30-53]
PI _{máx} , % do previsto	80 [66-98]	66 [57-97]	90 [74-106]	72 [58-92]*	80 [65-99]	66 [57-77]*
PE _{máx} , % do previsto	107 [89-134]	82 [62-119]	107 [89-133]	108 [83-134]	108 [90-134]	97 [65-124]
DTC6, m	458 [399-506]	345 [237-456]*	465 [404-500]	437 [351-510]	459 [401-506]	415 [258-470]*
DTC6, % do previsto	86 [75-96]	60 [43-82]*	87 [79-97]	80 [64-93]*	86 [77-97]	68 [46-84]*
IMM, kg/m ²	18,09 [16,22-20,82]	16,03 [14,07-17,01]*	19,23 [17,35-21,24]	16,48 [15,38-19,77]*	17,80 [16,06-20,91]	16,26 [15,80-19,78]
IMG, kg/m ²	9,78 [7,12-12,01]	8,35 [5,34-8,02]*	10,23 [7,39-11,82]	8,76 [6,06-11,19]	9,52 [7,00-12,00]	7,45 [4,06-9,87]
Pontuação na escala do MRC	3 [2-4]	4 [3,5-5]*	3 [2-4]	3 [2-4]	3 [2-4]	4 [2,25-4,75]
Escala LCADL, total	22 [17-28]	31 [26-42]*	21 [16-28]	23 [20-31]	22 [17-28,75]	23 [18-28,5]
Autocuidado	5 [5-7]	9 [6,5-10,5]*	5 [5-7]	6 [5-9]	5 [5-7]	6,5 [5-8,75]
Doméstica	9 [5-12]	15 [8,5-23,5]*	7 [4-12]	9 [6-15]	8,5 [4,25-13]	7 [4-11,25]
Atividade física	4 [3-5]	5 [4-5]*	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]
Lazer	4 [3-6]	6 [4-6,5]	4 [3-5]	5 [4-6]*	4 [3-5]	5 [4-6]
Índice BODE	3 [2-5]	6 [3-7]*	3 [1-3]	4 [2-6]*	3 [2-4]	4 [3-7]*
Índice ADO	4 [3-5]	6 [4-7]*	4 [3-5]	5 [4-6]	4 [4-5]	4 [3-7]
Variável	Massy-Westropp et al, ⁽²⁷⁾		Mathiowetz et al, ⁽⁶⁾		Peters et al, ⁽²⁸⁾	
	Força de preensão manual normal (n = 88)	Força de preensão manual baixa (n = 11)	Força de preensão manual normal (n = 86)	Força de preensão manual baixa (n = 13)	Força de preensão manual normal (n = 67)	Força de preensão manual baixa (n = 32)
Força muscular do quadríceps, kg	17 [10,6-24]	8 [2-11]*	17,5 [11,37-24]	8 [3,5-10,5]*	18 [11-24]	11 [8-17]*
Força muscular do bíceps, kg	12,5 [10-15]	3,5 [2-12]*	12,5 [10-15,2]	10 [2-12]*	12 [10-16]	10 [5-12]*
Força muscular do tríceps, kg	13,5 [12-18,25]	8 [5-12]*	13,75 [12-18,5]	10 [5,25-12]*	14 [12-19]	11 [7-15]*
Força de preensão manual, kg	20 [20,25-34]	11 [4-20]*	26 [21-34]	15 [6,5-19]*	28 [24-36]	18 [14-23]*
VEF ₁ , % do previsto	46 [35-58]	40 [33-46]	47 [36-58]	38 [28-45]*	50 [38-62]	40 [31-46]*
PI _{máx} , % do previsto	80 [66-99]	73 [53-93]	80 [66-98]	73 [49-97]	88 [67-100]	70 [57-91]*
PE _{máx} , % do previsto	109 [91-135]	82 [64-101]*	109 [91-135]	82 [66-113]*	114 [95-142]	92 [74-118]*
DTC6, m	457 [398-504]	388 [220-472]	458 [396-506]	428 [244-468]	465 [403-510]	424 [283-465]*
DTC6, % do previsto	86 [74-97]	74 [42-82]*	86 [74-97]	76 [43-84]*	88 [77-97]	76 [83-85]*
IMM, kg/m ²	18,21 [16,30-20,86]	16,03 [14,15-16,70]*	18,48 [16,39-20,96]	16,01 [14,20-16,48]*	18,61 [17,02-21,24]	16,26 [14,42-19,76]*
IMG, kg/m ²	9,78 [7,15-11,99]	6,13 [4,96-8,96]*	9,88 [7,17-12,01]	6,13 [5,22-8,86]*	10,23 [7,20-12,17]	8,49 [5,72-9,88]*
Pontuação na escala do MRC	3 [2-4]	4 [3-4]	3 [2-4]	4 [2,5-4,5]	3 [2-4]	4 [2,5-4]*

Continua...▶

Tabela 4. Comparação entre indivíduos com força de preensão manual normal e baixa de acordo com cada conjunto de valores de referência. (Continuação...)

Escala LCADL, total	22 [17-28,5]	29 [20-42]	22 [17-28]	29 [20,5-42]	21,5 [17-26,7]	28 [20,2-36]*
Autocuidado	5 [5-7,5]	8 [5-10]	5 [5-7]	8 [5-10,5]	5 [5-7]	6,5 [5-9]
Doméstica	9 [5-13]	10 [7-20]	8 [5-13]	10 [8-19]	7 [5-11]	9,5 [6,25-18]*
Atividade física	4 [3-5]	5 [3-5]	4 [3-5]	5 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]
Lazer	4 [3-6]	5 [4-6]	4 [3-6]	5 [4-6,5]	4 [3-5]	5 [4-6]
Índice BODE	3 [2-4]	5 [3-7]*	3 [2-4]	5 [3-7]*	3 [1-4]	4 [3-6]*
Índice ADO	4 [3-5]	5 [4-6]	4 [3-5]	5 [4-6]	4 [3-5]	5 [4-7]
Shim et al,⁽²⁹⁾ Spruit et al,⁽³⁰⁾ Werle et al,⁽³¹⁾						
	Força de preensão manual normal (n = 86)	Força de preensão manual baixa (n = 13)	Força de preensão manual normal (n = 90)	Força de preensão manual baixa (n = 9)	Força de preensão manual normal (n = 63)	Força de preensão manual baixa (n = 33)
Força muscular do quadríceps, kg	17 [10,37-24]	9 [3,5-12,75]*	17 [10-24]	9,50 [4,12-15,75]*	19,5 [14-25,5]	10,75 [6,25-17]*
Força muscular do bíceps, kg	12,5 [10-15,25]	3,5 [2-12]*	12,50 [10-15]	3,25 [1,87-13,5]*	12,5 [10-16]	11 [7,37-13,37]*
Força muscular do tríceps, kg	13,5 [12-18,5]	8 [3,75-12]*	13,5 [11,75-17]	7 [2,15-17]*	14 [12,5-18,5]	11,5 [8,62-14,75]*
Força de preensão manual, kg	26 [21,75-34]	11 [6,5-20]*	26 [20-34]	10 [4-21]*	28 [24-36]	20 [16-27,5]*
VEF ₁ , % do previsto	47 [35-58]	40 [34-46]*	46 [34-57]	43 [37-47]	47 [37-62]	43 [30-54]
PI _{máx} , % do previsto	80 [66-98]	66 [49-97]	84 [66-99]	57 [68-40]*	86 [68-100]	70 [57-91]*
PE _{máx} , % do previsto	107 [90-134]	85 [66-119]	107 [87-135]	111 [72-129]	107 [91-135]	108 [83-130]
DTC6, m	459 [401-510]	370 [237-453]*	458 [394-507]	412 [265-467]	461 [400-505]	439 [316-490]*
DTC6, % do previsto	86 [75-97]	74 [43-81]*	85,87 [73,94-95,5]	75,32 [49,31-83,01]*	86 [76-97]	79 [58-89]*
IMM, kg/m ²	18,09 [16,22-20,96]	16,26 [14,62-18,57]*	17,92 [16,15-20,82]	16,26 [14,07-19,69]	18,52 [16,53-21,10]	16,48 [15,66-19,78]*
IMG, kg/m ²	9,67 [7,12-11,85]	8,49 [5,66-9,86]	9,67 [7,03-13,01]	8,49 [5,93-9,33]	9,80 [7,15-12,06]	8,90 [5,92-10,64]
Pontuação na escala do MRC	3 [2-4]	4 [3-4,5]	3 [2-4]	4 [2-4,25]	3 [2-4]	3,5 [2-4]
Escala LCADL, total	22 [17-28]	30 [19,5-41]	22 [18-29,25]	26 [16,75-40,5]	22 [17-28]	24 [18-32,5]
Autocuidado	5 [5-7]	8 [5,5-9,5]	6 [5-8]	6,5 [5-9,5]	5 [5-7,75]	6 [5-9]
Doméstica	9 [5-12]	12 [6,5-21,5]	9 [5-13]	9,5 [3,75-20,75]	9 [5-12,75]	9 [5,25-16,5]
Atividade física	4 [3-5]	4 [2-5]	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]
Lazer	4 [3-6]	5 [3,5-6]	4 [3-6]	5 [3-6]	4 [3-5]	5 [3,25-6]
Índice BODE	3 [2-4]	5 [3-7]*	3 [2-5]	4 [2-6]	3 [1-4]	4 [2-6]
Índice ADO	4 [3-5]	5 [4-6]	4 [4-5]	5 [4-7]	4 [4-5]	4 [3-6]

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; IMM: índice de massa magra; IMG: índice de massa gorda; MRC: Medical Research Council; LCADL: London Chest Activity of Daily Living; e ADO: Age, Dyspnea, and airflow Obstruction (índice de idade, dispneia e obstrução do fluxo aéreo). *Valores expressos em forma de mediana [IIQ]. ^an = 82 (isto é, aqueles que se enquadram nas categorias altura, sexo e idade). *p < 0.05 em comparação com indivíduos com força de preensão manual normal.

Living e ao índice ADO. Esses resultados são evidências adicionais da capacidade discriminativa desses conjuntos de valores de referência e sugerem que eles foram uma escolha adequada para uso na presente amostra. Além disso, o fato de que esses dois conjuntos de valores de referência apresentaram capacidade discriminativa igualmente alta sugere que, na ausência de valores de referência nacionais específicos para determinada população, pode haver uma alternativa aceitável, isto é, valores de referência para uma população cujas características sejam mais semelhantes às da amostra

a ser avaliada e/ou valores de referência que tenham capacidade discriminativa semelhante.

Todos os estudos analisados no presente estudo forneceram valores de referência em formato de tabela, estratificados no mínimo por sexo e idade, apresentando valores de média $\pm$ dp,^(6,11,26,27,29,31) média e IC95%⁽²⁵⁾ ou percentil 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95.⁽³⁰⁾ Três conjuntos de valores de referência^(25,28,30) foram elaborados com base no limite inferior do intervalo de confiança (percentil 5) em vez de 2 dp.^(6,11,26,27,29,31) É interessante observar que dois dos conjuntos de valores

de referência com base nos quais a prevalência de força de preensão manual baixa foi maior^(25,28) foram elaborados com base no limite inferior (percentil 5). Portanto, especulamos que valores de referência elaborados com base no limite inferior do intervalo de confiança constituem outro fator responsável pela diferença entre os valores de referência propostos por Peters et al.⁽²⁸⁾ e os propostos por Amaral et al.⁽¹¹⁾ quanto à prevalência, não obstante a clara semelhança entre esses dois conjuntos de valores de referência quanto à capacidade discriminativa.

O presente estudo tem limitações. A natureza retrospectiva do estudo não nos permitiu analisar adequadamente os estudos com equações preditivas, pois não foi possível avaliar algumas das variáveis preditivas nessas equações. Além disso, não avaliamos as comorbidades. A avaliação das comorbidades poderia ter fornecido informações adicionais a respeito do comprometimento da força de preensão manual. Além disso, as características da amostra do estudo resultaram no fato de que muitos estudos (80% dos estudos inicialmente recuperados) não foram incluídos na análise, em virtude de diferenças metodológicas como populações muito específicas⁽³⁵⁾ ou faixa etária muito limitada.⁽³⁶⁾ Outra limitação é que apenas um pesquisador selecionou os artigos, o que não é o cenário metodológico ideal. Além disso, apesar do grande número de estudos recuperados durante a pesquisa bibliográfica, uma padronização mais rigorosa da avaliação da força de preensão manual pode ser necessária para permitir comparações mais abrangentes e confiáveis entre estudos e populações.

Em suma, um grande número de estudos com valores de referência de força de preensão manual foi

identificado por meio de pesquisa bibliográfica, e o nível de concordância entre valores de referência nacionais e internacionais usados para classificar pacientes com DPOC moderada a muito grave em indivíduos com força de preensão manual normal ou baixa variou muito (de fraco a excelente). Embora os valores de referência para uma amostra de adultos e idosos no Brasil⁽¹¹⁾ tenham classificado menos pacientes com DPOC em indivíduos com força de preensão manual baixa do que o fizeram quase todos os outros conjuntos de valores, foi um dos conjuntos de valores com maior capacidade discriminativa (mostrando diferenças significativas entre indivíduos com força de preensão manual normal e baixa quanto às características clínicas), juntamente com os valores de referência para indivíduos nos Países Baixos, que classificaram uma proporção maior de pacientes com DPOC em indivíduos com força de preensão manual baixa. Portanto, valores de referência de força de preensão manual com maior capacidade discriminativa para identificar indivíduos com piores características clínicas não são necessariamente aqueles que identificam mais indivíduos como sendo indivíduos com força de preensão manual baixa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JF, FVCM e FP: concepção do estudo, análise estatística e interpretação dos resultados. LCS: redação e revisão do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6)
2. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(4):956-963. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131612>
3. Fonseca J, Machado FVC, Santin LC, Andreello AC, Schneider LP, Fernandes Belo L, et al. Handgrip Strength as a Reflection of General Muscle Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2021;18(3):299-306. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1919608>
4. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Degabré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-e62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
5. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):e12-e29. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-146ST>
6. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985;66(2):69-74.
7. Lee YL, Lee BH, Lee SY. Handgrip Strength in the Korean Population: Normative Data and Cutoff Values. *Ann Geriatr Med Res*. 2019;23(4):183-189. <https://doi.org/10.4235/agmr.19.0042>
8. Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr*. 2008;27(4):601-607. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.04.004>
9. Wang YC, Bohannon RW, Li X, Sindhu B, Kapellusch J. Hand-Grip Strength: Normative Reference Values and Equations for Individuals 18 to 85 Years of Age Residing in the United States. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2018;48(9):685-693. <https://doi.org/10.2519/jospt.2018.7851>
10. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dalmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(1):11-24. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181ebf302>
11. Amaral CA, Amaral TLM, Monteiro GTR, Vasconcellos MTL, Portela MC. Hand grip strength: Reference values for adults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211452>
12. Probst VS, Kovelis D, Hernandez NA, Camillo CA, Cavalheri V, Pitta F. Effects of 2 exercise training programs on physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Care*. 2011;56(11):1799-1807. <https://doi.org/10.4187/respcare.01110>
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD; [updated 2018; cited 2021 Jan 16]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of

- chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2018. Available from: <https://goldcopd.org/>
14. Reis MM, Arantes PMM. Assessment of hand grip strength- validity and reliability of the saehan dynamometer [Article in Portuguese]. *Fisiot Pesqui*. 2011;18(2):176-81. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502011000200013>
 15. Nyberg A, Saey D, Maltais F. Why and How Limb Muscle Mass and Function Should Be Measured in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(9):1269-1277. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201505-278PS>
 16. Rutten EP, Spruit MA, Wouters EF. Critical view on diagnosing muscle wasting by single-frequency bio-electrical impedance in COPD. *Respir Med*. 2010;104(1):91-98. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.07.004>
 17. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
 18. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-727. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
 19. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
 20. Pitta F, Probst VS, Kovelis D, Segretti NO, Mt Leoni A, Garrod R, et al. Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(1):27-47. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30217-8](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30217-8)
 21. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
 22. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374(9691):704-711. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61301-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61301-5)
 23. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):1851-1860. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00246.2003>
 24. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37(5):360-363.
 25. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*. 2006;92(1):11-15. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2005.05.003>
 26. Frederiksen H, Hjelmborg J, Mortensen J, McGue M, Vaupel JW, Christensen K. Age trajectories of grip strength: cross-sectional and longitudinal data among 8,342 Danes aged 46 to 102. *Ann Epidemiol*. 2006;16(7):554-562. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.10.006>
 27. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011;4:127. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-127>
 28. Peters M, van Nes S, Vanhoutte EK, Bakkers M, van Doorn PA, Merkies IS, et al. Revised normative values for grip strength with the Jamar dynamometer. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(1):47-50. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00318.x>
 29. Shim JH, Roh SY, Kim JS, Lee DC, Ki SH, Yang JW, et al. Normative measurements of grip and pinch strengths of 21st century Korean population. *Arch Plast Surg*. 2013;40(1):52-56. <https://doi.org/10.5999/aps.2013.40.1.52>
 30. Spruit M, Sillen M, Groenen M, Wouters E, Franssen F, Spruit MA, Sillen MJ, Groenen MT, Wouters EF, Franssen FM. New normative values for handgrip strength: results from the UK Biobank. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(10):775.e5-e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.06.013>
 31. Werle S, Goldhahn J, Drerup S, Simmen BR, Sprott H, Herren DB. Age- and gender-specific normative data of grip and pinch strength in a healthy adult Swiss population. *J Hand Surg Eur Vol*. 2009;34(1):76-84. <https://doi.org/10.1177/1753193408096763>
 32. Fess EE. Grip Strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical Assessment Recommendations*. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41-45.
 33. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Sayer AA. Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. *Age Ageing*. 2016;45(2):209-216. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv192>
 34. Larson CC, Ye Z. Development of an updated normative data table for hand grip and pinch strength: A pilot study. *Comput Biol Med*. 2017;86:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.01.021>
 35. Kunelius A, Darzins S, Cromie J, Oakman J. Development of normative data for hand strength and anthropometric dimensions in a population of automotive workers. *Work*. 2007;28(3):267-278.
 36. Peolsson A, Hedlund R, Oberg B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med*. 2001;33(1):36-41. <https://doi.org/10.1080/165019701300006524>



Comparação da função e estrutura cardíaca e sua relação com a capacidade de exercício entre pacientes com DPOC estável e exacerbação aguda recente: estudo transversal

Mariana Brasil da Cunha Martino Pereira¹, Viviane Castello-Simões¹,
Alessandro Domingues Heubel¹, Erika Zavaglia Kabbach¹,
Nathany Souza Schaufauser¹, Meliza Goi Roscani¹, Audrey Borghi-Silva¹,
Renata Gonçalves Mendes¹

1. Laboratório de Fisioterapia
Cardiopulmonar, Departamento de
Fisioterapia, Universidade Federal de
São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP)
Brasil.

2. Departamento de Medicina,
Universidade Federal de São Carlos –
UFSCar – São Carlos (SP) Brasil.

Recebido: 18 março 2022.

Aprovado: 21 agosto 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal
de São Carlos – UFSCar –
São Carlos (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Pacientes com DPOC são propensos a remodelamento cardíaco; no entanto, pouco se sabe sobre a função cardíaca em pacientes em recuperação de exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) e sua associação com a capacidade de exercício. O objetivo deste estudo foi avaliar a função e estrutura cardíaca e comparar sua relação com a capacidade de exercício em pacientes com EADPOC recente e pacientes com DPOC clinicamente estável. **Métodos:** Estudo transversal com 40 pacientes com DPOC divididos igualmente em dois grupos: grupo EADPOC recente (GEA) e grupo DPOC clinicamente estável (GCE). Realizou-se ecocardiografia para avaliar a função cardíaca e a estrutura das câmaras. A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e o *Duke Activity Status Index* (Vo_2 estimado) foram utilizados para avaliar a capacidade de exercício. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas na função e estrutura cardíaca entre os grupos. A DTC6 apresentou associação com a razão entre as velocidades de enchimento diastólico mitral precoce e tardia ($r = 0,50$; $p < 0,01$), a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo ($r = -0,33$; $p = 0,03$) e o índice de volume do átrio direito ($r = -0,34$; $p = 0,04$), enquanto o Vo_2 apresentou associação com o índice de volume do átrio direito ($r = -0,40$; $p = 0,02$). **Conclusões:** Independentemente da condição clínica (EADPOC recente vs. DPOC estável), a função e estrutura cardíaca eram semelhantes entre os grupos, e a capacidade de exercício (determinada pela DTC6 e pelo Vo_2) apresentou associação com as características cardíacas.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Ecocardiografia; Teste de caminhada; Pneumologia.

INTRODUÇÃO

A DPOC já é a terceira causa de morte no mundo, com 3,23 milhões de mortes em 2019.⁽¹⁾ A exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) é um evento comum no curso clínico da doença, impondo um aumento geral do estresse fisiológico rumo a um quadro de desequilíbrio homeostático,⁽²⁾ e já foi associada a maior risco de eventos cardiovasculares.⁽³⁾ Em um estudo recente⁽³⁾ com uma coorte de 16.485 pacientes com DPOC, o maior risco foi demonstrado especialmente nos primeiros 30 dias após a exacerbação; as altas concentrações de biomarcadores pró-inflamatórios circulantes, que podem demorar a retornar aos níveis basais, são uma das explicações plausíveis.

Achados ecocardiográficos também demonstraram que a hiperinsuflação pulmonar afeta a hemodinâmica pulmonar

e, consequentemente, a função cardíaca.^(4,5) Em um estudo com pacientes com EADPOC hospitalizados, foram encontradas evidências de hipertensão arterial pulmonar em todos os pacientes avaliados, e havia evidências de aumento do ventrículo direito (VD) e declínio da função sistólica do VD.⁽⁶⁾ Em um estudo anterior no qual pacientes com DPOC foram avaliados pelo menos três meses após a alta hospitalar da primeira internação por exacerbação, foram encontradas alterações cardíacas em 64% dos pacientes (cardiopatia esquerda e direita em 27% e 48%, respectivamente), sendo que as alterações mais comuns foram aumento do VD (em 30%) e hipertensão pulmonar (em 19%).⁽⁷⁾ Os autores mostraram que as alterações ecocardiográficas não tinham relação com a gravidade da DPOC e que eram altamente prevalentes em pacientes com DPOC moderada a grave, mesmo entre

Endereço para correspondência:

Renata Gonçalves Mendes, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235, Jardim Guanabara, CEP 13565-905, São Carlos, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3306-6704. E-mail: renatamendes@ufscar.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2015/26501-1) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 128475/2020/0).

aqueles com doença cardíaca desconhecida ou outros fatores de risco cardiovascular além do tabagismo.

Estudos anteriores^(8,9) mostraram que a EADPOC tem um impacto negativo na atividade física, e, embora haja melhora após a alta hospitalar, ela ainda permanece baixa em relação aos pacientes clinicamente estáveis. Essa diminuição dos níveis de atividade física encontrada em pacientes com EADPOC aumenta o risco de uma nova internação hospitalar e tem um impacto negativo no surgimento e avanço de comorbidades.⁽¹⁰⁾

Nesse contexto, independentemente do estado clínico, há evidências de comprometimento da função e estrutura cardíaca em pacientes com DPOC^(6,7); no entanto, até onde sabemos, nenhum estudo investigou o período logo após a EADPOC e sua possível relação com a capacidade de exercício. Esses resultados podem subsidiar estratégias de reabilitação e de cuidados em saúde para pacientes com DPOC em diferentes estágios da doença. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar tanto a função quanto a estrutura cardíaca e comparar sua relação com a capacidade de exercício em pacientes com DPOC clinicamente estável e pacientes com EADPOC recente. Aventamos a hipótese de que os pacientes em recuperação de EADPOC teriam estrutura cardíaca semelhante, mas pior função cardíaca quando comparados aos pacientes com DPOC clinicamente estável. Além disso, levantamos a hipótese de que a função e estrutura cardíaca estariam significativamente associadas à capacidade de exercício.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal com 40 pacientes com diagnóstico de DPOC⁽²⁾ e ≥ 40 anos de idade, independentemente do sexo. Os pacientes foram avaliados entre fevereiro de 2016 e março de 2020 e alocados em dois grupos: grupo EACOPD recente (GEA) e grupo DPOC clinicamente estável (GCE). Os grupos foram pareados em termos de idade e sexo. Nenhum paciente foi alocado nos dois grupos em nenhum momento.

O GEA foi composto por pacientes hospitalizados recentemente que haviam recebido terapia farmacológica padrão durante a hospitalização⁽²⁾ sem necessidade de internação em UTI ou de ventilação mecânica; esses pacientes foram triados no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos, localizado na cidade de São Carlos (SP). O GCE foi composto por pacientes sem episódios de exacerbação há pelo menos três meses e selecionados no Ambulatório de Pneumologia do Centro de Especialidades Médicas de São Carlos, na Unidade Saúde Escola ou do banco de dados do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, os dois últimos parte da Universidade Federal de São Carlos.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: etilismo pesado; hipertensão não controlada, diabetes mellitus não controlado, doenças respiratórias concomitantes, angina instável, eventos cardíacos recentes (nos últimos

seis meses), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) reduzida ($< 50\%$), doença valvar cardíaca, marca-passo cardíaco, arritmias cardíacas, doença renal crônica, câncer, condições neurológicas ou condições ortopédicas; participação em programa regular de exercícios nos últimos seis meses; e incapacidade de realizar os procedimentos experimentais.

Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (n. 46431415.0.0000.5504; aprovação n. 2015/1220983). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Procedimentos experimentais

As avaliações foram realizadas em dois dias separados com intervalo de 24-48 h entre elas. No primeiro dia, os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial composta por anamnese, exame físico, eletrocardiograma, escala modificada de dispneia do *Medical Research Council*,⁽¹¹⁾ *COPD Assessment Test* (CAT),⁽¹²⁾ *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ),⁽¹³⁾ *Duke Activity Status Index* (DASI)^(14,15) e teste de função pulmonar. No segundo dia, os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica e teste de caminhada de seis minutos (TC6). Para o GEA, a primeira avaliação foi realizada preferencialmente 30 dias após a internação hospitalar por EADPOC, sendo tolerado um atraso de até três dias. Todos os procedimentos foram realizados no período da tarde, e os pacientes foram instruídos a se abster de bebidas cafeinadas e alcoólicas ou qualquer outro estimulante na noite anterior e no dia da avaliação, bem como a não realizar atividades que exigissem esforço físico moderado a intenso no dia anterior à aplicação dos procedimentos.

Teste de função pulmonar

O teste de função pulmonar foi realizado por meio de um espirômetro calibrado (CPFS/S; *Medical Graphics*, Saint Paul, MN, EUA). Os parâmetros (CVF, VEF_1 e relação VEF_1/CVF) foram obtidos 20 min após a inalação de sulfato de salbutamol (400 µg).⁽¹⁶⁾ Os resultados foram comparados com os valores previstos,⁽¹⁷⁾ e a presença de DPOC foi confirmada quando $VEF_1/CVF < 0,7$ ⁽²⁾; todos os pacientes foram classificados quanto à gravidade da limitação do fluxo aéreo de acordo com os critérios da GOLD.⁽²⁾

Ecocardiografia transtorácica

Para a avaliação da função e estrutura cardíaca, a ecocardiografia transtorácica foi realizada por um cardiologista, utilizando um aparelho de ultrassom — transdutor setorial mecânico de 3 MHz — (HD11 XE; Phillips, Bothell, WA, EUA) seguindo as recomendações do fabricante.⁽¹⁸⁾

Foram medidos o diâmetro da raiz da aorta, o diâmetro do átrio esquerdo (AE), o diâmetro diastólico final do VE, o diâmetro sistólico final do VE, a espessura do septo interventricular (SIV), a espessura da parede

posterior do VE e o diâmetro do VD. O volume do AE e o volume do átrio direito (AD) foram obtidos e indexados pela área de superfície corporal (índice de volume do AE e índice de volume do AD).⁽¹⁹⁾ O índice de massa do VE foi calculado por meio da seguinte fórmula⁽²⁰⁾:

Índice de massa do VE = $0,8 \times \{1,04 \times [(espessura \text{ do SIV} + \text{diâmetro diastólico final do VE} + \text{espessura da parede posterior do VE})^3 - (\text{diâmetro diastólico final do VE})^3]\} + 0,6 / \text{área de superfície corporal}$

Os dados foram apresentados em valores absolutos, e foram apresentados valores de referência para fins de comparação.^(21,22)

Foi realizado exame de Doppler tecidual, e foram avaliadas as funções do VE e do VD; foram medidas a velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular precoce (onda E) e a velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular tardia (onda A), e foram calculadas as razões E/A. Além disso, foram obtidas a onda S (onda de relaxamento atrial) e a velocidade anular diastólica mitral ou tricúspide precoce (onda E'), e foram então calculadas as razões entre as velocidades E e E' (razões E/E') mitral e tricúspide. A fração de ejeção do VE foi calculada pelo método de Teichholz. Os dados foram apresentados em valores absolutos, e foram apresentados valores de referência para fins de comparação.^(18,21)

CAPACIDADE DE EXERCÍCIO – DASI E TC6

A capacidade de exercício foi avaliada por meio da distância percorrida no TC6 (DTC6) e do Vo_2 estimado a partir do questionário DASI ($Vo_2 = 0,43 \times \text{pontuação no DASI} + 9,6$).⁽¹⁵⁾

O TC6 foi realizado seguindo recomendações internacionais⁽²³⁾ A dispneia e a fadiga de membros inferiores foram avaliadas por meio da escala de 0-10 de Borg.⁽²⁴⁾ A FC foi monitorada com um monitor de FC (Polar, Kempele, Finlândia), e a SpO_2 foi medida por oximetria de pulso (UT-100 MR; Rossmax Inc. Ltd., Xangai, China) em repouso, a cada minuto, no pico e 1 min após a recuperação. A pressão arterial foi medida em repouso e no pico com um esfigmomanômetro (BD, São Paulo, Brasil).

A DTC6 foi apresentada em metros e em % dos valores previstos.⁽²⁵⁾ Os critérios para a interrupção do teste foram os seguintes: dor torácica, dispneia intolerável, câibras nas pernas, diaforese excessiva, aparência pálida ou acinzentada, $FC > 85\%$ da FC máxima ($220 - \text{idade para homens}$; $210 - \text{idade para mulheres}$) ou $SpO_2 < 85\%$ (administrou-se oxigênio nesses casos).⁽²³⁾

Análise estatística

Por meio do programa G*Power, versão 3.1.9.2 (Kiel, Alemanha), calculou-se o tamanho da amostra com base em estudos piloto utilizando a associação entre a razão E/A mitral e a DTC6 (10 pacientes em cada grupo). Para alcançar significância estatística ($p < 0,05$) com um

poder de 80%, era preciso uma amostra mínima de 16 pacientes (8 em cada grupo). Pelo fato de este estudo fazer parte de um estudo mais extenso, optamos por incluir uma amostra maior ($n = 40$) do que o necessário, tornando assim os resultados mais robustos.

Para todas as análises estatísticas, utilizou-se o SigmaPlot, versão 11.0 (Systat Software, San Jose, CA, EUA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para investigar a distribuição dos dados. As variáveis quantitativas contínuas foram expressas em médias $\pm$ desvios-padrão ou mediana (intervalos interquartis), enquanto as variáveis quantitativas discretas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre os grupos, utilizou-se o teste t de Student não pareado, enquanto para comparar variáveis quantitativas discretas, utilizou-se o teste exato de Fisher. A análise de correlação de Pearson foi aplicada para avaliar a associação da função e estrutura cardíaca com a capacidade de exercício. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Observou-se uma prevalência de pacientes do sexo masculino em ambos os grupos. O GEA apresentou menor peso, pressão arterial diastólica, pontuação no CAT, pontuação no DASI, Vo_2 estimado, CVF (em % dos valores previstos) e VEF_1 (em valores absolutos e em % dos valores previstos) e maior pontuação no SGRQ (domínio sintomas, domínio atividade e pontuação total) quando comparado ao GCE. O número de pacientes com doença leve, de acordo com a classificação da GOLD, e de pacientes em uso de β_2 -agonistas de curta ou longa duração foi maior no GCE em comparação com o GEA. No tocante ao TC6, ambos os grupos apresentaram baixos valores de DTC6 (em % dos valores previstos); no entanto, o GEA apresentou menor média de DTC6 tanto em valores absolutos quanto em % dos valores previstos quando comparado ao GCE (Tabela 1).

Os dados ecocardiográficos de ambos os grupos são apresentados na Tabela 2. Não foram observadas diferenças significativas nos valores obtidos em termos da função e estrutura cardíaca entre os grupos.

Por meio da relação da função e estrutura cardíaca com a capacidade de exercício, encontramos uma correlação positiva entre a razão E/A mitral e a DTC6 ($r = 0,50$; $p < 0,01$) e correlações negativas entre a espessura da parede posterior do VE e a DTC6 ($r = -0,33$; $p = 0,03$), entre o índice de volume do AD e a DTC6 ($r = -0,34$; $p = 0,04$) e entre o índice de volume do AD e o Vo_2 estimado ($r = -0,40$; $p = 0,02$; Figura 1).

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a função e estrutura cardíaca e comparou sua relação com a capacidade de exercício em dois grupos de pacientes em diferentes

Tabela 1. Características dos pacientes estudados (N = 40).^a

Características	Total	Grupos		p
		GEA n = 20	GCE n = 20	
Idade, anos	67,6 ± 8,7	68,9 ± 8,3	66,4 ± 9,3	0,38
Sexo masculino	22 (55)	11 (55)	11 (55)	1,00
Antropometria				
Peso, kg	66,9 ± 18,2	60,0 ± 12,1	73,7 ± 20,8*	0,01
Altura, m	1,61 ± 0,09	1,60 ± 0,10	1,61 ± 0,08	0,55
IMC, kg/m ²	25,7 ± 7,2	23,5 ± 4,6	27,9 ± 8,8	0,05
Dados clínicos				
FC, bpm	78,5 ± 14,0	82,4 ± 16,9	74,6 ± 9,2	0,07
PA sistólica, mmHg	120,7 ± 15,3	119,8 ± 17,3	121,7 ± 13,4	0,69
PA diastólica, mmHg	76,8 ± 10,0	73,1 ± 10,0	80,4 ± 8,7*	0,01
SpO ₂ , %	93,1 ± 3,9	92,9 ± 4,0	93,3 ± 3,8	0,68
Oxigênio suplementar	3 (7,5)	3 (15,0)	0 (0,0)	0,23
Fatores de risco				
Hipertensão	22 (55)	12 (60)	10 (50)	0,75
Diabetes mellitus	3 (8)	2 (10)	1 (5)	1,00
Infarto do miocárdio	1 (2,5)	1 (5,0)	0 (0,0)	1,00
Ser fumante atual	14 (35)	8 (40)	6 (30)	0,74
Ser ex-fumante	26 (65)	12 (60)	14 (70)	0,74
Carga tabágica, anos-maço	60,4 ± 61,2	56,1 ± 47,3	64,4 ± 73,2	0,67
Pontuação na mMRC (dispneia)	2 [1-2]	2 [1-3]	1 [1-2]	0,14
Pontuação no CAT	15,4 ± 8,5	18,5 ± 6,9	12,65 ± 8,9*	0,03
Pontuação no SGRQ				
Domínio sintomas	41,0 ± 22,4	54,3 ± 20,4	31,1 ± 18,6*	< 0,01
Domínio atividade	61,4 ± 25,8	73,1 ± 19,1	52,6 ± 27,1*	0,01
Domínio impactos psicossociais	35,2 ± 20,2	38,8 ± 20,9	32,4 ± 19,7	0,36
Total	44,2 ± 18,4	51,8 ± 14,1	38,4 ± 19,4*	0,03
DASI				
Vo _{2max} estimado, mL · kg ⁻¹ · in ⁻¹	21,8 ± 5,8	19,4 ± 4,9	24,1 ± 5,7*	< 0,01
Pontuação no DASI	28,3 ± 13,4	22,9 ± 11,5	33,7 ± 13,2*	< 0,01
Função pulmonar				
CVF, % do previsto	84,0 ± 25,0	70,0 ± 20,1	95,7 ± 22,9*	< 0,01
VEF ₁ , L	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,7*	0,01
VEF ₁ , % do previsto	53,6 ± 20,5	43,8 ± 11,8	63,8 ± 22,9*	< 0,01
VEF ₁ /CVF	50,6 ± 15,0	48,2 ± 16,6	53,0 ± 12,9	0,32
GOLD 1	6 (15)	0 (0)	6 (30)*	0,02
GOLD 2	12 (30)	5 (25)	7 (35)	0,73
GOLD 3	20 (50)	13 (65)	7 (35)	0,11
GOLD 4	2 (5)	2 (10)	0 (0)	0,48
Medicações				
Corticosteroide inalatório	4 (10)	4 (20)	0 (0)	0,10
SAMA	2 (5)	2 (10)	0 (0)	0,48
LAMA	6 (15)	4 (20)	2 (10)	0,66
SABA	17 (42,5)	4 (20)	13 (65)*	< 0,01
LABA	8 (20)	1 (5)	7 (35)*	0,04
Betabloqueador	2 (5)	0 (0)	2 (10)	0,48
Bloqueador de canais de cálcio	1 (2,5)	1 (5)	0 (0)	1,0
Inibidor da ECA	3 (7,5)	2 (10)	1 (5)	1,0
Diurético	3 (7,5)	3 (15)	0 (0)	0,23
Hipoglicemiante	3 (7,5)	2 (10)	1 (5)	1,0
DTC6, m	357,0 ± 121,5	305,2 ± 109,9	408,7 ± 112,1*	< 0,01
DTC6, % do previsto	67,2 ± 22,6	57,9 ± 20,9	76,5 ± 20,7*	< 0,01

GEA: grupo exacerbação aguda recente da COPD; GCE: grupo DPOC clinicamente estável; PA: pressão arterial; mMRC: (escala) modificada do *Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*; SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*; DASI: *Duke Activity Status Index*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de curta duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); SABA: *short-acting β-agonist* (β-agonista de curta duração); LABA: *long-acting β-agonist* (β-agonista de longa duração); ECA: enzima conversora de angiotensina; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [IIQ]. *Teste t de Student não pareado e teste exato de Fisher.

Tabela 2. Dados ecocardiográficos dos pacientes estudados (N = 40).^a

Variáveis	Valores de referência	Total	Grupos		p*
			GEA n = 20	GCE n = 20	
Estruturas					
Diâmetro da raiz da aorta, mm	22-36	33,1 ± 5,5	32,9 ± 6,2	33,4 ± 4,9	0,75
Diâmetro do AE, mm	F: 27-38 M: 30-40	36,6 ± 8,4	35,3 ± 7,0	37,9 ± 9,6	0,33
Diâmetro diastólico final do VE, mm	F: 37,8-52,2 M: 42,0-58,4	45,3 ± 6,3	44,8 ± 5,6	45,9 ± 7,0	0,56
Diâmetro sistólico final do VE, mm	F: 21,6-34,8 M: 25,0-39,8	29,0 ± 5,8	28,2 ± 6,8	29,8 ± 4,6	0,37
Espessura do SIV, mm	F: 6-9 mm M: 6-10 mm	10,3 ± 2,0	10,7 ± 2,3	11,9 ± 8,0	0,52
Índice de massa do VE, g/m ²	F: 44-88 M: 50-102	103,5 ± 41,7	104,1 ± 39,2	102,9 ± 45,3	0,92
Espessura da parede posterior do VE, mm	F: 6-9 mm M: 6-10 mm	11,3 ± 5,9	10,6 ± 2,2	10,1 ± 1,7	0,50
Diâmetro do VD, mm	25-41 mm	33,7 ± 7,2	35,6 ± 7,7	31,6 ± 6,2	0,09
Índice de volume do AE, mL/m ²	16-34	20,3 ± 7,7	21,2 ± 9,9	19,6 ± 5,3	0,56
Índice de volume do AD, mL/m ²	F: 21 ± 6 M: 25 ± 7	16,5 ± 5,3	18,2 ± 6,3	15,3 ± 4,1	0,11
Função do VE					
Fração de ejeção do VE, %	≥ 50	67,4 ± 8,2	67,9 ± 9,3	66,9 ± 6,8	0,74
Onda S mitral, cm/s	≥ 8,2 ± 1,3	9,0 ± 2,3	8,9 ± 2,3	9,2 ± 2,3	0,75
Razão E/A mitral	≥ 0,8 a ≤ 2,0	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,30
Razão E/E' mitral	< 14	7,5 ± 2,8	7,6 ± 2,6	7,4 ± 3,1	0,82
Função do VD					
Onda S tricúspide, cm/s	≥ 9,5	13,7 ± 4,6	14,0 ± 6,1	13,4 ± 2,9	0,70
Razão E/A tricúspide	≥ 0,8 a ≤ 2,0	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,43
Razão E/E' tricúspide	≤ 6	4,0 ± 1,9	4,3 ± 2,3	3,7 ± 1,5	0,41

GEA: grupo exacerbação aguda recente da COPD; GCE: grupo DPOC clinicamente estável; AE: átrio esquerdo; F: (sexo) feminino; M: (sexo) masculino; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; onda S: onda de relaxamento atrial; E/A: velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular precoce/velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular tardia; E/E': velocidade de enchimento diastólico mitral ou ventricular precoce/velocidade anular diastólica mitral ou tricúspide precoce. ^aValores expressos em média ± dp. *Teste t de Student não pareado.

fases clínicas da DPOC: pacientes em recuperação de EADPOC recente e pacientes clinicamente estáveis. Nossos achados demonstraram que a função e estrutura cardíaca eram semelhantes nos pacientes em recuperação de EADPOC (30 dias após a exacerbação) e nos pacientes clinicamente estáveis (há pelo menos três meses). Além disso, foi demonstrada uma associação positiva entre a razão E/A mitral e a DTC6, assim como associações negativas entre a espessura da parede posterior do VE e a DTC6, entre o índice de volume do AD e a DTC6 e entre o índice de volume do AD e o $\dot{V}_{O_2}$ estimado.

A utilização da ecocardiografia transtorácica, que é uma técnica de imagem não invasiva e relativamente barata, na avaliação de pacientes com DPOC pode ajudar a revelar informações mais específicas sobre o lado direito do coração, a presença de hipertensão arterial pulmonar,⁽²⁶⁾ alterações na geometria do VE⁽²⁷⁾ e, consequentemente, a função cardíaca. Esses achados contribuirão para o embasamento de futuras propostas de intervenção, como a reabilitação cardiopulmonar voltada para essas diferentes fases clínicas da DPOC.

Além disso, desconhecemos qualquer estudo que tenha avaliado a função e estrutura cardíaca e sua relação com a capacidade de exercício comparando pacientes em recuperação de EADPOC recente com pacientes com DPOC clinicamente estável, o que tornou nossos achados extremamente relevantes, pois esse é um assunto importante para a prática clínica a fim de aumentar os cuidados e atenção à saúde cardiovascular em pacientes com doença pulmonar. Embora as alterações cardíacas estejam frequentemente associadas à disfunção do VD causada pela hipertensão pulmonar subjacente em pacientes com DPOC,⁽²⁶⁾ o VE também pode estar comprometido.⁽²⁸⁾ De acordo com um estudo recente⁽²⁸⁾ que avaliou pacientes com DPOC clinicamente estável, aqueles com hipertrofia concêntrica do VE foram associados a aumento do índice de volume do AE, que representa um aumento da pressão de enchimento do VE em consequência da disfunção diastólica. No tocante ao dano cardíaco por EADPOC, um estudo⁽²⁹⁾ mostrou que isso leva à hipertensão arterial pulmonar, o que afeta negativamente o VD, embora os pacientes não

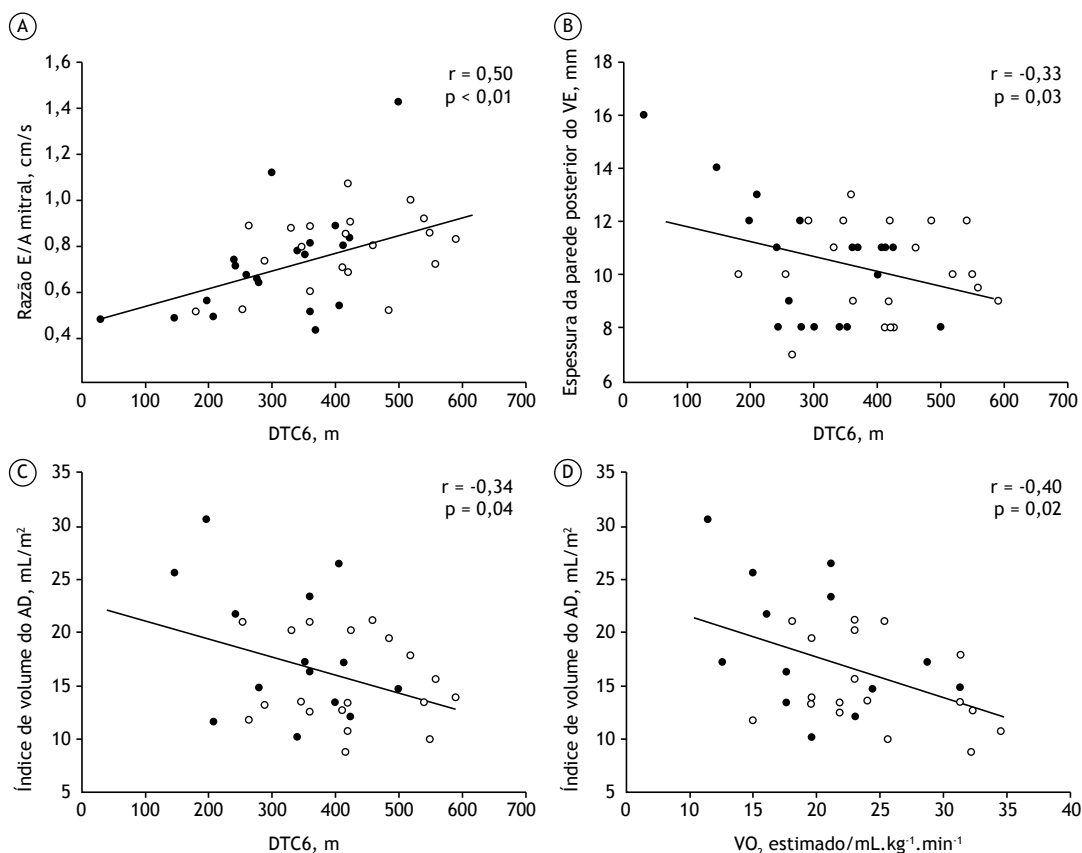


Figura 1. Correlações* entre o grupo de pacientes com exacerbação aguda recente da DPOC (●) e o grupo de pacientes com DPOC clinicamente estável (○). Em A, razão E/A mitral (velocidade de enchimento diastólico mitral precoce/velocidade de enchimento diastólico mitral tardia) vs. distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). Em B, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) vs. DTC6. Em C, índice de volume do átrio direito (AD), ou seja, volume do AD/área de superfície corporal, vs. DTC6. Em D, índice de volume do AD vs. VO_2 estimado a partir do Duke Activity Status Index. *Coeficiente de correlação de Pearson.

tenham apresentado insuficiência do VD clinicamente evidente. A hipertensão arterial pulmonar estimula a hipertrofia do VD na tentativa compensatória de manter o débito cardíaco; no entanto, pode haver um eventual remodelamento mal adaptativo causando dilatação do VD em alguns pacientes.⁽³⁰⁾ Embora não tenhamos encontrado diferença significativa entre os grupos em relação ao diâmetro basal do VD (GEA: 35,6 mm vs. GCE: 31,6 mm; $p = 0,09$), o GEA apresentou maior média mesmo após 30 dias da exacerbação. O diâmetro do VD é um parâmetro extremamente importante por ser capaz de identificar pacientes com doença pulmonar de alto risco e por fornecer informações prognósticas incrementais além daquelas fornecidas pelos dados clínicos.⁽³¹⁾

Nossa hipótese foi formulada porque a EADPOC impõe um aumento geral do estresse fisiológico marcado pelo aumento da resistência das vias aéreas (causado por broncoespasmo, edema de mucosa e hipersecreção), o que leva a um aumento do volume pulmonar expiratório final acima do normal e, consequentemente, à hiperinsuflação pulmonar dinâmica.⁽³²⁾ Como resultado, podem ser observados

efeitos cardiovasculares, como compressão cardíaca, hipovolemia intratorácica e redução do retorno venoso causada pelo recrutamento da musculatura expiratória abdominal, impedindo o aumento normal do débito cardíaco durante o exercício.⁽³³⁾ Um estudo anterior⁽³⁴⁾ mostrou que o desempenho do VE e do VD encontra-se comprometido em pacientes com DPOC muito grave por causa do pequeno diâmetro diastólico final do VE e, consequentemente, da diminuição da pré-carga biventricular, o que foi atribuído à hipovolemia intratorácica causada por pulmões hiperinsuflados. Esses achados nos levaram a aventar a hipótese de que pacientes em recuperação de EADPOC teriam pior função cardíaca quando comparados a pacientes em condição clínica estável. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na função e estrutura cardíaca entre os pacientes em recuperação de EADPOC recente e os pacientes clinicamente estáveis. Uma possível explicação para nossos achados pode ser o fato de que os pacientes hospitalizados não apresentaram insuficiência respiratória significativa o suficiente para necessitar de suporte ventilatório invasivo, causando pouca ou nenhuma alteração na função cardíaca. Portanto, o contraponto faz parte

de nossa hipótese — que pacientes em recuperação de EADPOC teriam pior função cardíaca quando comparados a pacientes estáveis. Além disso, as alterações cardíacas mencionadas em um estudo anterior⁽⁶⁾ com pacientes com DPOC durante a fase hospitalar possivelmente podem ter sido transitórias, e o período de 30 dias após a exacerbação em nosso estudo pode ter sido suficiente para que esses achados se normalizassem. Por outro lado, outro estudo⁽⁷⁾ que avaliou pacientes pelo menos três meses após a alta hospitalar da primeira internação por exacerbação da DPOC revelou uma alta prevalência de alterações ecocardiográficas tanto à esquerda quanto à direita, mesmo após a exclusão dos pacientes com fatores de risco cardiovascular, e essa prevalência não teve relação com a gravidade da DPOC.

Nossos resultados mostraram claramente que, independentemente da condição clínica, os pacientes com DPOC em geral apresentam comprometimento da estrutura do VE, conforme observado pelos valores elevados de espessura do SIV (GEA: 10,7 mm vs. GCE: 11,9 mm; $p = 0,52$), de índice de massa do VE (GEA: 104,1 g/m² vs. GCE: 102,9 g/m²; $p = 0,92$) e de espessura da parede posterior do VE (GEA: 10,6 mm vs. GCE: 10,1 mm; $p = 0,50$) em comparação com os valores previstos.⁽¹⁸⁾ Também observamos um valor reduzido da razão E/A mitral no GEA (ou seja, 0,7) em comparação com os valores de referência ($\geq 0,8$), indicando uma alteração incipiente/inicial da função diastólica.⁽²¹⁾

Um achado particularmente relevante de nosso estudo foi a associação da estrutura cardíaca e função ventricular com a capacidade de exercício, independentemente de os pacientes estarem em recuperação de exacerbação ou clinicamente estáveis; no tocante à estrutura cardíaca, foram encontradas associações negativas entre a espessura da parede posterior do VE e a DTC6, entre o índice de volume do AD e a DTC6 e entre o índice de volume do AD e o Vo_2 estimado. A espessura da parede posterior do VE é fator determinante da rigidez e da pressão diastólica do VE, influenciando diretamente o relaxamento ventricular⁽³⁵⁾; o índice de volume do AD é um preditor independente de morbidade e pode servir como marcador quantitativo de disfunção do VD.⁽³⁶⁾ Assim, nossos resultados sugerem que a rigidez ventricular e o aumento da pressão de enchimento de ambas as câmaras ventriculares podem influenciar negativamente a capacidade de exercício, que foi avaliada por meio da DTC6 e do Vo_2 (estimado a partir da pontuação no DASI).

Também observamos uma associação positiva entre a razão E/A mitral e a DTC6; esse resultado pode indicar a possível influência da disfunção diastólica do VE na capacidade de exercício, uma vez que uma razão E/A mitral baixa é indicativa de comprometimento do relaxamento do VE. A diminuição da capacidade de exercício na disfunção diastólica é resultado de uma série de alterações fisiopatológicas, como lentidão do relaxamento miocárdico, diminuição da distensibilidade miocárdica, elevação das pressões de enchimento e

diminuição das forças de sucção ventricular. Essas alterações limitam o aumento do enchimento diastólico ventricular e do débito cardíaco durante o exercício, levando à congestão pulmonar.⁽³⁷⁾

Nossos resultados quanto à percepção da dispneia (pontuação na escala modificada do *Medical Research Council*) mostraram que os dois grupos eram semelhantes. Por outro lado, o GEA apresentou pior estado de saúde (pontuação no CAT e pontuação total do SGRQ) e pior capacidade de exercício estimada (pontuação no DASI e Vo_2 estimado) quando comparado ao GCE, corroborando um estudo anterior.⁽⁸⁾ Com relação ao CAT, ambos os grupos foram classificados como moderados (pontuação de 10-20 pontos) de acordo com o impacto da DPOC na vida do paciente⁽¹²⁾; no entanto, o GEA apresentou uma diferença significativa na menor pontuação (5,85; $p = 0,03$) em comparação com o GCE. Nossos resultados mostraram que mesmo 30 dias após a EADPOC, o estado de saúde e a capacidade de exercício continuavam afetados.

Quanto à capacidade de exercício, também observamos que os pacientes que haviam se recuperado recentemente de uma EADPOC apresentaram pior DTC6 quando comparados aos pacientes clinicamente estáveis, mesmo 30 dias após a alta hospitalar. Um estudo recente⁽³⁸⁾ mostrou que o desempenho no TC6 é capaz de prever exacerbações em pacientes com DPOC ao longo de dois anos, e pacientes com $DTC6 \leq 80\%$ do valor previsto têm mais que o dobro de chance de ter exacerbação em dois anos quando comparados àqueles cuja capacidade de exercício estava preservada. Nossos resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram uma $DTC6 < 80\%$ do previsto, mas o GEA apresentou um valor de 18,6%, que foi significativamente menor em relação ao do GCE ($p < 0,01$), representando uma diferença absoluta de 103,5 m ($p < 0,01$). Assim, nossos resultados mostraram que a EADPOC recente afetou ainda mais a redução da capacidade de exercício, mostrando uma diferença mínima clinicamente importante entre os grupos (estimada em 26 ± 2 m para pacientes com DPOC).⁽³⁹⁾ Ao mesmo tempo, outro possível fator que influencia esses achados é a gravidade da DPOC, pois o GEA apresentou o menor VEF_1 (em valores absolutos e em % dos valores previstos) quando comparado ao GCE, condição já relatada em um estudo anterior⁽⁴⁰⁾ no qual uma associação positiva foi demonstrada entre a gravidade da DPOC e a DTC6.

No tocante às perspectivas, nossos achados contribuem para estudos futuros que abordem outros aspectos da comorbidade cardíaca e os efeitos da reabilitação nos resultados da função cardíaca. Mais estudos devem investigar pacientes com DPOC com exacerbação recente e mais grave (internação em UTI e uso de ventilação mecânica, por exemplo), nos quais um impacto ventilatório maior, como aumento do trabalho ventilatório e aprisionamento aéreo, pode ter um efeito mais deletério na função e estrutura cardíaca e na capacidade de exercício.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas. O estudo teve desenho transversal, impossibilitando conclusões firmes sobre causalidade. Além disso, os grupos foram inicialmente pareados por idade e sexo, mas não pela gravidade da doença. Outra limitação foi que não foi possível determinar a presença de aprisionamento aéreo ou hiperinsuflação pulmonar nos pacientes. Por fim, não foram realizadas avaliações ecocardiográficas antes do episódio de exacerbação, e, portanto, não tínhamos informações sobre a estrutura das câmaras cardíacas e as funções do VE e VD antes da EADPOC para entender o real impacto da piora dessas características na condição clínica dos pacientes.

Em suma, nossos resultados demonstraram que, independentemente da condição clínica, os pacientes com DPOC clinicamente estável e os pacientes com EADPOC recente tinham função e estrutura cardíaca semelhantes, e que as características cardíacas, ou seja, a razão E/A mitral, a espessura da parede posterior do VE e o índice de volume do AD, apresentaram associação com a capacidade de exercício (determinada pela DTC6

e pelo Vo_2 estimado). Embora o acompanhamento desses pacientes não tenha sido o foco do presente estudo, sugerimos que estudos futuros considerem utilizar um desenho longitudinal, pois isso também seria muito interessante.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MBCMP, VCS e RGM: desenho e planejamento do trabalho; interpretação das evidências; redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final. ADH: coleta e catalogação de dados; interpretação das evidências; redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final. EZK e NSS: coleta e catalogação de dados; interpretação das evidências; redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final. MGR e ABS: redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2021 Jun 21; cited 2022 Mar 11]. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); [about 8 screens]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2012 Mar 11]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Report. [Adobe Acrobat document, 164p.]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events: A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51-57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>
- Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India*. 2011;28(2):105-109. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.80321>
- Kaushal M, Shah PS, Shah AD, Francis SA, Patel NV, Kothari KK. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac comorbidities: A cross-sectional study. *Lung India*. 2016;33(4):404-409. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.184874>
- Hirachan A, Maskey A, Shah RK, KC B, Shareef M, Roka M, et al. Echocardiographic right heart study in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nepal Heart J*. 2017;14(2):9-12. <https://doi.org/10.3126/njh.v14i2.18496>
- Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1533]. *Eur Respir J*. 2013;41(4):784-791. <https://doi.org/10.1183/09031936.00222511>
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129(3):536-544. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.536>
- Tsai LL, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Physical activity levels improve following discharge in people admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(1):23-32. <https://doi.org/10.1177/1479972315603715>
- Hornikx M, Demeyer H, Camillo CA, Janssens W, Troosters T. The effects of a physical activity counseling program after an exacerbation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:136. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0126-8>
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400002>
- Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George's Questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *J Pneumol*. 2000;26(3):119-125. <https://doi.org/10.1590/S0102-3586200000300004>
- Carter R, Holiday DB, Grothues C, Nwasuruba C, Stocks J, Tiep B. Criterion validity of the Duke Activity Status Index for assessing functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22(4):298-308. <https://doi.org/10.1097/00008483-200207000-00014>
- Tavares Ldos A, Barreto Neto J, Jardim JR, Souza GM, Hlatky MA, Nascimento OA. Cross-cultural adaptation and assessment of reproducibility of the Duke Activity Status Index for COPD patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):684-691. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600002>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- 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>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717>

20. Devereux RB, Alonso SR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-458. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X)
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
22. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice [published correction appears in *Eur J Echocardiogr.* 2011 Aug;12(8):642]. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(8):645-658. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jeq056>
23. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
24. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign, IL: Human Kinetics; 1998.
25. 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/S0100-879X2009005000032>
26. Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. *Chest.* 1991;99(3):715-723. <https://doi.org/10.1378/chest.99.3.715>
27. Pelà G, Li Calzi M, Pinelli S, Andreoli R, Sverzellati N, Bertorelli G, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1015-1022. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102831>
28. Heubel AD, Roscani MG, Kabbach EZ, Agnoletto AG, Camargo PF, Dos Santos PB, et al. Left Ventricular Geometry in COPD Patients: ARE THERE ASSOCIATIONS WITH AIRFLOW LIMITATION, FUNCTIONAL CAPACITY, AND GRIP STRENGTH?. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):341-344. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000483>
29. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, Papila N, Ozyigit T, Celikel T, et al. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56(4):324-331.
30. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018;360:j5492. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>
31. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):633-639. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.118526>
32. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations . 3: Pathophysiology. *Thorax.* 2006;61(4):354-361. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041830>
33. Louvaris Z, Zakynthinos S, Aliverti A, Habazettl H, Vasilopoulou M, Andrianopoulos V, et al. Heliox increases quadriceps muscle oxygen delivery during exercise in COPD patients with and without dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(7):1012-1023. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00481.2012>
34. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houtz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest.* 2007;131(4):1050-1057. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2245>
35. Grossman W, McLaurin LP, Moos SP, Stefadourous M, Young DT. Wall thickness and diastolic properties of the left ventricle. *Circulation.* 1974;49(1):129-135. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.49.1.129>
36. Darahim K. Usefulness of right atrial volume index in predicting outcome in chronic systolic heart failure. *J Saudi Heart Assoc.* 2014;26(2):73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2013.09.002>
37. Barmeyer A, Müllerleile K, Mortensen K, Meinertz T. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. *Heart Fail Rev.* 2009;14(2):125-134. <https://doi.org/10.1007/s10741-008-9105-y>
38. Morakami FK, Morita AA, Bisca GW, Felcar JM, Ribeiro M, Furlanetto KC, et al. Can the six-minute walk distance predict the occurrence of acute exacerbations of COPD in patients in Brazil?. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):280-284. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000197>
39. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(4):784-790. <https://doi.org/10.1183/09031936.00063810>
40. Agrawal MB, Awad NT. Correlation between Six Minute Walk Test and Spirometry in Chronic Pulmonary Disease. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(8):OC01-OC4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13181.6311>



Mesotelioma em um país em desenvolvimento: análise retrospectiva do processo diagnóstico

Paulo Henrique Peitl Gregório¹, Ricardo Mingarini Terra²,
Leonardo Pontual Lima², Paulo Manuel Pêgo-Fernandes¹

1. Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 16 fevereiro 2022.

Aprovado: 12 junho 2022.

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar o processo de diagnóstico de pacientes com mesotelioma pleural maligno (MPM) em um hospital terciário. **Métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo pacientes encaminhados a um centro oncológico terciário no Brasil entre 2009 e 2020. O processo diagnóstico foi dividido em quatro etapas: início dos sintomas, encaminhamento para consulta especializada, diagnóstico histopatológico e início do tratamento. Foram avaliados os intervalos entre as etapas e os fatores de atraso. Os dados coletados incluíram estado clínico, exames radiológicos, estadiamento, modalidades de tratamento e resultados de sobrevida. **Resultados:** Durante o período do estudo, 66 pacientes (média de idade = 64 anos) foram diagnosticados com MPM e submetidos a tratamento. Apenas 27 (41%) dos pacientes tinham conhecimento de exposição prévia ao amianto. A mediana de meses (IIQ) entre o início dos sintomas e a primeira consulta especializada, entre a consulta especializada e a caracterização histopatológica e entre o diagnóstico definitivo e o início do tratamento foi, respectivamente, de 6,5 (2,0-11,4), 1,5 (0,6-2,1) e 1,7 (1,2-3,4). Conhecimento de exposição prévia ao amianto associou-se a menor tempo para encaminhamento a um especialista (mediana: 214 vs. 120 dias; $p = 0,04$). O número substancial de procedimentos não diagnósticos e as biópsias falso-negativas (a maioria envolvendo o uso de biópsia com agulha de Cope) foram considerados fatores decisivos para o tempo de espera. A sobrevida global média foi de 11,9 meses. **Conclusões:** A falta de familiaridade dos profissionais de saúde com o MPM e o desconhecimento dos pacientes em relação à exposição prévia ao amianto foram os principais fatores que ocasionaram um longo intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento. A sobrevida global inferior a 1 ano provavelmente se deve aos atrasos supracitados.

Descritores: Mesotelioma; Mesotelioma maligno; Derrame pleural maligno; Doenças pleurais.

INTRODUÇÃO

O mesotelioma pleural maligno (MPM) tem associação comprovada com a exposição prévia ao amianto. Apesar dessa correlação, a maioria dos países da América Latina (AL) ainda não adotou amplas restrições às indústrias de mineração e processamento de amianto.⁽¹⁾ Durante décadas, o Brasil foi o terceiro maior produtor de amianto do mundo, respondendo por 15,1% da produção global de amianto em 2015.⁽²⁾ No entanto, entre 1980 e 2010, apenas 3.718 óbitos decorrentes da exposição ao amianto foram notificados ao Sistema de Informações sobre Mortalidade, sendo que esses óbitos foram notificados como decorrentes de algum tipo de câncer de pleura, incluindo, não exclusivamente, o mesotelioma. Por outro lado, 2.497 óbitos decorrentes da exposição ao amianto foram notificados nos Estados Unidos somente em 2013, onde a mineração de amianto está proibida desde 2002.⁽³⁾

Estudos sobre o mesotelioma na AL são escassos e geralmente limitados a relatos de casos, séries de casos

ou estudos epidemiológicos breves.^(4,5) Além disso, apesar da posição historicamente crítica em relação à produção de amianto, o Brasil foi responsável apenas por 22 dos 6.907 artigos sobre amianto e mesotelioma publicados entre 1988 e 2011.⁽⁴⁾

A falta de dados dificulta uma intervenção mais efetiva e direcionada para a população geral e os profissionais de saúde que ainda têm dificuldades na identificação da doença, causando o subdiagnóstico e subnotificação atuais.⁽¹⁾ Como estudos descritivos são fundamentais para o desenvolvimento de melhores políticas de saúde e o progresso das pesquisas, o objetivo do presente estudo foi avaliar o processo de diagnóstico de pacientes encaminhados a um centro oncológico terciário público no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado em um centro oncológico em São Paulo (SP). Todos os pacientes

Endereço para correspondência:

Paulo Henrique Peitl Gregório, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco II, Sala 9, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5248 ou 55 11 2661-5000. E-mail: paulo.gregorio@hc.fm.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

diagnosticados com MPM e atendidos entre julho de 2009 e dezembro de 2020 tiveram seus prontuários revisados. Apenas os pacientes com diagnóstico histopatológico de MPM foram incluídos. Os dados coletados incluíram características demográficas, histórico médico pregresso, procedimentos diagnósticos, exames radiológicos (incluindo TC e PET/TC com 18F-FDG), laudos histopatológicos, estadiamento da doença, modalidades de tratamento e mortalidade.

Para avaliar o processo diagnóstico do MPM para cada paciente, os prontuários médicos foram especificamente revisados quanto aos quatro seguintes eventos: início dos sintomas; primeira consulta especializada (com pneumologista, cirurgião torácico ou oncologista); caracterização histopatológica adequada; e início do tratamento, incluindo quimioterapia, radioterapia ou cirurgia — pleurectomia/decorticação ou pleuropneumonectomia.

O *performance status* (estado de desempenho) foi classificado utilizando a escala de ECOG.⁽⁶⁾ Como este estudo envolve um intervalo de tempo em que duas diferentes edições da classificação TNM (7ª e 8ª) estavam em uso, cada prontuário médico baseado na 7ª edição foi revisado e reclassificado de acordo com a 8ª edição.

Os dados foram avaliados quanto à normalidade de distribuição por meio do teste de Shapiro-Wilk e descritos como médias e desvios-padrão ou como medianas e intervalos interquartis, respectivamente, quando a distribuição foi normal ou não normal. A associação entre variáveis categóricas e contínuas com distribuição não normal foi analisada por meio do teste U de Mann-Whitney. A correlação entre as variáveis contínuas não normais foi testada com o coeficiente de correlação de Spearman. O estimador de Kaplan-Meier e o teste de *log-rank* foram adotados para a análise da sobrevida.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa R, versão 4.1.1, e do programa R Studio, versão 3 (R Studio, Boston, MA, EUA). Adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$.

O comitê de ética em pesquisa aprovou este estudo (Protocolo n. 02213612.8.0000.0068). O consentimento individual do paciente foi dispensado em virtude da natureza retrospectiva da pesquisa e do fato de que todos os dados foram manejados de forma anônima.

RESULTADOS

Entre 2009 e 2020, foi atendido um total de 66 pacientes. Os prontuários de todos esses pacientes foram revisados, e algumas das características avaliadas estão resumidas na Tabela 1. A razão homem/mulher foi de 3,7:1,0, e os indivíduos tinham média de idade de $64,3 \pm 11,3$ anos no momento do diagnóstico. Vinte e seis pacientes tinham pontuação ECOG igual ou superior a 2. Vale notar que 30 (45%) e 11 (17%) dos indivíduos eram fumantes e ex-fumantes, respectivamente. Além disso, menos da metade dos

Tabela 1. Características dos pacientes (N = 66) e da doença no momento do diagnóstico.^a

Características	Resultados
Idade, anos	64,3 $\pm$ 11,3
Sexo	
Masculino	52 (78)
Feminino	14 (22)
IMC, kg/m ²	24,3 $\pm$ 4,8
ECOG na 1ª consulta especializada	
0	14 (21)
1	35 (53)
2	10 (15)
3	4 (6)
4	3 (5)
Tabagismo	
Fumante	30 (45)
Ex-fumante	11 (17)
Nunca fumou	25 (38)
Exposição ao amianto	
Sim	27 (41)
Não	39 (59)
Subtipo histológico	
Epitelioide	58 (88)
Sarcomatoide	4 (6)
Bifásico	4 (6)
Estadiamento TNM	
I	15 (22,7)
II	5 (7,6)
III	25 (37,9)
IV	21 (31,8)
PET-TC	33 (50)
PET-TC, SUV	8,60 $\pm$ 4,05
Lateralidade	
Direita	37 (56)
Esquerda	29 (44)

SUV: *standardized uptake value* (valor padronizado de captação). ^aValores expressos em n (%) ou média $\pm$ dp.

pacientes (41%) tinha conhecimento de exposição prévia ao amianto.

O mesotelioma epitelioide foi o principal subtipo histopatológico, respondendo por 88% dos casos, com predominância no lado direito (em 56%). O valor padronizado de captação (SUV, do inglês *standardized uptake value*) médio para metade dos pacientes submetidos à PET/TC com 18F-FDG foi de $8,60 \pm 4,05$.

O número de meses despendidos em cada etapa do processo diagnóstico está descrito na Figura 1. Após o início dos sintomas, uma mediana de 6,5 meses (2,0-11,4 meses) se passou antes que o paciente tivesse uma consulta especializada. Antes da realização da biópsia pleural ou do encaminhamento ao nosso centro oncológico, os pacientes haviam sido submetidos a uma mediana de 2 procedimentos (variação: 0-5), principalmente toracocentese, com o único objetivo de aliviar os sintomas, já que raramente fora solicitada citologia oncológica. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para testar a hipótese de que havia

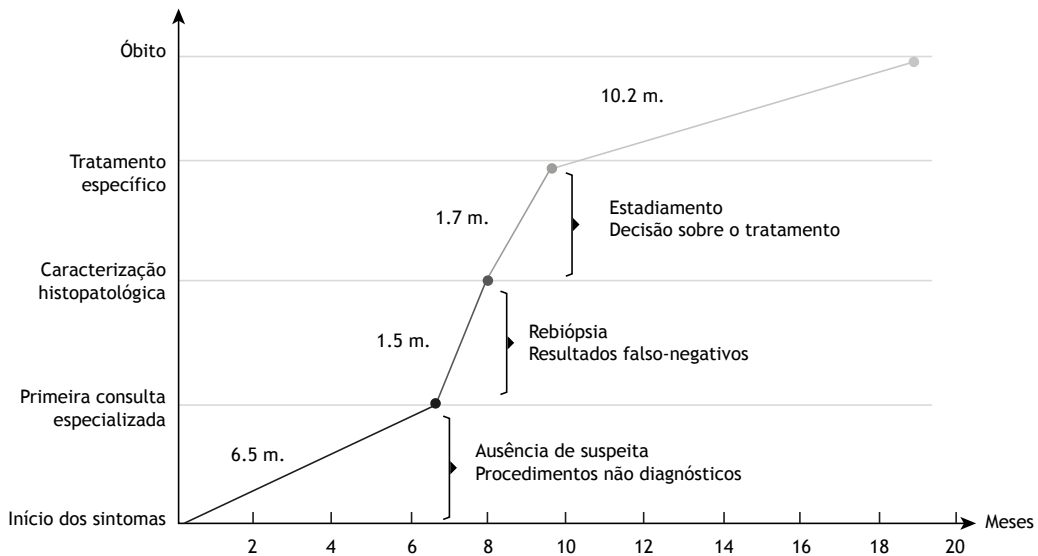


Figura 1. Linha do tempo do processo de diagnóstico de pacientes com mesotelioma pleural maligno. m.: meses.

correlação entre conhecimento de exposição prévia ao amianto e menor tempo para o encaminhamento. A mediana de dias para o encaminhamento foi de 214 vs. 120 dias (teste U de Mann-Whitney: 231,5 vs. 419,5 dias; $p = 0,04$) para o grupo que não tinha conhecimento de exposição prévia ao amianto e o grupo que tinha conhecimento dessa exposição. A correlação entre o número de procedimentos prévios à consulta especializada e o número de dias para o encaminhamento foi analisada por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Foi encontrada uma pequena relação negativa e não significativa ($\rho = -0,07$; IC95%: $-0,39$ a $0,26$; $p = 0,68$).

A mediana de tempo para a caracterização histopatológica adequada da neoplasia foi de 1,5 mês (0,6-2,1). Apenas 27 (40,9%) dos pacientes haviam sido submetidos à biópsia pleural antes do encaminhamento, sendo 7 (25,9%) relatados como negativos para qualquer tipo de processo neoplásico. Em virtude de exame histopatológico inadequado ou ausência de diagnóstico histopatológico, 40 pacientes foram submetidos à biópsia pleural (biópsia cirúrgica, em 23; biópsia com agulha de Cope, em 14; e biópsia guiada radiologicamente, em 3) após serem encaminhados ao nosso centro oncológico. Desses, 9 apresentaram biópsia negativa que foi posteriormente diagnosticada como MPM — 8 submetidos à biópsia com agulha de Cope (taxa de falso-negativos de 57,1%) e 1 dos submetidos à biópsia cirúrgica (taxa de falso-negativos = 4,3%). Análise citológica do derrame pleural antes da biópsia pleural foi realizada em 26 pacientes, dos quais 15 (57,7%) apresentaram resultado negativo.

O estadiamento da doença e a decisão sobre o tratamento exigiram uma mediana de 1,7 mês (1,2-3,4) antes do início do tratamento. Apenas 15 pacientes eram oncológicamente e/ou clinicamente adequados para qualquer tratamento cirúrgico de grande porte; portanto, pleuropneumonectomia e pleurectomia/

decorticação puderam ser realizadas em 11 e 4 pacientes, respectivamente. Em nossa amostra, 44 pacientes receberam quimioterapia, 15 receberam quimioterapia e radioterapia, e 1 foi tratado com imunoterapia. No entanto, 6 pacientes não puderam se submeter a nenhum tipo de tratamento e receberam apenas cuidados de suporte.

O tempo de sobrevida global após o diagnóstico foi de 11,9 meses (IC95%: 8,4-15,3). As análises de sobrevida considerando todos os indivíduos e segundo o estadiamento da doença são apresentadas nas Figuras 2 e 3, respectivamente. Não foi realizada análise de sobrevida baseada nos subtipos histológicos em virtude do pequeno número de pacientes com os subtipos sarcomatoide e bifásico e, portanto, não foi feita nenhuma tentativa de comparar estatisticamente esses grupos.

DISCUSSÃO

Infelizmente, poucos centros oncológicos da AL têm um número razoável de casos de MPM para permitir uma experiência ideal com a doença. Em 2019, foi publicado o maior estudo observacional sobre o mesotelioma na AL, incluindo 302 pacientes de nove países/centros diferentes.⁽⁷⁾ A análise concentrou-se na taxa global de resposta à quimioterapia de primeira linha e em fatores relacionados à sobrevida livre de progressão. Embora o estudo⁽⁷⁾ tenha fornecido informações fundamentais sobre características clínicas e patológicas, ele compilou dados de países com características distintas, como sistemas de saúde diversos e diferentes tipos de fibras de amianto a que as populações foram expostas.⁽⁵⁾

Até o momento, o presente estudo é o maior estudo observacional no Brasil avaliando características clínicas e patológicas do MPM. As características demográficas, como razão homem/mulher e idade, são semelhantes às de um relato baseado no banco de dados da OMS

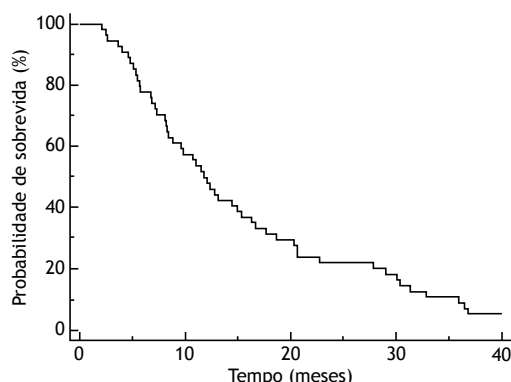


Figura 2. Análise de sobrevida dos pacientes incluídos no estudo (N = 66).

sobre pacientes com MPM.⁽⁸⁾ Por outro lado, 45% dos pacientes do nosso estudo eram fumantes, o que é consideravelmente superior à taxa de fumantes no Brasil entre 2008 e 2019, que diminuiu de 18,5% para 12,6% nesse período.⁽⁹⁾ A tendência de hábito mais intenso de fumar entre pacientes com MPM foi observada em vários estudos, o que pode ser explicado por uma maior prevalência de tabagismo entre trabalhadores do amianto.^(10,11) Além disso, em virtude da alta latência entre a exposição ao amianto e o desenvolvimento de mesotelioma, os pacientes atendidos tendem a ser mais velhos, e essa parcela da população geralmente é mais propensa ao tabagismo.⁽¹²⁾

A correlação entre exposição ambiental prévia e condição patológica é um marco na melhora do processo diagnóstico de doenças ocupacionais.⁽¹³⁾ Surpreendentemente, menos da metade dos pacientes do presente estudo tinha conhecimento de exposição prévia ao amianto, segundo seus prontuários, o que contraria as estatísticas mundiais atuais que associam 80% dos casos de MPM à exposição ao amianto.⁽¹⁴⁾ A disparidade certamente pode ser explicada pelo desconhecimento dos pacientes em relação à exposição ambiental ocorrida ao longo de suas vidas. Infelizmente, essa disparidade pode ter consequências para o diagnóstico desses pacientes, já que foi observado um tempo significativamente menor para encaminhamento a um especialista entre os pacientes que estavam cientes de sua exposição prévia do que entre aqueles que não estavam cientes dessa exposição.

Em média, os pacientes esperaram mais de 6 meses após o início dos sintomas para procurar assistência médica. Nesse período, foram submetidos a uma mediana de dois procedimentos antes de serem encaminhados a uma consulta especializada. Uma possível razão para esse atraso foi a utilização de procedimentos sem intenção diagnóstica clara, principalmente a toracocentese, realizados na atenção primária e secundária antes do encaminhamento. Além disso, apesar do atraso já mencionado, mais de 60% dos pacientes foram encaminhados sem resultado/diagnóstico definitivo de biópsia. Embora esse achado possa conter imprecisões relacionadas à inexistência dos relatos dos pacientes sobre seu histórico médico

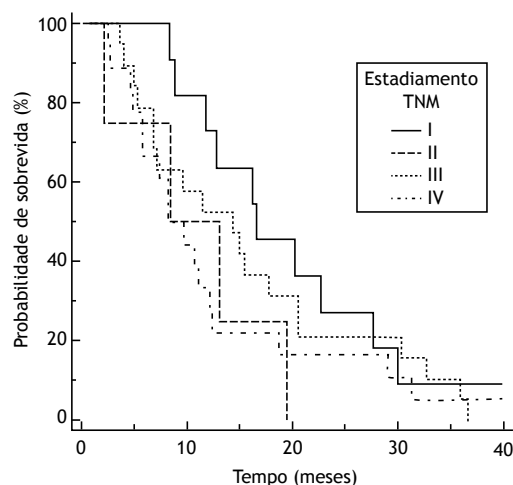


Figura 3. Análise de sobrevida dos pacientes (N = 66) segundo o estadiamento TNM.

progresso, ele pode fornecer informações valiosas para que os formuladores de políticas desenvolvam metas para melhorar o reconhecimento da doença.

Após a primeira consulta especializada (com cirurgião torácico, oncologista ou pneumologista), foi necessário um tempo adicional de espera de quase 2 meses para se chegar ao diagnóstico de MPM. Como dito acima, mais da metade dos indivíduos foi encaminhada sem diagnóstico estabelecido e, portanto, teve-se que realizar biópsia pleural. No entanto, houve um número inesperado de rebiópsias em virtude dos resultados falso-negativos. O MPM tem sido um desafio diagnóstico para os patologistas mesmo com os avanços na imunohistoquímica ao longo das últimas décadas.⁽¹⁵⁾ Dois estudos críticos prospectivos avaliaram o rendimento diagnóstico de diferentes métodos de biópsia.^(16,17) Um estudo prospectivo analisou 188 pacientes com MPM entre 1973 e 1990 e mostrou que o diagnóstico foi confirmado por toracoscopia, citologia de líquido pleural e biópsia com agulha em 98%, 26% e 21% dos indivíduos, respectivamente,⁽¹⁶⁾ e um ensaio clínico randomizado comparou biópsia com agulha de Abram com biópsia guiada por TC e mostrou uma superioridade significativa deste último método em termos de sensibilidade (47% vs. 87%) e valor preditivo negativo (40% vs. 80%).⁽¹⁷⁾ Esses achados corroboram o fato de que a biópsia com agulha de Cope teve a maior taxa de falso-negativos entre os métodos de biópsia pleural utilizados no presente estudo.

A videotoracoscopia é o procedimento com maior sensibilidade para o diagnóstico do MPM em comparação com a biópsia guiada por imagem ou a biópsia com agulha de Cope. Além disso, permite a remoção de uma quantidade suficiente de tecido para a realização de todos os tipos de análises moleculares que são cruciais para a oncologia hoje.^(16,17) No presente estudo, embora tenham sido analisados apenas alguns casos de biópsia guiada por imagem, observou-se a mesma superioridade da toracoscopia em termos de resultados falso-negativos quando ela foi comparada à biópsia com agulha de Cope. As diretrizes brasileiras

para diagnóstico do MPM recentemente divulgadas afirmam que há vantagens da toracoscopia em relação a outras modalidades. Portanto, a toracoscopia deve ser considerada o principal método para diagnóstico do MPM, pois pode reduzir eventuais atrasos na caracterização histopatológica adequada.⁽¹⁸⁾ Embora o mesotelioma epitelióide tenha sido o subtipo mais frequente em nossa amostra, sua proporção (88%) foi maior do que a relatada em pesquisas anteriores, em que a presença desse subtipo variou de 60-75%.⁽¹⁹⁾ A alta frequência de mesotelioma epitelióide pode ter melhorado a sobrevida global, apesar das adversidades mencionadas acima a respeito do processo diagnóstico, já que a morfologia epitelióide continua sendo um dos fatores prognósticos dominantes, juntamente com o estadiamento TNM.^(20,21)

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever o SUV médio (8,6) da PET/TC com 18F-FDG em pacientes com MPM de um país latino-americano. O uso desse parâmetro radiológico como ferramenta para prever vários desfechos e auxiliar na diferenciação entre o MPM e doenças pleurais benignas está atualmente em desenvolvimento.⁽²²⁾ No entanto, em países onde as doenças infecciosas são, na maioria das vezes, os principais diagnósticos diferenciais das doenças pleuropulmonares, o SUV pode ter uma implicação clínica diferente. Assim, os dados de SUV reunidos no presente estudo podem orientar novas pesquisas nessas localidades.

Um conhecido estudo de viabilidade randomizado⁽²³⁾ que comparou tratamento cirúrgico com terapia sistêmica isolada observou uma menor taxa de sobrevida (razão de risco ajustada = 2,75) em pacientes submetidos à terapia trimodal (incluindo EPP) do que em pacientes que receberam apenas terapia sistêmica. Houve muitas críticas a esse estudo, incluindo o uso de um tamanho amostral com baixo poder e baixo grau de cumprimento dos critérios de indicação para cirurgia.⁽²³⁾ Por outro lado, um estudo⁽²⁴⁾ que incluiu 14.228 pacientes com MPM observou uma melhor taxa de sobrevida (razão de risco ajustada = 0,64) para os pacientes que receberam cirurgia direcionada ao câncer.

Mesmo se considerarmos a incerteza dos benefícios da cirurgia no MPM, as diretrizes atuais recomendam a terapia cirúrgica para aqueles que apresentam doença ressecável e estão aptos à cirurgia.⁽²⁵⁾ Na amostra

do presente estudo, em virtude do estadiamento avançado e do baixo *performance status* (estado de desempenho), menos de 20% dos pacientes puderam ser submetidos à pleurectomia/decorticação ou pleuropneumonectomia. Consequentemente, além de uma menor sobrevida global em comparação com outros estudos, condições basais ruins também impediram que esses pacientes recebessem as modalidades de tratamento recomendadas, como a cirurgia, que poderiam ser potencialmente benéficas.⁽²⁶⁾

A atual estagnação das opções de tratamento oferecidas aos pacientes com MPM pode ser identificada comparando os resultados do presente estudo com os de um estudo realizado no Brasil há 14 anos.⁽²⁷⁾ Tal estudo retrospectivo, que revisou os prontuários de 17 pacientes tratados para MPM entre 2000 e 2005, encontrou um baixo percentual de pacientes com MPM que puderam ser submetidos a tratamento cirúrgico, e a sobrevida global média foi de 11 meses. O presente estudo, realizado mais de 10 anos depois, encontrou resultados muito semelhantes, corroborando a falta de melhora no manejo da doença.

Espera-se que o mesotelioma no Brasil atinja seu pico de incidência até 2026, mas os sistemas de saúde ainda não estão adequadamente preparados para o manejo do MPM.⁽²⁸⁾ Vários fatores, incluindo o desconhecimento dos pacientes em relação à exposição prévia ao amianto e a falta de familiaridade dos profissionais de saúde com essa doença, ameaçam a capacidade de oferecer o melhor tratamento disponível para esse tipo de câncer no Brasil.⁽¹⁸⁾ Portanto, é fundamental que sejam feitas melhoras progressivas nas habilidades de reconhecimento do MPM a fim de aumentar a sobrevida desses pacientes, que hoje é muito baixa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PHPG: desenho do estudo; análise dos dados; revisão do manuscrito. RMT: desenho do estudo; revisão do manuscrito. LPL: coleta dos dados; redação do manuscrito. PMPF: concepção e desenho do estudo; revisão do manuscrito final. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, Cheng TJ, Delgermaa V, Le GV, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect.* 2011;119(4):514-518. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002845>
2. The United States Geological Survey (USGS). National Minerals Information Center [homepage on the Internet]. USGS: Reston, VA, USA; [cited 2022 Jan 2]. Minerals Yearbook - 2015 [Adobe Acrobat document, 9 p.]. Available from: <https://d9-wret.s3-us-west-2.amazonaws.com/assets/palladium/production/mineral-pubs/asbestos/myb1-2015-asbes.pdf>
3. Pedra F. Mortalidade por mesotelioma no Brasil de 1980 a 2010. [thesis] Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2015. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34320>
4. Ugolini D, Bonassi S, Cristaudo A, Leoncini G, Ratto GB, Neri M. Temporal trend, geographic distribution, and publication quality in asbestos research. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;22(9):6957-6967. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3925-1>
5. Algranti E, Ramos-Bonilla JP, Terracini B, Santana VS, Comba P, Pasetto R, et al. Prevention of Asbestos Exposure in Latin America within a Global Public Health Perspective. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):49. <https://doi.org/10.5334/aogh.2341>
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-655. <https://doi.org/10.1097/0000421-198212000-00014>

7. Rojas L, Cardona AF, Trejo-Rosales R, Zatarain-Barrón ZL, Ramírez-Tirado LA, Ruiz-Patiño A, et al. Characteristics and long-term outcomes of advanced pleural mesothelioma in Latin America (MeSO-CLICaP). *Thorac Cancer*. 2019;10(3):508-518. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12967>
8. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ*. 2011;89(10):716-724C. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.086678>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco; c2021 [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [updated 2022 May 13; cited 2021 Oct 2]. Dados e números da prevalência do tabagismo; [about 32 screens]. Available from: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>
10. Algranti E. Tabagismo e ocupação: elo de exposições pouco explorado como estratégia de combate ao tabagismo. *J Pneumologia*. 2001;27(4):07. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000400001>
11. Osinubi OY, Afilaka AA, Doucette J, Golden A, Soriano T, Rovner E, et al. Study of smoking behavior in asbestos workers. *Am J Ind Med*. 2002;41(1):62-69. <https://doi.org/10.1002/ajim.10031>
12. Malta DC, Flor LS, Machado IE, Felisbino-Mendes MS, Brant LCC, Ribeiro ALP, et al. Trends in prevalence and mortality burden attributable to smoking, Brazil and federated units, 1990 and 2017. *Popul Health Metr*. 2020;18(Suppl 1):24. <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00215-2>
13. Landrigan PJ, Baker DB. The recognition and control of occupational disease. *JAMA*. 1991;266(5):676-680. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03470050076026>
14. McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1932-1942. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09091932>
15. Fels Elliott DR, Jones KD. Diagnosis of Mesothelioma. *Surg Pathol Clin*. 2020;13(1):73-89. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.10.001>
16. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer*. 1993;72(2):389-393. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930715\)72:2<389::AID-CNCR2820720213>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930715)72:2<389::AID-CNCR2820720213>3.0.CO;2-V)
17. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9366):1326-1330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13079-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13079-6)
18. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico do Mesotelioma Maligno de Pleura; Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
19. Antman K, Hassan R, Eisner M, Ries LA, Edwards BK. Update on malignant mesothelioma. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19(10):1301-1316.
20. Rusch WW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1631-1639. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826915f1>
21. Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res*. 2015;196(1):23-32. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.01.043>
22. Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Current evidence base of FDG-PET/CT imaging in the clinical management of malignant pleural mesothelioma: emerging significance of image segmentation and global disease assessment. *Mol Imaging Biol*. 2011;13(5):801-811. <https://doi.org/10.1007/s11307-010-0426-6>
23. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwistle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):763-772. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70149-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70149-8)
24. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Kaufman A, Lee DS, Nicastrì D, et al. Determinants of Survival in Malignant Pleural Mesothelioma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Study of 14,228 Patients. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145039>
25. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(2):129-142. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.005>
26. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet*. 2021;397(10272):375-386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)
27. Terra RM, Teixeira LR, Beyruti R, Takagaki TY, Vargas FS, Jatene FB. Malignant pleural mesothelioma: multidisciplinary experience in a public tertiary hospital [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):13-20. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000100004>
28. Algranti E, Saito CA, Carneiro AP, Moreira B, Mendonça EM, Bussacos MA. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):687-692. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.007>



Polimorfismos genéticos e seus efeitos na gravidade da silicose em trabalhadores expostos à sílica no Brasil

Marcos César Santos de Castro^{1,2,3}, Angela Santos Ferreira Nani²,
Kaio Cezar Rodrigues Salum¹, Jônatas de Mendonça Rolando¹,
Júlia Fernandes Barbosa dos Santos¹, Hermano Albuquerque de Castro⁴,
Patrícia Canto Ribeiro⁴, Walter Costa³, Cícero Brasileiro de Mello^{1,5},
Fabiana Barzotto Kohlrausch⁵

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
2. Departamento de Medicina Clínica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
3. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Recebido: 13 maio 2022.

Aprovado: 6 julho 2022.

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense, Niterói, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, e na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A silicose é uma pneumoconiose caracterizada por fibrose do parênquima pulmonar causada por inalação de partículas de sílica. Fatores genéticos podem desempenhar um papel na gravidade da silicose. Nosso objetivo foi avaliar a influência de polimorfismos dos genes *ACE*, *FAS*, *FASLG*, *NOS2*, *IL1RN*, *FAM13A*, *TGFB1* e *TNF* na gravidade da silicose. **Métodos:** Nove polimorfismos foram genotipados por meio de PCR em uma amostra composta por 143 pacientes com silicose no estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Resultados:** A silicose foi classificada em simples em 57 (40%) dos pacientes e em complicada, em 86 (60%). O genótipo TT do polimorfismo rs1800469 do gene *TGFB1* teve efeito protetor contra a silicose complicada (OR = 0,35; IC95%: 0,14-0,92; p = 0,028) em comparação com os outros dois genótipos (CC+CT). O alelo T do polimorfismo rs763110 do gene *FASLG* (OR = 0,56; IC95%: 0,31-0,99; p = 0,047) e um modelo dominante do alelo T (TT+CT: OR = 0,37; IC95%: 0,15-0,96; p = 0,037) também tiveram efeito protetor. Quando se compararam os pacientes que tinham silicose simples com um tempo maior de exposição à sílica (> 44.229 horas) àqueles que tinham silicose complicada com um tempo menor de exposição à sílica, o alelo T do polimorfismo rs763110 do gene *FASLG* (OR = 0,20; IC95%: 0,08-0,48; p < 0,0001) e modelos dominantes e recessivos (OR = 0,06; IC95%: 0,00-0,49; p = 0,01 e OR = 0,22; IC95%: 0,06-0,77; p = 0,014, respectivamente) tiveram efeito protetor contra a gravidade da silicose. **Conclusões:** Polimorfismos rs1800469 do gene *TGFB1* e polimorfismos rs763110 do gene *FASLG* parecem estar envolvidos na gravidade da silicose. Como há poucos estudos que tenham estabelecido relações entre polimorfismos genéticos e a gravidade da silicose, esses resultados devem ser replicados em outras populações.

Descritores: Silicose; Polimorfismo genético; Estudos de associação genética; Citocinas.

INTRODUÇÃO

A silicose é a pneumoconiose mais prevalente no mundo e é caracterizada por fibrose do parênquima pulmonar causada por inalação de partículas de sílica.⁽¹⁾ A silicose é uma doença ocupacional que pode acometer trabalhadores da indústria extrativa mineral, de processamento de minérios, de transformação, de cosméticos e de jateamento de areia, entre outras.^(2,3) O desenvolvimento da silicose está relacionado com o tempo e grau de exposição a partículas de sílica; deficiências nos sistemas imunes; depuração pulmonar prejudicada; tabagismo; a concentração de partículas de sílica; o uso (ou a falta de uso) de equipamento de proteção individual (EPI); fatores genéticos.^(4,5) Fatores genéticos poderiam explicar distintas expressões fenotípicas da doença em pacientes com história semelhante de exposição.^(4,5)

No espaço alveolar, as partículas de sílica desencadeiam diversos mecanismos inflamatórios e vias inflamatórias responsáveis pela patogênese da silicose, representados por ciclos de lesão e cicatrização. Esses ciclos geram intenso dano epitelial que causa grave comprometimento das trocas gasosas por meio da deposição de fibras colágenas no espaço alveolar e são divididos nas seguintes etapas: citotoxicidade direta; geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio; intensa produção de citocinas; deposição de fibras colágenas; fibrose; apoptose de células alveolares; liberação de cristais no espaço alveolar, reiniciando o ciclo.⁽¹⁾

As partículas de sílica levam à produção intensiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, principalmente por células epiteliais alveolares e macrófagos. A atividade da enzima óxido nítrico sintase induzível é fundamental para esse ambiente oxidativo, pois atua na produção

Endereço para correspondência:

Marcos Cesar Santos de Castro, Rua Ministro Otávio Kelly, 304/404, 24220-301, Niterói, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 2629-9167. E-mail: marcos_cesar@id.uff.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 402244/2016-8) e da Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação da Universidade Federal Fluminense (Propi/PDI/UFF).

de óxido nítrico.⁽⁶⁾ Esse ambiente oxidativo intenso promove a liberação de diversas interleucinas. A IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) atua na ativação de fibroblastos e na deposição de fibras colágenas no espaço alveolar. No entanto, o antagonista do receptor de IL-1 (IL1RA) atua bloqueando a ação da IL-1.⁽⁷⁾ O TNF- α atua no recrutamento e proliferação de fibroblastos e como ligante para receptores de apoptose.⁽⁴⁾ O TGFB1 atua na proliferação, diferenciação, migração, inflamação e apoptose celular, bem como no reparo tecidual.⁽⁸⁾ A *angiotensin-converting enzyme* (ACE, enzima conversora de angiotensina), liberada por diversas células epiteliais e por macrófagos, é um importante biomarcador de lesão pulmonar.⁽⁹⁾ A proteína *family with sequence similarity 13 member A* (FAM13A) se expressa nas vias aéreas em células epiteliais do tipo II e em macrófagos alveolares, e parece desempenhar um papel na patogênese da fibrose pulmonar idiopática.⁽¹⁰⁾

A apoptose de macrófagos alveolares também contribui para a patogênese da silicose, por meio do aumento da expressão de *Fas cell surface death receptor* (FAS) e seus ligantes [ligante Fas (FASLG) e TNF- α]. A apoptose de macrófagos alveolares libera mediadores inflamatórios, promovendo novo recrutamento de células inflamatórias e ativação repetida de vias inflamatórias.⁽⁴⁾

A silicose é uma doença irreversível e incurável. A identificação de polimorfismos genéticos é essencial para a identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de apresentar maior gravidade da doença, possibilitando o estabelecimento de estratégias adequadas de seguimento e a decisão a respeito do uso de antifibróticos.⁽¹¹⁾ O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência de polimorfismos dos genes *ACE* (rs4646994), *FAS* (rs2234767), *FASLG* (rs763110), *nitric oxide synthase 2 — NOS2, óxido nítrico sintase 2 —* (rs2297518), *IL1RN* (rs419598 e rs2234663), *FAM13A* (rs2609255), *TGFB1* (rs1800469) e *TNF* (rs1800629) na gravidade da silicose em pacientes no Brasil.

MÉTODOS

Pacientes

A amostra do estudo foi composta por 143 pacientes com diagnóstico de silicose baseado em história ocupacional de exposição a partículas de sílica e achados radiológicos compatíveis com silicose, em conformidade com a *International Classification of Radiographs of Pneumoconioses* (Classificação Internacional de Radiografias de Pneumoconioses) da *International Labour Organization* (ILO, Organização Internacional do Trabalho).⁽¹²⁾ Pacientes com doenças pulmonares ocupacionais que não a silicose foram excluídos.

Os pacientes incluídos no estudo foram atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro ou na Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação

Oswaldo Cruz, no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Todos os pacientes foram afastados do trabalho em virtude do diagnóstico confirmado de silicose.

Com base nos achados da radiografia de tórax, os pacientes foram classificados em pacientes com silicose simples (ou opacidades pequenas, isto é, menores que 1,0 cm) e pacientes com silicose complicada (ou opacidades grandes, isto é, pelo menos uma opacidade maior que 1,0 cm), em conformidade com a Classificação Internacional de Radiografias de Pneumoconioses da ILO.⁽¹²⁾ As radiografias foram obtidas por meio do aparelho LX30 (Siemens AG, Erlangen, Alemanha) e foram analisadas separadamente por três avaliadores habilitados pela ILO. Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições envolvidas.

Características sociodemográficas e clínicas, e parâmetros de função pulmonar

Características sociodemográficas e clínicas como idade (em anos), profissão, peso (em kg), estatura (em m), IMC (em kg/m²), tempo de exposição à sílica (em anos), total de horas trabalhadas por semana, tempo de exposição à sílica (em horas), tempo decorrido desde o afastamento da exposição (em anos), carga tabágica (em anos-maço), uso de EPI e tuberculose foram avaliadas por meio de um questionário.

Os parâmetros de função pulmonar foram obtidos por meio de espirometria, que foi realizada com um espirômetro MS-PFT (Jaeger, Würzburg, Alemanha) e em conformidade com os padrões da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*⁽¹³⁾ e os métodos padronizados da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.^(14,15) O VEF₁, a CVF e a relação VEF₁/CVF foram avaliados em todos os pacientes.

Genotipagem

Para a coleta do material genético, foram obtidas amostras de células da cavidade oral por meio de lavagem com 5 mL de solução salina (NaCl a 0,5%) durante 60 s. As amostras foram então identificadas e imediatamente armazenadas em freezer a -4°C. A extração do DNA genômico foi realizada em conformidade com Aidar & Line.⁽¹⁶⁾

A genotipagem foi realizada por meio de PCR. A PCR padrão foi usada para analisar o número variável de repetições em tandem de 2018T/C (rs419598) e 86 pb (rs2234663) no gene *IL1RN*, bem como Ins/Del (rs4646994) no gene *ACE*. A PCR e os *primers* (iniciadores) usados foram conforme descrito anteriormente.^(9,17,18) Para o polimorfismo rs4646994 do gene *ACE*, os alelos consistiram em um fragmento de 190 pb (alelo D) e um fragmento de 490 pb (alelo I), detectados por eletroforese dos produtos da PCR em gel de agarose a 2%. Para o polimorfismo rs2234663 do gene *IL1RN*, os genótipos foram estabelecidos de acordo com o tamanho dos produtos da PCR em gel de agarose a 2,5%: IL1RN*1 410 pb (quatro repetições); IL1RN*2 240 pb (duas repetições); IL1RN*3 500 pb

(cinco repetições); IL1RN*4 325 pb (três repetições) e IL1RN*5 595 pb (seis repetições).

A genotipagem do polimorfismo rs419598 foi realizada por meio de PCR e, em seguida, RFLP com 1 U de MspI, em conformidade com as instruções do fabricante (*New England Biolabs*, Ipswich, MA, EUA). A eletroforese em gel de agarose a 3% revelou três tamanhos de fragmentos de PCR: 123 pb e 233 pb (alelo C), e 356 pb (alelo T).

A genotipagem do polimorfismo rs2609255 do gene *FAM13A*, do polimorfismo rs2234767 (–1377G/A) do gene *FAS*, do polimorfismo rs763110 (–844C/T) do gene *FASLG*, do polimorfismo rs2297518 (Ser608Leu) do gene *NOS2*, do polimorfismo rs1800469 (–509C/T) do gene *TGFB1* e do polimorfismo rs1800629 (–308G/A) do gene *TNF* foi realizada por meio de PCR em tempo real com ensaios TaqMan® pré-projetados e validados (C_15906608_10, C_12123966_10, C_3175437_10, C_11889257_10, C_8708473_10 e C_7514879_10, respectivamente; *Thermo Fisher Scientific*, Waltham, MA, EUA). O protocolo de genotipagem seguiu as instruções do fabricante (*Thermo Fisher Scientific*), e as amostras foram processadas em um sistema de PCR em tempo real (CFX96; *Bio-Rad Laboratories, Inc.*, Hercules, CA, EUA).

Análise estatística

As frequências alélicas foram obtidas por contagem de genes. Desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg foram avaliados por meio do teste do qui-quadrado. As análises de associação entre polimorfismos genéticos e a gravidade da silicose (simples vs. complicada) foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. Os dados quantitativos com distribuição normal (determinada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov) foram avaliados por meio de um teste t, ao passo que os dados quantitativos com distribuição não normal foram avaliados por meio do teste de Mann-Whitney. Os valores foram apresentados em forma de média ± desvio padrão. O total de horas de exposição à sílica foi obtido por meio do ajuste do total de horas trabalhadas por semana em cada mês (11 meses de trabalho), multiplicado pelo total de anos trabalhados. O tempo decorrido desde o afastamento da exposição (em anos) foi calculado pela diferença entre o ano do diagnóstico de silicose (e afastamento do trabalho) e o ano da coleta das amostras e classificação em silicose simples e complicada.

A análise de regressão logística multivariada foi usada para avaliar as OR e IC95% para preditores independentes de silicose complicada. O modelo de regressão logística incluiu as seguintes variáveis independentes: polimorfismos significativamente associados à gravidade da silicose, tempo total de exposição à sílica > 44.229 horas, tempo decorrido desde o afastamento da exposição (em anos) e falta de uso de EPI. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram realizados por meio do programa IBM SPSS, versão 20.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Características sociodemográficas e clínicas, e parâmetros de função pulmonar

Dos 143 pacientes, 57 (40%) foram considerados pacientes com silicose simples e 86 (60%) foram considerados pacientes com silicose complicada. Jateamento de areia foi a atividade profissional mais comum, em 66 pacientes (46%), seguida de marmoraria, em 21 (14,7%), e martelagem, em 18 (12,6%). Setenta e seis pacientes (53%) apresentavam história de tabagismo. Destes, 27 (35,5%) apresentavam silicose simples e 49 (64,5%) apresentavam silicose complicada ($p = 0,260$). Ao que se refere à tuberculose, 70 pacientes (49%) apresentavam história de tuberculose. Destes, 25 (35,7%) apresentavam silicose simples e 45 (64,3%) apresentavam silicose complicada ($p = 0,321$). No Quanto ao uso de EPI, 54 (37,8%) relataram não usar EPI no trabalho. Destes, 20 (37%) apresentavam silicose simples e 34 (63%) apresentavam silicose complicada ($p = 0,101$). Outras características clínicas e demográficas são apresentadas na Tabela 1.

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com silicose simples e aqueles com silicose complicada quanto ao tempo decorrido desde o afastamento da exposição ($p = 0,023$). Acerca dos parâmetros de função pulmonar, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com silicose simples e aqueles com silicose complicada quanto à CVF em % do previsto ($p = 0,007$), ao VEF₁ ($p = 0,0001$) e à relação VEF₁/CVF ($p = 0,001$; Tabela 1).

Análise de associação entre polimorfismos genéticos e a gravidade da silicose

As frequências genotípicas de todos os polimorfismos na amostra total não apresentaram desvio significativo do equilíbrio de Hardy-Weinberg. As associações entre a gravidade da silicose (silicose simples vs. silicose complicada) e os polimorfismos genéticos investigados no presente estudo foram significativamente diferentes para –844C>T (rs763110) no gene *FASLG* e –509C>T (rs1800469) no gene *TGFB1* (Tabela 2). O alelo T polimórfico de rs763110 no gene *FASLG* teve efeito protetor contra a silicose complicada (OR = 0,56; IC95%: 0,31-0,99; $p = 0,047$). Em um modelo dominante, portadores do alelo T (TT+CT) também apresentaram esse efeito protetor (OR = 0,37; IC95%: 0,15-0,96; $p = 0,037$; Tabela 2).

O polimorfismo –509C>T (rs1800469) do gene *TGFB1* teve efeito protetor significativo em um modelo recessivo do alelo T. Como se pode observar na Tabela 2, o genótipo TT foi mais comum que os outros dois genótipos (CC+CT) em pacientes com silicose simples (OR = 0,35; IC95%: 0,14-0,92; $p = 0,028$). Quanto aos demais polimorfismos, não foram observadas associações significativas (Tabela 2).

Tabela 1. Características sociodemográficas, características clínicas e parâmetros de função pulmonar, distribuídos de acordo com a gravidade da silicose (isto é, silicose simples ou complicada).^a

Variável	Total (N = 143)	Grupo		p
		Silicose simples (n = 57; 40%)	Silicose complicada (n = 86; 60%)	
Idade, anos	59,98 ± 8,81	58,45 ± 9,31	61,00 ± 8,36	0,091*
IMC, kg/m ²	23,92 ± 4,53	24,05 ± 6,19	23,84 ± 3,01	0,403†
Tempo de exposição, anos	21,55 ± 9,31	22,88 ± 10,01	20,67 ± 8,77	0,192†
Total de horas trabalhadas por semana	47,06 ± 9,37	46,40 ± 8,06	47,50 ± 10,16	0,451†
Tempo de exposição, horas	44.229 ± 19.939	46.763 ± 21.254	42.549 ± 18.958	0,217*
Tempo decorrido desde o afastamento da exposição, anos	14,00 ± 10,19	11,78 ± 10,36	15,49 ± 9,87	0,023†
Carga tabágica (anos-maço)	36,15 ± 30,52	36,39 ± 35,38	36,02 ± 27,87	0,480†
CVF, % do previsto	86,62 ± 21 ± 81	87,61 ± 20,35	77,65 ± 21,96	0,007*
VEF ₁ , do previsto	68,42 ± 23,71	77,88 ± 23,16	62,15 ± 22,05	0,0001*
VEF ₁ /CVF	65,02 ± 17,84	70,01 ± 16,64	61,71 ± 17,93	0,001†

^aValores expressos em média ± dp. *teste t (Kolmogorov-Smirnov: p > 0,05). †Teste de Mann-Whitney (Kolmogorov-Smirnov: p < 0,05).

Tabela 2. Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos dos genes *FASLG* e *TGFB1* na silicose simples e complicada.

Polimorfismo	Grupo		Total	p	OR (IC95%)
	Silicose simples	Silicose complicada			
rs763110 do <i>FASLG</i>	41	56	97		
CC	8 (0,20)	22 (0,39)	30	0,114	1,00
CT	19 (0,46)	20 (0,36)	39		0,38 (0,14-1,07)
TT	14 (0,34)	14 (0,25)	28		0,36 (0,12-1,09)
C	35 (0,43)	64 (0,57)	99	0,047	1,00
T	47 (0,57)	48 (0,43)	95		0,56 (0,31-0,99)
CC	8 (0,20)	22 (0,39)	30	0,037	1,00
TT+CT	33 (0,80)	34 (0,61)	67		0,37 (0,15-0,96)
rs1800469 do <i>TGFB1</i>	56	83	139		
CC	24 (0,43)	39 (0,47)	63	0,084	1,00
CT	19 (0,34)	36 (0,43)	55		1,17 (0,55-2,48)
TT	13 (0,23)	8 (0,10)	21		0,38 (0,14-1,05)
C	67 (0,60)	114 (0,69)	181	0,129	1,00
T	45 (0,40)	52 (0,31)	97		0,68 (0,41-1,12)
CC+CT	43 (0,77)	75 (0,90)	118	0,028	1,00
TT	13 (0,23)	8 (0,10)	21		0,35 (0,14-0,92)

Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com silicose simples e aqueles com silicose complicada quanto aos demais polimorfismos: rs4646994 do gene *ACE* (p = 0,171), rs2234767 do gene *FAS* (p = 0,709), rs2609255 do gene *FAM13A* (p = 0,402), rs419598 do gene *IL1RN* (p = 0,804), rs2234663 do gene *IL1RN* (p = 0,978), rs2297518 do gene *NOS2* (p = 0,221) e rs1800629 do gene *TNF-α* (p = 0,289; dados não apresentados).

Análise de associação entre polimorfismos genéticos e a gravidade da silicose, com base no total de horas de exposição à sílica

Usando a média do número de horas de exposição à sílica na amostra como um todo (44.229 horas), comparamos as distribuições genotípicas e alélicas em pacientes com silicose simples com exposição à sílica > 44.229 horas e pacientes com silicose complicada

com exposição à sílica < 44.229 horas. Nosso objetivo foi comparar pacientes que tinham silicose simples não obstante o maior tempo de exposição à sílica àqueles que tinham silicose complicada não obstante o menor tempo de exposição à sílica. Observamos uma associação significativa entre os dois grupos de pacientes e o polimorfismo rs763110 do gene *FASLG*.

O alelo T teve efeito protetor contra a silicose complicada com exposição maior à sílica (OR = 0,20; IC95%: 0,08-0,48; p < 0,0001). Isso também foi observado em modelos dominantes e recessivos do alelo T (OR = 0,06; IC95%: 0,00-0,49; p = 0,01 e OR = 0,22; IC95%: 0,06-0,77; p = 0,014, respectivamente; Tabela 3).

Análise de regressão logística multivariada

A Tabela 4 mostra os resultados da análise de regressão logística multivariada de preditores

Tabela 3. Análise de associação entre o polimorfismo rs763110 do gene *FASLG* e a gravidade da silicose, com base no total de horas de exposição à sílica.*

Polimorfismo	Grupo		Total	p	OR (IC95%)
	Silicose simples > ponto de corte do tempo de exposição	Silicose complicada < ponto de corte do tempo de exposição			
rs763110 do <i>FASLG</i>	19	31	50		
CC	1 (0,05)	15 (0,48)	16		1,00
CT	8 (0,42)	10 (0,32)	18	0,002	0,08 (0,00-0,84)
TT	10 (0,53)	6 (0,19)	16		0,04 (0,00-0,43)
C	10 (0,26)	40 (0,65)	50	< 0,0001	1,00
T	28 (0,74)	22 (0,35)	50		0,20 (0,08-0,48)
CC	1 (0,05)	15 (0,48)	16	0,001	1,00
TT+CT	18 (0,95)	16 (0,52)	34		0,06 (0,00-0,49)
CC+CT	9 (0,47)	25 (0,81)	34	0,014	1,00
TT	10 (0,53)	6 (0,19)	16		0,22 (0,06-0,77)

*Ponto de corte: 44.229 horas.

Tabela 4. Análise de regressão logística multivariada de preditores independentes de silicose complicada.

Variável	β	ep	Wald	df	p	OR	IC95%
<i>TGFB1</i> (TT)	-2,20	1,24	3,15	1	0,076	0,11	0,01-1,26
<i>FASLG</i> (TT+TC)	-1,89	0,82	5,34	1	0,021	0,15	0,03-0,75
Falta de uso de EPI	1,86	0,75	6,13	1	0,013	6,40	1,47-27,86
Tempo de exposição à sílica > 44.229 horas	0,00	0,00	1,57	1	0,211	1,00	1,00-1,00
Tempo decorrido desde o afastamento da exposição, anos	0,08	0,04	4,86	1	0,027	1,09	1,01-1,17

EPI: equipamento de proteção individual; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

independentes da gravidade da silicose. Os genótipos TT+TC do gene *FASLG* revelaram-se preditores de proteção contra silicose complicada após o controle de fatores de risco (OR = 0,15; IC95%: 0,03-0,75; p = 0,021), ao passo que nenhum efeito foi observado para o genótipo TT do gene *TGFB1*. A falta de uso de EPI e um maior tempo decorrido desde o afastamento da exposição também foram importantes fatores de risco independentes de silicose complicada (OR = 6,40; IC95%: 1,47-27,86; p = 0,013 e OR = 1,09; IC95%: 1,01-1,17; p = 0,027, respectivamente).

DISCUSSÃO

A história de exposição a partículas de sílica é o mais importante de todos os fatores ambientais relacionados à silicose.⁽¹⁹⁾ No entanto, diferenças fenotípicas poderiam ser explicadas por respostas individuais à exposição, e variações genéticas poderiam influenciar essas respostas.^(4,19) Neste estudo, avaliamos a associação entre diversos polimorfismos e a gravidade da silicose em trabalhadores expostos à sílica no Brasil e observamos associações significativas entre a gravidade da doença e os genes *TGFB1* e *FASLG*.

A *TGFB1* é uma citocina multifuncional que regula a proliferação e diferenciação de diversos tipos celulares e está diretamente envolvida na fibrose do parênquima pulmonar. Essa citocina pode se ligar a três receptores (tipos I, II e III), no mínimo. Os efeitos da *TGFB1* na síntese e deposição da matriz extracelular são mediados por receptores do tipo I; os efeitos da *TGFB1*

no crescimento e proliferação celular são mediados por receptores do tipo II; os receptores do tipo III inibem a ligação da *TGFB1* aos receptores da membrana celular, inibindo sua ação.⁽²⁰⁾ A fibrose representa um evento patológico de um processo normal de reparo tecidual. Portanto, a produção excessiva ou persistente de *TGFB1* torna-se um ponto fundamental para a fibrose tecidual. Em modelos animais e humanos, a lesão tecidual limitada é acompanhada por um aumento transitório de *TGFB1*, sem progressão para fibrose. Na presença de lesão repetitiva, a produção de *TGFB1* é mantida, levando à deposição progressiva de matriz extracelular e fibrose.⁽²⁰⁾ O mecanismo envolvido na manutenção da expressão de *TGFB1* em consequência de lesão repetitiva ainda é pouco compreendido.⁽²⁰⁾

O polimorfismo do promotor rs1800469 (-509C/T) do gene *TGFB1* altera os níveis de produção e secreção de *TGFB1*.⁽²¹⁾ Os níveis plasmáticos de *TGFB1* são duas vezes mais altos em pacientes homozigotos para o alelo T em comparação com indivíduos homozigotos para o alelo C; os heterozigotos apresentam produção intermediária.^(21,22) Em uma meta-análise realizada por Deng et al. com sete estudos (um total de 4.333 pacientes com pneumoconiose e 3.478 controles), observou-se uma associação significativa entre o polimorfismo rs1800469 e o risco de pneumoconiose.⁽⁸⁾ Wu et al. realizaram um estudo de associação do polimorfismo rs1800469 em 183 pacientes com silicose e 111 controles e não observaram nenhuma associação significativa.⁽²¹⁾ Em nosso estudo, o genótipo TT foi um fator protetor contra a gravidade da silicose.

A divergência de resultados pode ter ocorrido em virtude do fato de que a TGFB1 também atua como agente anti-inflamatório na silicose, desempenhando um papel importante no início e término do reparo tecidual após uma agressão, levando à remodelação tecidual.⁽²⁰⁾ Isso foi confirmado por Barbarin et al.,⁽²³⁾ que demonstraram que a patogênese da silicose envolve uma complexa interação entre vias inflamatórias e anti-inflamatórias. A TGFB1 estimula fibroblastos e células musculares lisas a produzirem elastina, além de estimular a produção de mediadores inflamatórios.⁽²⁴⁾ A TGFB1 também atua como agente anti-inflamatório, promovendo o acúmulo de matriz extracelular por meio da diminuição da síntese de collagenase; da repressão dos efeitos estimuladores dos fatores de crescimento na expressão do gene da collagenase e do aumento da produção de inibidores da collagenase.⁽²⁴⁾ Além disso, a TGFB1 atua em todas as etapas do reparo tecidual, inibindo células T e B e seus produtos (TNF- α e IL-1) e modulando a citotoxicidade dos macrófagos, incluindo a supressão da produção de superóxido e óxido nítrico.⁽²⁵⁾

Estudos experimentais demonstraram que a administração de TGFB1 resulta em normalização do processo de dano tecidual.⁽²⁶⁾ Além disso, as diferentes expressões de seus receptores (I, II e III) e interações com TGFB1 podem causar um desequilíbrio entre as vias inflamatórias e anti-inflamatórias. Não há estudos nos quais se tenha avaliado a associação entre polimorfismos do gene *TGFB1* e a silicose ou outras pneumoconioses. Também não há estudos nos quais se tenha avaliado a associação entre polimorfismos dos genes *TGFB1* e *TGFB2* e a silicose ou outras pneumoconioses. No entanto, alguns estudos investigaram outras doenças. Grigorova et al.⁽²⁷⁾ avaliaram a associação entre o polimorfismo rs1800469 do gene *TGFB1* e o polimorfismo rs3087465 do gene *TGFB2* e episódios frequentes de atividade da doença em pacientes com esclerose múltipla. Os autores observaram maior concentração de TGFB1 determinada pelo genótipo *TGFB1* em combinação com o genótipo *TGFB2* e concluíram que essa combinação atuou como fator protetor contra a esclerose múltipla remittente-recorrente.⁽²⁷⁾ Jin et al.⁽²⁸⁾ analisaram a associação entre os polimorfismos supracitados e o carcinoma de células escamosas do esôfago. Os autores concluíram que indivíduos portadores de genótipos variantes desses polimorfismos apresentavam risco significativamente reduzido de carcinoma de células escamosas do esôfago.

A apoptose desempenha um papel importante na fisiopatologia da silicose.⁽²⁹⁾ O receptor FAS, localizado em 10q24.1, é um membro potente da família de receptores de apoptose e desempenha um papel fundamental na sinalização da apoptose de diversas células. Esse receptor interage com seu ligante (FASLG), iniciando a cascata de morte celular por apoptose.⁽³⁰⁾ No sistema FAS/FASLG, o receptor FAS é expresso em diversas células de diversos tecidos, ao passo que o FASLG é restrito a células do sistema

imunológico, tais como células T ativadas e células *natural killer*.⁽³¹⁾ Borges et al.⁽³²⁾ investigaram o papel do FASLG na silicose e observaram que cobaias com deficiência de FASLG eram resistentes à silicose em virtude da apoptose reduzida de macrófagos. Além disso, o tratamento com um anticorpo antagonista anti-FASLG preveniu a doença.⁽³²⁾

No presente estudo, o alelo T do polimorfismo rs763110 do gene *FASLG* teve efeito protetor na gravidade da doença, mesmo quando comparamos pacientes com silicose simples e maior tempo de exposição à sílica àqueles com silicose complicada e menor tempo de exposição à sílica. Estudos mostram que o alelo T desse polimorfismo leva a uma menor expressão do gene *FASLG*,⁽³³⁾ pois o genótipo TT também leva à supressão da apoptose pela redução da ligação do promotor do gene *FASLG* a fatores de transcrição.⁽³⁴⁾ Cooke et al. demonstraram que o alelo C desse polimorfismo causa maior expressão basal de FASLG do que o alelo T.⁽³⁵⁾ Wu et al.⁽⁴⁾ analisaram a influência desse polimorfismo na suscetibilidade à silicose e não observaram nenhuma associação significativa. Por outro lado, em nosso estudo, é possível que o efeito protetor do polimorfismo rs763110 do gene *FASLG* na gravidade da silicose tenha ocorrido em virtude da redução da apoptose causada pela presença do alelo T em pacientes com silicose simples.

Nossa análise de regressão logística multivariada de preditores independentes da gravidade da silicose revelou que os genótipos TT+TC do gene *FASLG* constituíram um fator protetor independente contra silicose complicada (OR = 0,15; IC95%: 0,03-0,75; p = 0,021). A análise revelou também que a falta de uso de EPI (OR = 6,40; IC95%: 1,47-27,86; p = 0,013) foi um fator de risco independente de silicose complicada. Recentemente, Requena-Mullor et al. estudaram a silicose em trabalhadores no setor de fabricação de pedras artificiais e demonstraram que usar apenas uma máscara simples e não usar o EPI fornecido pela empresa eram fatores que aumentavam o risco de silicose.⁽³⁶⁾ Nossa análise multivariada também revelou que um tempo maior decorrido desde o afastamento da exposição também foi um fator de risco independente de silicose complicada (OR = 1,09; IC95%: 1,01-1,17; p = 0,027). Na silicose, a fibrose pode progredir em consequência do processo inflamatório causado pela poeira de sílica, mesmo após o afastamento da exposição. Portanto, a silicose tende a progredir mesmo em pacientes afastados da exposição ocupacional há muito tempo.

O presente estudo tem limitações, incluindo a impossibilidade de analisar todas as vias patogênicas da silicose, incluindo os receptores de IL; a presença de viés de memória (o tempo exato de exposição e o número exato de horas trabalhadas por semana); EPI apropriado e seu uso; e o pequeno tamanho da amostra. Outra limitação é que analisamos as radiografias de tórax e classificamos os achados com base na Classificação Internacional de Radiografias de Pneumoconioses da ILO.⁽¹²⁾ No entanto, vários estudos mostram maior

sensibilidade com o uso da TC de tórax na avaliação da profusão de opacidades no parênquima pulmonar em pacientes com silicose.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Outra limitação do estudo está relacionada à inclusão de pacientes com tuberculose, que sabidamente promove a progressão das lesões parenquimatosas causadas pela silicose. No entanto, a exclusão desses pacientes resultaria em uma amostra pequena e que não seria representativa do perfil dos pacientes com silicose no Brasil.

Em suma, a fisiopatologia da silicose é extremamente complexa, englobando vias inflamatórias e anti-inflamatórias. Polimorfismos de genes relacionados a diversos mecanismos imunológicos poderiam causar um desequilíbrio entre fatores inflamatórios e anti-inflamatórios, explicando a expressão de fenótipos distintos. Este estudo identificou uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de polimorfismos dos genes *TGFB1* e *FASLG*, que atuaram como fatores protetores contra a gravidade da doença. Mais estudos devem ser realizados na tentativa de ampliar o tamanho da amostra e analisar

as associações entre polimorfismos genéticos e mecanismos fisiopatológicos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste estudo, bem como a seus familiares.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FBK e ASFN: concepção e desenho do estudo; MCSC, ASFN, KCRS, HC, PC, WC e FBK: coleta de amostras; MCSC, KCRS, JFBS, CBMN e FBK: coleta, análise e interpretação dos dados; MCSC, JMR e FBK: redação e revisão crítica do manuscrito; MCSC, ASFN, KCRS, JFBS, JMR, HC, PC, WC, CBMN e FBK: aprovação da versão enviada para avaliação.

REFERÊNCIAS

- Lopes-Pacheco M, Bandeira E, Morales MM. Cell-Based Therapy for Silicosis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:5091838. <https://doi.org/10.1155/2016/5091838>
- Hoy RF, Baird T, Hammerschlag G, Hart D, Johnson AR, King P, et al. Artificial stone-associated silicosis: a rapidly emerging occupational lung disease. *Occup Environ Med*. 2018;75(1):3-5. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104428>
- The Lancet Respiratory Medicine. The world is failing on silicosis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):283. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30078-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30078-5)
- Wu F, Xia Z, Qu Y, Tang Y, Cao D, Sun P, Christiani DC. Genetic polymorphisms of IL-1A, IL-1B, IL-1RN, NFKB1, FAS, and FASL, and risk of silicosis in a Chinese occupational population. *Am J Ind Med*. 2008;51(11):843-851. <https://doi.org/10.1002/ajim.20616>
- Fernández Álvarez R, Martínez González C, Quero Martínez A, Blanco Pérez JJ, Carazo Fernández L, Prieto Fernández A. Guidelines for the diagnosis and monitoring of silicosis. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(2):86-93. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.07.010>
- Qu Y, Tang Y, Cao D, Wu F, Liu J, Lu G, et al. Genetic polymorphisms in alveolar macrophage response-related genes, and risk of silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(6):679-689. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2006.11.010>
- Zhou Y, Kang Y, Zhang Z, Liu J. IL-1RA +2018 polymorphism and the susceptibility to pneumoconiosis: a Meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(8):2204-2208.
- Deng CW, Zhang XX, Lin JH, Huang LF, Qu YL, Bai C. Association between Genetic Variants of Transforming Growth Factor- α 1 and Susceptibility of Pneumoconiosis: A Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(3):357-364. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.198917>
- Mohebbi I, Abdi Rad I, Bagheri M. Association of angiotensin-1-converting enzyme gene variations with silicosis predisposition. *Inhal Toxicol*. 2010;22(13):1110-1115. <https://doi.org/10.3109/08958378.2010.526654>
- Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, et al. FAM13A polymorphism as a prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017;123:105-109. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.007>
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- International Labour Organization (ILO). Guidelines for the use of ILO International classification of radiographs of pneumoconioses, rev ed. Occupational Safety and Health Series n. 22. Geneva: ILO; 2011.
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-717. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>
- 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>
- Aidar M, Line SR. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. *Braz Dent J*. 2007;18(2):148-152. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402007000200012>
- Kim SK, Kang SW, Chung JH, Lee JS, Park HK, Yoon KL, et al. Coding single-nucleotide polymorphisms of interleukin-1 gene cluster are not associated with Kawasaki disease in the Korean population. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(4):381-385. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9858-7>
- Rad IA, Mohebbi I, Bagheri M. Molecular Evaluation of the IFN γ +874, TNF α -308, and IL-1Ra VNTR Sequences in Silicosis. *Maedica (Bucur)*. 2012;7(1):20-24.
- Wagner GR. Asbestosis and silicosis. *Lancet*. 1997;349(9061):1311-1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07336-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07336-9)
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1286-1292. <https://doi.org/10.1056/NEJM19941103311907>
- Wu F, Qu Y, Tang Y, Cao D, Sun P, Xia Z. Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *J Occup Health*. 2008;50(6):445-454. <https://doi.org/10.1539/joh.L8006>
- Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*. 1999;8(1):93-97. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.1.93>
- Barbarin V, Nihoul A, Misson P, Arras M, Delos M, Leclercq I, et al. The role of pro- and anti-inflammatory responses in silica-induced lung fibrosis. *Respir Res*. 2005;6(1):112. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-112>
- Jagirdar J, Begin R, Dufresne A, Goswami S, Lee TC, Rom WN.

- Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 Pt 1):1076-1081. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887610>
25. Vodovotz Y, Bogdan C, Paik J, Xie QW, Nathan C. Mechanisms of suppression of macrophage nitric oxide release by transforming growth factor beta. *J Exp Med*. 1993;178(2):605-613. <https://doi.org/10.1084/jem.178.2.605>
26. Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD. Pathology of recombinant human transforming growth factor-beta 1 in rats and rabbits. *Int Rev Exp Pathol*. 1993;34 Pt B:43-67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-364935-5.50009-2>
27. Grigorova A, Trenova A, Stanilova S. A link between promoter polymorphisms of the transforming growth factor β 1 (TGFB1) and TGF- β 1 receptor II (TGFB2) genes and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Folia Neuropathol*. 2020;58(4):307-316. <https://doi.org/10.5114/fn.2020.102433>
28. Jin G, Deng Y, Miao R, Hu Z, Zhou Y, Tan Y, et al. TGFB1 and TGFB2 functional polymorphisms and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control analysis in a Chinese population. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(3):345-351. <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0290-1>
29. Yao SQ, Rojanasakul LW, Chen ZY, Xu YJ, Bai YP, Chen G, et al. Fas/FasL pathway-mediated alveolar macrophage apoptosis involved in human silicosis. *Apoptosis*. 2011;16(12):1195-1204. <https://doi.org/10.1007/s10495-011-0647-4>
30. Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell*. 1993;75(6):1169-1178. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90326-L](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90326-L)
31. Yu X, Li Y, Yu Y, Lei J, Wan G, Cao F. Associations between FAS rs2234767 and FASL rs763110 polymorphisms and the risk of lung cancer: a meta-analysis of 39,736 subjects. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2049-2056. <https://doi.org/10.2147/OTT.S102723>
32. Borges VM, Falcão H, Leite-Júnior JH, Alvim L, Teixeira GP, Russo M, et al. Fas ligand triggers pulmonary silicosis. *J Exp Med*. 2001;194(2):155-164. <https://doi.org/10.1084/jem.194.2.155>
33. Huang P, Wang CH, Zhuo LY, Xia XS, Yang S, Zhang JW, et al. Polymorphisms rs763110 in FASL is linked to hepatitis C virus infection among high-risk populations. *Br J Biomed Sci*. 2020;77(3):112-117. <https://doi.org/10.1080/09674845.2020.1747182>
34. Wu S, Wang S, Fu Y, Tang W, Jin H, Meng Q, et al. A novel mechanism of rs763110 polymorphism contributing to cervical cancer risk by affecting the binding affinity of C/EBP α and OCT1 complex to chromatin. *Int J Cancer*. 2017;140(4):756-763. <https://doi.org/10.1002/ijc.30490>
35. Khalifa RH, Bahgat DM, Darwish HA, Shahin RM. Significant association between FasL gene -844T/C polymorphism and risk to hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Immunol Lett*. 2016;172:84-88. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.02.007>
36. Requena-Mullor M, Alarcón-Rodríguez R, Parrón-Carreño T, Martínez-López JJ, Lozano-Paniagua D, Hernández AF. Association between Crystalline Silica Dust Exposure and Silicosis Development in Artificial Stone Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5625. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115625>
37. Moreira VB, Ferreira A, Gabetto JM, Marchiori E, Lourenço PM. Comparative study of high resolution computer-assisted tomography with chest radiograph in silicosis [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2003;9(1):33-40. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30658-9](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30658-9)
38. Bégin R, Bergeron D, Samson L, Boctor M, Cantin A. CT assessment of silicosis in exposed workers. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(3):509-514. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.3.509>
39. Bégin R, Ostiguy G, Cantin A, Bergeron D. Lung function in silica-exposed workers. A relationship to disease severity assessed by CT scan. *Chest*. 1988;94(3):539-545. <https://doi.org/10.1378/chest.94.3.539>



Rastreamento de câncer de pulmão com TC de baixa dose integrada à assistência pulmonar em um hospital público no sul do Brasil: resultados dos primeiros 712 pacientes

Fábio Munhoz Svartman^{1,2,3} , Maurício Mello Roux Leite² ,
Ana Paula Garcia Sartori² , Renato Soares Gutierrez² ,
Ana Carolina Cadore² , Carla Tatiana Martins de Oliveira² ,
Renata Ullmann de Brito² , Cristiano Feijó Andrade^{1,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil

Recebido: 29 de abril de 2022.

Aprovado: 10 de julho de 2022.

Trabalho realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever o desempenho de um programa de rastreamento de câncer de pulmão conduzido por pneumologistas usando TC de baixa dose (TCBD) em uma coorte de pacientes ambulatoriais com doença respiratória estável no sistema público de saúde brasileiro. **Métodos:** Análise retrospectiva das duas primeiras rodadas de rastreamento de câncer de pulmão em pacientes inscritos no programa. Os critérios de inclusão foram ter idade entre 55 e 80 anos, ser fumante atual ou ex-tabagista (cessação do tabagismo ≤ 15 anos) e carga tabágica ≥ 30 anos-maço. Os resultados do TCBD foram interpretados de acordo com o *Lung CT Screening Reporting and Data System*, e aqueles com pontuação 3 ou 4 foram considerados exames positivos. Achados pleuropulmonares incidentais foram verificados em todos os relatórios. **Resultados:** TCBD foram solicitadas para 791 pacientes durante o período do estudo, e 712 pacientes (90%) preencheram os critérios de rastreamento. A média de idade dos pacientes foi de 63 anos, e a maioria dos participantes era fumante atual (56%) com enfisema (78,5%) e outros achados pleuropulmonares na TC (64%). O rastreamento foi positivo em 14,0% e 5,6% dos casos na primeira e segunda rodada, respectivamente. O câncer de pulmão foi detectado em 1,5% dos pacientes tanto na primeira quanto na segunda rodada (valor preditivo positivo: 11,0% e 26,6%, respectivamente). A taxa de carcinoma de células não pequenas detectado em estágio inicial (TNM I ou II) foi de 64,3%. Dos pacientes com rastreamento positivo, 19% foram perdidos no seguimento antes da conclusão da investigação. **Conclusões:** Os resultados deste programa de rastreamento sugerem um desempenho adequado em uma coorte de pacientes com morbidades respiratórias significativas. A taxa de perda de seguimento destaca a necessidade de monitoramento constante e intervenções para garantir a adesão.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Programas de triagem diagnóstica; Detecção precoce de câncer; Brasil; Tuberculose.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão causa mais mortes do que qualquer outra neoplasia no mundo, e uma proporção substancial e crescente de casos ocorre em regiões de médio e baixo desenvolvimento socioeconômico.⁽¹⁾ No Brasil, o câncer de pulmão em estágio avançado é identificado em cerca de 70% dos casos diagnosticados,⁽²⁾ e o número estimado de óbitos é de 28.000 a cada ano.⁽³⁾ O rastreamento por TC de baixa dose (TCBD) em pacientes de alto risco, seguido de uma abordagem diagnóstica e terapêutica adequada, reduz a mortalidade dessa doença em 20% ou mais, como demonstrado por grandes ensaios clínicos nos Estados Unidos e na Europa.^(4,5) No entanto, fatores associados ao perfil clínico-epidemiológico da população rastreada, bem como o sistema de saúde local, podem alterar potencialmente os benefícios do rastreamento.⁽⁶⁾ Diretrizes internacionais atuais recomendam a continuidade

do estudo dessa estratégia em diferentes cenários, bem como a coleta de dados a fim de aprimorar programas locais.^(6,7)

Este estudo descreve os resultados de um programa de rastreamento desenvolvido para pacientes com alto risco de câncer de pulmão que estavam em acompanhamento para doenças pulmonares em um hospital público de grande porte no sul do Brasil. Por se localizar em área com alta incidência de doenças granulomatosas, principalmente tuberculose (89,9/100.000 habitantes na cidade de Porto Alegre e 46,6/100.000 habitantes no estado do Rio Grande do Sul),⁽⁸⁾ bem como de paracoccidiodomicose⁽⁹⁾ e silicose,⁽¹⁰⁾ há interesse específico no potencial grande número de rastreamentos positivos associados a nódulos inflamatórios. Além disso, pouco se sabe sobre a viabilidade de um programa de rastreamento de câncer de pulmão no sistema público de saúde brasileiro.

Endereço para correspondência:

Fábio Munhoz Svartman. Rua Ramiro Barcelos, 2350/2050, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: fsvartman@hcpa.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Análise retrospectiva de todos os pacientes que realizaram TCBD na instituição entre a implantação do programa de rastreamento de câncer de pulmão (junho de 2014) e dezembro de 2019. O registro centralizado de todas as TCBD permitiu a localização de todos os prontuários para revisão. Na rotina de atendimento do programa, os pneumologistas solicitavam as TCBD durante os atendimentos ambulatoriais de pacientes com doenças pulmonares e de tabagistas que já estavam em acompanhamento no hospital. Dados demográficos e da história clínica, além dos resultados dos exames de espirometria e de controle de imagem, estavam disponíveis no prontuário eletrônico dos pacientes e foram coletados por meio de um formulário estruturado. Dados clínicos da solicitação do exame e de consultas anteriores foram revisados para confirmar a intenção de rastreamento. O principal diagnóstico de seguimento foi registrado conforme o relato do pneumologista no prontuário. DPOC foi confirmada por espirometria, mas pacientes com evidências de bronquite crônica também foram considerados casos de DPOC. Os dados foram registrados anonimamente e os aspectos éticos e metodológicos do projeto foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAAE 73309317.5.0000.5530). Resultados parciais do presente estudo foram apresentados anteriormente como pôster em uma conferência.⁽¹¹⁾

Protocolo TCBD

A aquisição e o processamento das imagens seguiram as recomendações do *American College of Radiology*.⁽¹²⁾ Em resumo, a TCBD foi realizada com um scanner de 16 canais (BrightSpeed; GE Healthcare, Waukesha, WI, EUA) sem o uso de contraste intravenoso, de acordo com os seguintes parâmetros: 120 kVp; 60 mA; tempo de rotação do *gantry*, 0,5 s; e *pitch*, 1,375. Uma única aquisição foi realizada durante a inspiração, e reconstruções subsequentes foram realizadas com colimação de 20 mm, incremento de 5 mm e espessura de 1,25 mm. Doses efetivas de radiação variaram entre 0,8 e 1,3 mSv, com um produto dose-comprimento entre 69 e 86 mGy•cm. Os resultados foram interpretados de acordo com os padrões de *Lung CT Screening Reporting and Data System* (Lung-RADS),⁽¹³⁾ e as categorias de avaliação revisadas (versão 1.1; 2019) foram usadas sempre quando relevante. Os laudos foram preenchidos por radiologistas da instituição sob a supervisão de um radiologista certificado, que desenvolveu o programa e teve formação específica em radiologia torácica. Os relatórios incluíam o escore de classificação Lung-RADS, bem como informações sobre a presença de enfisema e de outros achados pleuropulmonares incidentais. Esses achados incluíam todas as anormalidades intersticiais, parenquimatosas e pleurais, agudas ou crônicas, que foram descritas no relatório, mas não usadas para a classificação Lung-RADS.⁽¹³⁾ Achados sobre outros órgãos torácicos e extratorácicos, embora descritos no relatório, não foram registrados no presente estudo.

Os critérios de inclusão foram ter idade entre 55 e 80 anos; ter carga tabágica de pelo menos 30 anos-maço; e ser fumante atual ou ex-fumante (cessação ≤ 15 anos). Os critérios de exclusão foram ter doença pulmonar ou sistêmica que limitasse a investigação diagnóstica ou um possível tratamento cirúrgico para câncer de pulmão (definido pelo médico assistente no momento da solicitação do exame); apresentar sintomas ou sinais compatíveis com suspeita clínica de câncer de pulmão no momento da solicitação da TCBD; e ter tido câncer de pulmão anteriormente.

Os procedimentos para investigação após rastreamento positivo (incluindo TC de controle, biópsia ou encaminhamento para cirurgia) ficaram a critério do pneumologista assistente, embora também tenham sido consideradas sugestões do laudo da TCBD de acordo com os padrões Lung-RADS.⁽¹³⁾ Como parte da rotina do programa, a maioria das TCs de controle também eram TCBD, e seus laudos também seguiam os padrões Lung-RADS.⁽¹³⁾ As sessões multidisciplinares regulares não faziam parte formal do programa de rastreamento, e os casos difíceis eram discutidos individualmente com o radiologista, o cirurgião torácico, ou ambos, como prática rotineira da instituição.

A análise do presente estudo refere-se aos resultados na primeira (T0) e segunda (T1) rodadas de rastreamento. Os resultados clínicos e radiológicos foram avaliados para cada paciente após um rastreamento positivo, incluindo resultados de TCs de controle e resultados finais de investigação diagnóstica adicional (câncer ou doença benigna). Os padrões Lung-RADS⁽¹³⁾ foram utilizados para determinar a estabilidade ou regressão da lesão em TCs de controle. Os prontuários dos pacientes com rastreamento positivo foram revisados até a definição diagnóstica ou perda/encerramento do seguimento. Dados adicionais de pacientes diagnosticados com câncer por rastreamento foram coletados, incluindo tipo histológico e detalhes sobre estadiamento e tratamento.

Os parâmetros adotados para avaliar o desempenho do programa foram definidos da seguinte forma: taxa de rastreamentos positivos — número de pacientes com escore Lung-RADS 3 ou 4 dividido pelo número de pacientes rastreados, sendo a taxa calculada para T0 e T1 separadamente; prevalência de câncer de pulmão — número de pacientes com câncer de pulmão confirmado em T0 dividido pelo número de pacientes rastreados em T0; incidência de câncer de pulmão — número de pacientes com câncer de pulmão confirmado em T1 dividido pelo número de pacientes rastreados em T1; e valor preditivo positivo — número de pacientes com câncer de pulmão confirmado dividido pelo número de pacientes com rastreamento positivo.

Como elemento adicional de investigação, os casos de carcinoma de células não pequenas detectados por rastreamento foram comparados com casos diagnosticados fora do programa na mesma instituição (pacientes cuja investigação foi iniciada devido a sintomas ou achados incidentais). Essa amostra comparativa foi composta por todos os casos

diagnosticados fora do programa de rastreamento em 2017, que foi o ponto médio do período do estudo.

Análise estatística

Estatística descritiva (frequências absolutas e relativas; médias e desvios-padrão; e medianas e intervalos interquartis) foi utilizada para relatar os dados de prevalência de rastreamento positivo e de neoplasias, bem como variáveis clínico-epidemiológicas. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparação de frequências de rastreamento positivo entre pacientes com e sem achados de TC adicionais, bem como para comparação de câncer de pulmão em estágio inicial entre pacientes rastreados e não rastreados (amostra comparativa). O nível de significância foi estabelecido em 0,05 para todos os resultados.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, TCBD foram realizadas em 791 pacientes. Em 79 desses pacientes (10%), a TCBD não foi solicitada para fins de rastreamento ou o paciente não atendeu aos critérios de inclusão do programa. Os motivos da exclusão desses pacientes estão detalhados na Figura 1. Dos 712 pacientes que realizaram a primeira rodada de rastreamento (T0), 266 (37,3%) realizaram a segunda rodada (T1) antes do final do período do estudo. Os dados clínicos e demográficos dos pacientes encontram-se na Tabela 1. Resumidamente, a média de idade foi de 63 anos, com discreta predominância de homens (51,5%) e de fumantes atuais (56%). O diagnóstico mais comum foi DPOC, que foi o principal diagnóstico em 69,3% dos pacientes. A média do VEF₁ foi de 64,9% do valor previsto.

A taxa de rastreamento positivo em T0 foi de 14%, com distribuição semelhante entre os escores Lung-RADS 3 e 4 (Tabela 2). Em T1, entre 266 pacientes, 15 (5,6%) dos rastreamentos foram positivos. No geral, 16 casos de câncer foram identificados no estudo: 15 eram casos de câncer de pulmão primário, e 1 era um caso de câncer de mama metastático (o tumor primário não havia sido diagnosticado antes do rastreamento). Das 15 neoplasias pulmonares primárias, 11 foram identificadas em T0 (n = 721; prevalência de câncer de 1,5%) e 4 em T1 (n = 266; incidência de câncer de 1,5%). O valor preditivo positivo para rastreamento positivo em T0 foi de 11% (11 neoplasias confirmadas/99 rastreamentos positivos). Considerando apenas o escore Lung-RADS 4, o valor preditivo positivo foi de 23,9% (11/46). Em T1, o valor preditivo positivo foi de 26,6% (4/15) para rastreamento positivo e 50% (4/8) para escore Lung-RADS 4.

Detalhes sobre os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, incluindo estadiamento e tratamento, são apresentados na Tabela 3. O tipo histológico mais comum foi adenocarcinoma (13/15 pacientes), e tratamento com intenção curativa (cirurgia ou radioterapia ablativa) foi oferecido para todos os pacientes em estágio I ou II. Uma comparação do estadiamento do carcinoma de células não pequenas detectado no programa de rastreamento com aqueles detectados fora do programa de rastreamento em 2017 (n = 134) é apresentada na Figura 2. Estágio TNM I-II estava presente em 64,3% e 22,4% dos pacientes rastreados e não rastreados, respectivamente (variação percentual = 41,9%; IC 95%: 15,2-62,2; p = 0,0007).

A Tabela 4 mostra o resultado dos 114 rastreamentos positivos (T0 e T1), incluindo a proporção de casos em

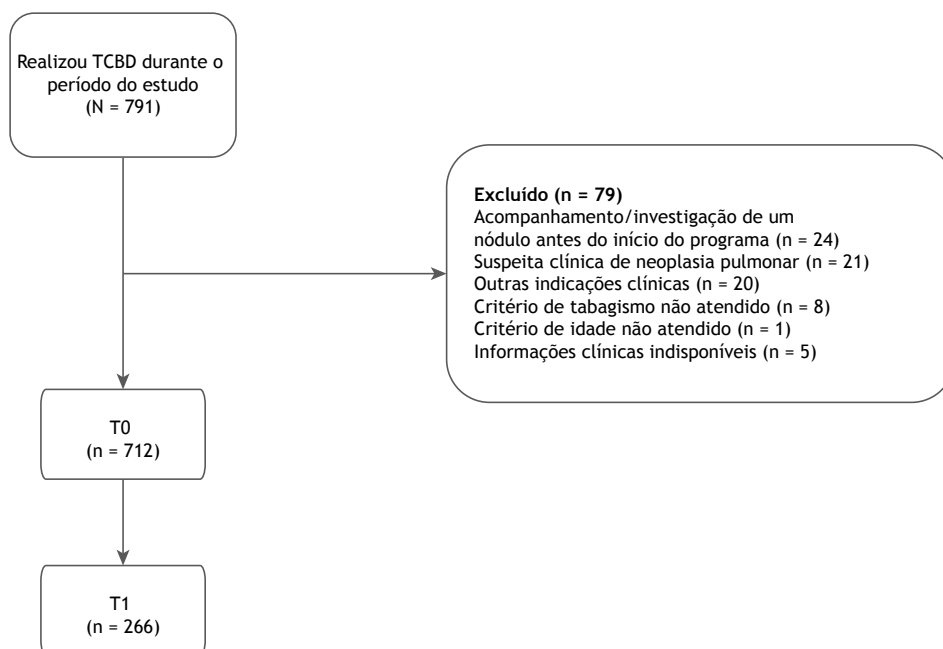


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos participantes. TCBD: TC de baixa dose; T0: primeira rodada de rastreamento; e T1: segunda rodada de rastreamento.

Tabela 1. Características dos pacientes em seguimento (N = 712).^a

Característica	Resultado
Faixa etária, anos	
55-59	188 (26,4)
60-64	219 (30,7)
65-69	169 (23,7)
70-74	101 (14,2)
75-80	35 (4,9)
Idade, anos	63,0 ± 5,7
Sexo	
Feminino	346 (48,5)
Masculino	366 (51,5)
IMC, kg/m ²	27,9 ± 5,4
< 30	438 (61,5)
≥ 30	198 (27,8)
Indisponível	76 (10,6)
Tabagismo	
Atual	398 (56)
Ex-fumante	296 (41)
Indisponível	18 (2)
VEF ₁ , L	1,67 ± 0,69
VEF ₁ , % previsto	
≥ 80	188 (26,4)
50-79	274 (38,4)
30-49	164 (23)
< 30	33 (4,6)
Indisponível	53 (7,4)
Principal diagnóstico ^b	
DPOC ^c	494 (69,3)
Aconselhamento/cessação do tabagismo ^d	72 (10,1)
Sequelas da tuberculose	28 (3,9)
Asma + DPOC	26 (3,6)
Avaliação da dispneia	24 (3,3)
Asma	19 (2,7)
Nódulo pulmonar prévio ^e	8 (1,1)
Somente rastreamento	8 (1,1)
Doença intersticial	7 (0,9)
Bronquiectasia	5 (0,7)
Apneia do sono	4 (0,5)
Tosse crônica	4 (0,5)
Rastreamento pré-operatório	3 (0,4)
Dor torácica	3 (0,4)
Silicose	2 (0,3)
Sarcoidose	1 (0,1)
Tuberculose ativa	1 (0,1)
Paracoccidiodomicose	1 (0,1)
Trombofilia	1 (0,1)
Dados indisponíveis/não relatados	26 (3,6)

^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^bMais do que um diagnóstico presente em 25 pacientes. ^cInclui diagnóstico clínico de bronquite crônica, assim como casos associados com outro diagnóstico, exceto asma. ^dTratamento/aconselhamento como principal motivo para o seguimento ambulatorial. ^ePacientes cujos nódulos foram identificados e diagnosticados como benignos logo antes o início do programa de rastreamento foram incluídos no estudo.

que o escore Lung-RADS regrediu em TCs subsequentes. Um achado importante foi que 19,3% (n = 22/114, T0 e T1 combinados) dos pacientes com rastreamento positivo foram perdidos no seguimento sem completar a investigação: 18,3% com escore Lung-RADS 3 e 20,3% com Lung-RADS 4 (T0 e T1 combinados).

Tabela 2. Resultados obtidos após a primeira rodada de TC de baixa dose (N = 712).^a

Achado	Resultado
Rastreamento negativo	613 (86)
Lung-RADS 1	342 (48)
Lung-RADS 2	271 (38)
Rastreamento positivo	99 (14)
Lung-RADS 3	53 (7,4)
Lung-RADS 4	46 (6,5)
4A	26 (3,6)
4B	14 (2,0)
4X	6 (0,8)
Enfisema detectado em TCBD	559 (78,5)
Achados pleuropulmonares incidentais em TCBD ^b	
Qualquer ^c	456 (64,0)
Bandas parenquimatosas/atelectasia cicatricial	270 (37,9)
Compatível com bronquiolite respiratória	118 (16,6)
Opacidades inflamatórias, outras	70 (9,8)
Bronquiectasias	51 (7,2)
Anormalidades intersticiais	33 (4,6)
Espessamento pleural/calcificação	10 (1,4)
Nenhum	256 (36,0)

Lung-RADS: *Lung CT Screening Reporting and Data System*; e TCBD: TC de baixa dose. ^aValores expressos em n (%). ^bExceto enfisema e nódulos pulmonares incluídos na descrição Lung-RADS. ^cMais de um achado pode estar presente nos pacientes.

Achados pleuropulmonares incidentais (além de enfisema) foram descritos em 64% dos exames tomográficos, incluindo bandas parenquimatosas/atelectasia cicatricial em 37,9% dos casos. As frequências de rastreamento positivo entre pacientes com e sem achados incidentais de TCBD foram semelhantes (16,4% e 12,5%, respectivamente; variação percentual = 3,9%; IC 95%: -1,3 a 9,6; p = 0,15). Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem enfisema em TCBD (15% e 9,8%, respectivamente; variação percentual = 5,2%; IC 95%: -1,15 a 10,1; p = 0,09).

DISCUSSÃO

Nosso estudo relata os resultados iniciais de um programa de rastreamento de câncer de pulmão em uma coorte de pacientes com características específicas que diferem das demais: foi desenvolvido em um cenário de alta prevalência de doenças granulomatosas e conduzido por pneumologistas para pacientes já em acompanhamento de doenças respiratórias crônicas controladas no contexto do sistema público de saúde brasileiro.

Embora nossos critérios de inclusão tenham sido praticamente os mesmos do *National Lung Screening Trial* (NLST),⁽⁴⁾ os pacientes incluídos em nosso estudo apresentavam um perfil clínico diferente, como esperado em uma coorte de pacientes com doenças pulmonares prévias em um contexto epidemiológico diverso. De fato, em nosso estudo, enfisema foi relatado em 78,5% dos pacientes durante a primeira rodada de TCBD, muito maior do que o relatado no

Tabela 3. Descrição de 15 casos de câncer primário de pulmão confirmados após rastreamento positivo.

Sexo, Idade (anos)	Lung-RADS	Histologia	TNM	Estadiamento	Tratamento
Rastreamento positivo (primeira rodada)					
Mulher, 59	4X	Adenocarcinoma	cT3 cN3 M1c	IVB	Quimioterapia
Mulher, 72	4A	Adenocarcinoma	pT1pN0M0	IA	Cirurgia
Mulher, 64	4A	Adenocarcinoma	pT1cN0M0	IA3	Cirurgia
Homem, 63	4X	Adenocarcinoma	cT1b cN0 M0	IA2	Radioterapia curativa (VMAT)
Mulher, 58 ^a	4A	Adenocarcinoma	T1aN2M1c	IVB	Radioterapia paliativa
Mulher, 78	4B	Adenocarcinoma	cT1b cN0 M0	IA2	Cirurgia
Mulher, 61	4X	Carcinoma de pequenas células	-	Doença extensa	? (avaliação oncológica fora do centro de rastreamento)
Mulher, 74	4B	Carcinoma pouco diferenciado (provável carcinoma espinocelular)	cT3 CN3 M1b	IVA	Quimioterapia + terapia-alvo (protocolo de pesquisa)
Mulher, 63	4B	Adenocarcinoma	pT3pN0M0	IIB	Cirurgia
Homem, 77	4B	Adenocarcinoma	cT2aN0M0	IB	Tratamento recusado inicialmente. Tratamento subsequente fora do centro.
Mulher, 55	4B	Adenocarcinoma	pT2aN0M0	IB	Cirurgia
Rastreamento positivo (segunda rodada)					
Homem, 71	4B	Adenocarcinoma	pT1b pN0 M0	IA2	Cirurgia
Mulher, 55 ^b	4X	Adenocarcinoma	T3N3M1a	IVA	? (avaliação oncológica fora do centro de rastreamento)
Homem, 60	4A	Adenocarcinoma	pT2apN0M0	IB	Cirurgia
Mulher, 56	4B	Adenocarcinoma	T2 cN2 M1c	IV	Quimioterapia

Lung-RADS: Lung CT Screening Reporting and Data System; e VMAT: volumetric modulated arc therapy. ^aDiagnóstico/estadiamento atrasado por 13 meses. ^bAtraso entre a TC de controle e investigação adicional (sugestão, 6 meses; conclusão, 22 meses). Nota: Um caso de metástase de câncer de mama não foi incluído nesta análise.

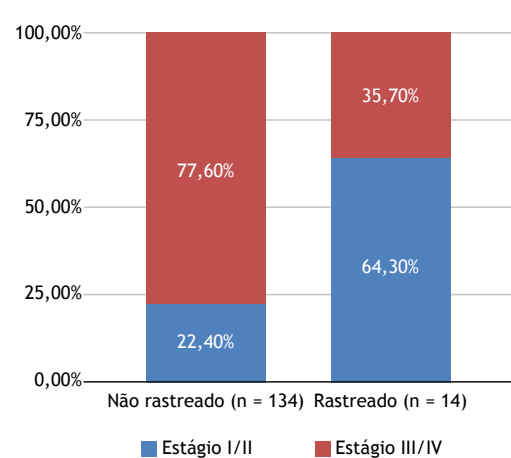


Figura 2. Estadiamento de carcinoma de pulmão de células não pequenas em pacientes que participaram do programa de rastreamento durante o período do estudo (2014-2019) e aqueles que não participaram do programa em 2017 (ponto médio do período do estudo).

NLST (30,7%).⁽¹⁴⁾ Da mesma forma, apenas 10,6% tinham histórico de DPOC/enfisema naquele estudo,⁽¹⁴⁾ enquanto que, em nosso estudo, o principal motivo de acompanhamento respiratório era DPOC (69,3%). Bandas parenquimatosas/atelectasia cicatricial também foram muito frequentes em nossa coorte, provavelmente refletindo infecções prévias, incluindo doenças granulomatosas localmente prevalentes.

Apesar dessas diferenças, as taxas de rastreamento positivo foram bastante semelhantes de acordo com a classificação Lung-RADS: A proporção de Lung-RADS 3 ou 4 foi de 13,6% e 14%, respectivamente, na reanálise do NLST⁽¹⁵⁾ e em nosso estudo. O mesmo ocorreu com a prevalência de câncer: 1% e 1,5%, respectivamente.

Em um contexto semelhante ao do presente estudo, Grover et al.⁽¹⁶⁾ avaliaram um programa de rastreamento em uma população previamente acompanhada devido a DPOC no sistema público de saúde do Reino Unido. A prevalência de câncer foi de 2% e, mais importante, 66,7% desses casos foram diagnosticados no estágio I ou II. Em nosso estudo, a proporção de casos precoces foi semelhante (64,3%) e, vale ressaltar, foi significativamente maior do que a proporção de casos detectados fora do programa de rastreamento em nossa instituição (22,4%) e em todo o país.⁽²⁾ Na verdade, nossos resultados podem ter subestimado o benefício potencial do rastreamento, porque uma revisão cuidadosa dos dados revelou que em 2 dos casos em estágio IV houve um atraso não intencional na realização de TC de controle e investigação diagnóstica adicional. De fato, não podemos ter certeza de que se evitássemos esses atrasos, ocorreria um estadiamento mais favorável, e entendemos que essas situações podem causar dificuldades reais em um programa de rastreamento.

Uma preocupação importante é que pacientes com doenças pulmonares e função pulmonar comprometida podem apresentar um potencial limitado para tratamento

Tabela 4. Resultados clínicos e/ou radiográficos finais após rastreamento positivo (T0 e T1).^a

Desfecho após escore Lung-RADS 3	T0 (n = 53)	T1 (n = 7)	Total (n = 60)
Regressão em TC precoce (até 6 meses)	28 (53.8)	3 (42,8)	31 (51,7)
Regressão em TC (1 ano)	8 (15.0)	1 (14,2)	9 (15,0)
Diagnóstico de neoplasia	1 ^b (1.9)	0 (0,0)	1 (1,7)
Diagnóstico de doença benigna	1 (1.9)	1 (14,2)	2 (3,3)
Perda de seguimento	9 (17.0)	2 (28,5)	11 (18,3)
Recusa de investigação subsequente	0 (0.0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Espera de tratamento	6 (11.3)	0 (0,0)	6 (10,0)
Desfecho após escore Lung-RADS 4	T0 (n = 46)	T1 (n = 8)	Total (n = 54)
Regressão em TC precoce (até 6 meses)	12 (26.0)	3 (37,5)	15 (27,8)
Regressão em TC (1 ano)	3 (6.5)	0 (0,0)	3 (5,5)
Diagnóstico de neoplasia	12 ^c (26.0)	3 (37,5)	15 (27,8)
Diagnóstico de doença benigna	6 (13.0)	0 (0,0)	6 (11,1)
Perda de seguimento	10 (21.7)	1 (12,5)	11 (20,3)
Recusa de investigação subsequente	2 (4.3)	1 (12,5)	3 (5,5)
Espera de tratamento	1 (2.2)	0 (0,0)	1 (1,9)

T0: primeira rodada de rastreamento; e T1: segunda rodada de rastreamento. ^aValores expressos em n (%).

^bEstabilidade por 6 meses durante controle; evolução para Lung-RADS 4 em 1 ano, posterior diagnóstico de neoplasia. ^cInclui um caso de metástase de câncer de mama.

com intenção curativa. Em nosso estudo, com exceção de 1 paciente que recusou tratamento, todos os pacientes em TNM I ou II receberam tratamento com intenção curativa (cirurgia ou radioterapia ablativa). Apesar do número significativo de pacientes com função pulmonar comprometida, incluindo mais de um quarto dos participantes com $VEF_1 < 50\%$ do valor previsto, acreditamos que pacientes cuidadosamente selecionados com base em seu contexto clínico geral podem ser candidatos adequados para rastreamento mesmo em tais níveis de comprometimento da função pulmonar.

O rastreamento com TCBD em países em desenvolvimento é um desafio e os esforços para estudá-lo e implantá-lo ainda são incipientes.^(17,18) No entanto, estudos como o de Santos et al.⁽¹⁹⁾ demonstram que as taxas de detecção de câncer e a necessidade de exames invasivos podem ser semelhantes às em países desenvolvidos. De fato, em um estudo recente de Hochegger et al.,⁽²⁰⁾ que avaliou retrospectivamente os resultados de rastreamento de 3.470 pacientes no Brasil (88% no sistema privado de saúde), os resultados foram bastante animadores: a prevalência de câncer foi de 2,1% e, mais importante, o estadiamento precoce foi identificado em 70,3% desses casos. Esses resultados são semelhantes aos em estudos internacionais, e os autores concluíram que a prevalência local de doenças granulomatosas não aumentou o número de biópsias pulmonares. Os resultados do nosso estudo vão na mesma direção e aumentaram significativamente o número de pacientes rastreados no sistema público de saúde (401 em Hochegger et al.⁽²⁰⁾ vs. 721 no presente estudo). Mesmo com as limitações inerentes ao contexto do sistema público de saúde, nossas taxas de estadiamento precoce foram semelhantes às de Hochegger et al.⁽²⁰⁾ — 64,3% vs. 70,3% — o que

representa um avanço muito importante em relação às taxas usuais sem rastreamento. Acreditamos que a expertise de centros acadêmicos ou de grande volume em um contexto multidisciplinar, com especialistas familiarizados com a epidemiologia local e o manejo de doenças granulomatosas, pode contribuir para resultados satisfatórios como os obtidos no presente estudo, sem investigações desnecessárias.

Finalmente, a taxa de perda de seguimento foi uma limitação significativa. Essa é uma preocupação constante na prática de rastreamento clínico em situações de vida real.⁽²¹⁾ Uma recente meta-análise de Lopez-Olivo et al.⁽²²⁾ incluiu 15 estudos americanos (16.863 pacientes) e encontrou uma taxa de adesão global de apenas 55%. Os autores⁽²²⁾ verificaram que os seguintes fatores tiveram importantes associações com a baixa adesão: tabagismo atual, minorias étnicas, idade < 65 anos, baixa escolaridade e programa de rastreamento descentralizado. Em nosso estudo, as razões para a baixa taxa de rastreamento em T1 não foram avaliadas, pois estavam além do escopo do estudo, e podem ter sido causadas por decisão do médico ou do paciente. No entanto, todos os rastreamentos positivos foram cuidadosamente revisados, e nossa perda de seguimento foi de aproximadamente 20%. Infelizmente, nosso estudo retrospectivo não conseguiu identificar as causas da não adesão às consultas ou da não realização das investigações solicitadas após um rastreamento positivo. Além das causas usuais de baixa adesão, um possível fator é que alguns pacientes com rastreamento positivo no final de 2019 podem ter tido dificuldades em agendar TCs de controle ou consultas médicas devido a restrições causadas pela pandemia de COVID-19 (a partir de março de 2020). Embora a alta taxa de pacientes perdidos no seguimento seja preocupante, entendemos que os problemas de adesão

em nosso estudo são semelhantes aos relatados em estudos da vida real^(22,23) e que detectar tais limitações pode ajudar a melhorar o programa, incluindo estratégias para contatar pacientes não aderentes e melhorar a “navegação” após um resultado positivo. Acreditamos também que os pacientes que já estão vinculados ao atendimento ambulatorial podem ter melhor adesão às rodadas subsequentes de rastreamento.

Em conclusão, um programa de rastreamento de câncer de pulmão para pacientes em acompanhamento respiratório no sistema público de saúde brasileiro em uma área com alta incidência de doenças granulomatosas e com alto índice de achados inflamatórios residuais em TC obteve resultados satisfatórios e comparáveis aos de outras coortes em diferentes contextos. A alta taxa de estadiamento precoce é encorajadora e

sugere um impacto benéfico no número de tratamentos com intenção curativa. A frequência de investigações incompletas após o rastreamento positivo aponta para a necessidade de monitoramento e intervenções constantes para garantir a adesão ao rastreamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FMS, MMRL, APGS, RSG e CFA: conceituação. FMS, MMRL e CFA: curadoria de dados. FMS e CFA: análise formal. CTMO, RUB, FMS, RSG, ACC, APGS e MMRL: investigação. FMS: redação do manuscrito. FMS, CFA, RSG, MMRL e APGS: edição e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- 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>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2019 [cited 2022 Jan 16]. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- 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>
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
- US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
- Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(5):e427-e494. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>
- Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde [homepage on the Internet]. Porto Alegre: Governo do Estado do Rio Grande do Sul [cited 2022 Jan 16]. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2020. Available from: <https://www.cevs.rs.gov.br/atuberculose-no-rio-grande-do-sul>
- Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis [published correction appears in *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Oct 16;0] [published correction appears in *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Nov-Dec;50(6):879-880]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):715-740. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017>
- Algranti E, Saito CA, Carneiro APS, Bussacos MA. Mortality from silicosis in Brazil: Temporal trends in the period 1980-2017. *Am J Ind Med*. 2021;64(3):178-184. <https://doi.org/10.1002/ajim.23215>
- Svartman FM, Sartori APG, Gutierrez RS, Brito RU, Oliveira CTM, Andrade CF. Lung cancer screening with low-dose CT in Brazil: results of the initial CT in the setting of clinical practice at a public hospital. *Amer J Resp Crit Care Med*. 2018;197:A7358. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A7358
- Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging*. 2014;29(5):310-316. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000097>
- American College of Radiology (ACR) [homepage on the Internet]. Reston, VA: ACR; [cited 2022 Jan 16]. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>
- Pinsky PF, Lynch DA, Gierada DS. Incidental Findings on Low-Dose CT Scan Lung Cancer Screenings and Deaths From Respiratory Diseases. *Chest*. 2022;161(4):1092-1100. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.11.015>
- Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015;162(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
- Grover H, Ross T, Fuller E. Implementation of targeted screening for lung cancer in a high-risk population within routine NHS practice using low-dose computed tomography. *Thorax*. 2020;75(4):348-350. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214303>
- Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in Lung Cancer Screening in Latin America. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00040>
- Shankar A, Saini D, Dubey A, Roy S, Bharati SJ, Singh N, et al. Feasibility of lung cancer screening in developing countries: challenges, opportunities and way forward. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(Suppl 1):S106-S121. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.03>
- dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Gheffer MC, Kay F, Trajano AL, et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):481-488. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
- Hochhegger B, Camargo S, da Silva Teles GB, Chate RC, Szarf G, Guimarães MD, et al. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BRELT2). *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100257. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00257>
- Sakoda LC, Henderson LM, Rivera MP. Adherence to Lung Cancer Screening: What Exactly Are We Talking About?. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(12):1951-1952. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202106-724VP>
- Lopez-Olivo MA, Maki KG, Choi NJ, Hoffman RM, Shih YT, Lowenstein LM, et al. Patient Adherence to Screening for Lung Cancer in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2025102. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25102>
- Pinsky PF, Miller E. Use and Outcomes of Low-Dose CT Scan Lung Cancer Screening in the Medicare Population. *Chest*. 2022;S0012-3692(22)00575-X. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.03.031>



Recomendações para oxigenoterapia domiciliar prolongada da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2022)

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano¹, Luiz Fernando Ferreira Pereira², Paulo Henrique Ramos Feitosa³, Marli Maria Knorst^{4,5}, Carolina Salim^{6,7}, Mauri Monteiro Rodrigues¹, Eloara Vieira Machado Ferreira⁸, Ricardo Luiz de Menezes Duarte⁹, Sonia Maria Togeiro¹⁰, Lícia Zanol Lorencini Stanzani³, Pedro Medeiros Júnior⁶, Karime Nadaf de Melo Schelini¹¹, Liana Sousa Coelho¹², Thiago Lins Fagundes de Sousa¹³, Marina Buarque de Almeida¹⁴, Alfonso Eduardo Alvarez¹⁵

RESUMO

Algumas doenças respiratórias crônicas podem evoluir com hipoxemia e, nessas situações, a oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) está indicada como opção terapêutica com o objetivo principal de melhorar a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes. O oxigênio domiciliar é usado há mais de 70 anos, e a ODP tem como base dois estudos da década de oitenta que demonstraram que o uso de oxigênio melhora a sobrevida de pacientes com DPOC. Existem evidências de que a ODP tem outros efeitos benéficos como melhora da função cognitiva e da capacidade de exercício e redução de hospitalizações. A ODP está indicada para outras doenças respiratórias que cursam com hipoxemia, segundo os mesmos critérios estabelecidos para a DPOC. Tem sido observado aumento no uso da ODP provavelmente pela maior expectativa de vida, maior prevalência de doenças respiratórias crônicas e maior disponibilidade de ODP no sistema de saúde. O primeiro consenso sobre ODP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia foi publicado em 2000; após 22 anos, apresentamos esta versão atualizada. Este documento é uma revisão não sistemática da literatura, realizada por pneumologistas que avaliaram evidências científicas e diretrizes internacionais sobre ODP nas diversas doenças que cursam com hipoxemia e em situações específicas (exercício, sono e viagens aéreas). Estas recomendações, tendo em vista a prática clínica, oferecem diversos quadros com informações sobre indicações, fontes de oxigênio, acessórios e estratégias para melhor eficiência, efetividade e uso seguro da ODP, assim como um modelo para sua prescrição.

Descritores: Oxigênio; Hipóxia; Oxigenoterapia; Atenção à saúde.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias crônicas podem evoluir com hipoxemia em repouso ou induzida pelo exercício, estando entre as principais causas de redução da qualidade e da expectativa de vida. Elas têm como consequência, especialmente devido às complicações infecciosas e internações, um alto custo para a assistência à saúde pública e suplementar, assim como para os pacientes e seus familiares. Para aqueles que progridem com hipoxemia, a prescrição da oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) poderá trazer benefícios, como redução da sensação de dispnéia, maior tolerância aos esforços e melhora na expectativa de vida.

O oxigênio domiciliar é usado empiricamente há mais de 70 anos, e o uso da ODP tem como base dois estudos de referência da década de 80: o do *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*⁽¹⁾ e o do *Medical Research Council Working Party*.⁽²⁾ Ambos demonstraram que o uso de oxigênio melhorava a sobrevida dos pacientes com DPOC.

A melhora da sobrevida com a ODP foi comprovada em pacientes com DPOC estável e hipoxemia crônica grave.⁽³⁻⁶⁾ Nas últimas décadas, acumularam-se evidências de que a ODP tem outros efeitos benéficos, tais como redução da depressão, melhora da função cognitiva, melhora da qualidade de vida, melhora da capacidade de exercício e redução de hospitalizações.⁽⁷⁻¹⁶⁾ Além disso, a ODP pode estabilizar ou mesmo

1. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – IAMSPE – São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Hospital Regional da Asa Norte, Brasília (DF), Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
7. Hospital da Polícia Militar de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
8. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
9. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP), Brasil.
11. Hospital Universitário Júlio Müller, Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT) Brasil.
12. Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
13. Hospital Universitário Alcides Carneiro, Universidade Federal de Campina Grande – HUAC/UFCG – Campina Grande (PB) Brasil.
14. Instituto da Criança, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
15. Departamento de Pneumologia, Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 20 maio 2022.

Aprovado: 31 agosto 2022.

Endereço para correspondência:

Maria Oliveira Castellano. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Avenida Ibirapuera, 981, CEP 04029-000, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 4573-8135. E-mail: maria_vera@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

reverter a hipertensão pulmonar (HP) e diminuir as arritmias cardíacas e a isquemia miocárdica em pacientes com DPOC.^(17,18) Entretanto, o uso de ODP para outras doenças respiratórias que cursam com hipoxemia grave é baseado em uma extrapolação de dados relativos à DPOC, respaldados amplamente nos conhecimentos da fisiologia respiratória e respiração celular, que são idênticas independentemente da doença que causou a hipoxemia, assim como suas repercussões sistêmicas.

O primeiro consenso sobre ODP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia foi publicado em 2000 e continua como referência para muitos protocolos de oxigenoterapia em nosso meio.⁽¹⁹⁾ Nesses últimos 22 anos, houve grande aumento no uso da ODP, em parte devido ao aumento da expectativa de vida e ao número crescente de pacientes diagnosticados com doenças pulmonares crônicas, com destaque para a DPOC e as doenças pulmonares intersticiais (DPI), além do fato de que a ODP está mais disponível no sistema de saúde. Além disso, nos últimos 2 anos, uma parcela de sobreviventes da COVID-19 precisou utilizar oxigênio por um período de transição ou se tornaram usuários crônicos.

No Brasil, os protocolos de fornecimento gratuito da ODP são municipais ou estaduais, e esse é um dos motivos para não dispormos de dados nacionais confiáveis sobre o número total de usuários. Nos EUA, mais de 1,5 milhão de pacientes faziam uso de ODP em 2018.⁽²⁰⁾

Em nosso meio, o acesso à ODP é garantido pelas Leis Orgânicas do Sistema Único de Saúde (Leis Federais n. 8080/90 e n. 8142/90) que dispõem sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde e a garantia desse direito a todo cidadão.

Foram reunidos 16 pneumologistas com expertise em oxigenoterapia, os quais revisaram de forma não sistemática a literatura e diretrizes internacionais em busca de evidências científicas sobre ODP nas diversas doenças que cursam com hipoxemia e sobre o uso de oxigênio em situações específicas (sono, exercício e viagens aéreas). Com ênfase na prática clínica elaboramos diversos quadros para facilitar o manejo dos pacientes com as principais indicações, fontes diversas para fornecimento de oxigênio e acessórios necessários, estratégias para melhor adesão, eficiência, efetividade, redução de custos e uso seguro da ODP, bem como um modelo para sua prescrição (Quadros 1-10 e Figura 1). Nestas recomendações, optamos pelo termo ODP apesar de entendermos que o sentido é mais amplo, ou seja, é suplementação de oxigênio para pacientes não hospitalizados que estejam em tratamento ambulatorial, para uso durante qualquer atividade, dentro ou fora do seu domicílio.

FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA HIPOXEMIA

O oxigênio é fundamental na fosforilação oxidativa, promovendo a síntese de ATP para a produção de energia. O conteúdo arterial de oxigênio depende da pressão parcial de oxigênio inspirado, que, por sua vez,

depende da pressão atmosférica, da ventilação, da troca gasosa realizada e da concentração de hemoglobina e de sua afinidade pelo oxigênio.⁽²¹⁾

Apenas uma pequena fração desse conteúdo (menos de 2%) encontra-se dissolvida no plasma, livre da hemoglobina. Ao nível do mar, a SpO_2 de 96-98% corresponde a aproximadamente 20 mL de oxigênio a cada 100 mL de sangue.⁽²²⁾ A oferta de oxigênio aos tecidos, por sua vez, depende do conteúdo arterial de oxigênio e do débito cardíaco (DC). Quanto menor a concentração de oxigênio, maior a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, consequentemente, menor a sua oferta aos tecidos. O aumento da temperatura corporal, a acidose por qualquer causa e/ou o aumento do 2,3-difosfoglicerato deslocam a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, diminuindo a afinidade ao oxigênio e aumentando sua oferta para os tecidos.⁽²³⁾

A avaliação da hipoxemia pode ser feita através do cálculo da diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($P(A-a)O_2$) ou do cálculo do índice de oxigenação (PaO_2/FiO_2). Em pacientes hipoxêmicos com $P(A-a)O_2$ dentro da normalidade o provável mecanismo fisiopatológico é a presença de hipoventilação. Naqueles com aumento da diferença e sem correção da hipoxemia com suplementação de oxigênio e/ou com aumento da FiO_2 , sugere-se a presença de *shunt* cardíaco ou intrapulmonar. Já naqueles com resposta, deve-se considerar desequilíbrio na ventilação-perfusão (V/Q) ou alteração da difusão.⁽²⁴⁾

A hipoxemia aguda ou crônica induz várias respostas fisiológicas com o objetivo de manter o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos. Quando a PaO_2 encontra-se abaixo de 60 mmHg, ocorre aumento do estímulo ventilatório, elevando a PaO_2 e reduzindo a $PaCO_2$. Os leitos vasculares que irrigam o tecido hipóxico se dilatam, induzindo a taquicardia compensatória para aumento do DC e melhora da oferta de oxigênio. A vasculatura pulmonar se contrai com o intuito de melhorar a relação V/Q nas áreas comprometidas. Se não houver resolução da hipoxemia, ocorrerá ativação renal para aumentar a produção de eritropoetina e estimular a eritrocitose, elevando a capacidade de transporte e fornecimento de oxigênio. Esses benefícios iniciais podem ter efeitos prejudiciais em longo prazo, uma vez que a vasoconstrição prolongada, a eritrocitose e o aumento do DC podem causar HP e insuficiência ventricular direita, diminuindo a sobrevida. Além disso, o custo energético decorrente do aumento da ventilação e da demanda de oxigênio pode contribuir para a desnutrição em pacientes com DPOC.⁽²¹⁻²⁴⁾

DEFINIÇÃO DE HIPOXEMIA

Ao nível do mar, a pressão barométrica é de 760 mmHg (ou 1 atm), a FiO_2 é de 0,21 (ou denominada pela prática clínica de 21%, terminologia que é usada nos trabalhos científicos e que será utilizada neste documento) e a PaO_2 é de 80-100 mmHg em indivíduos saudáveis. Portanto, a PaO_2 depende da altitude,

Quadro 1. Indicações da oxigenoterapia domiciliar.^a

Modalidade e parâmetros para indicação
Premissas Evidências fortes baseadas nos estudos de DPOC e no uso > 15 h/dia Aumenta a sobrevida, melhora a hemodinâmica pulmonar, a qualidade de vida, a qualidade do sono e a cognição. Não reduz a frequência das exacerbações O uso por 24 h tem efeito adicional sobre a sobrevida em relação ao uso por 12-15 h Gratuito nos programas municipais e estaduais da rede do SUS Avaliar a indicação com o paciente estável, com o tratamento otimizado e $SpO_2 \leq 92\%$ Confirmar a indicação através de gasometria arterial com o paciente em repouso, sentado e respirando ar ambiente Comprovar a correção da hipoxemia ($SpO_2 \geq 90-92\%$) e monitorar aumento da $PaCO_2$ Indicações $PaO_2 \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) ou $SpO_2 \leq 88\%$ PaO_2 56-59 mmHg (7,4-8,0 kPa) ou $SpO_2 \leq 89\%$ associada a HP, edema devido IC ou Ht > 55% Oxigenoterapia ambulatorial (exercícios e atividades físicas) $SpO_2 \leq 88\%$ durante atividade física e com melhora da tolerância ao exercício com o uso de oxigênio Ajuda a aumentar o número diário de horas de uso da oxigenoterapia Melhora a capacidade de exercício, mas há resultados controversos sobre a melhora da qualidade de vida Pode melhorar a duração e a intensidade do treinamento na reabilitação Oxigenoterapia noturna $SpO_2 \leq 90\%$ em $\geq 30\%$ do registro e evidência de HP ou eritrocitose (comprovar a melhora da SpO_2) Um estudo⁽¹⁵⁵⁾ não mostrou benefícios em pacientes sem critérios para oxigenoterapia domiciliar prolongada (baixo poder e adesão) Oxigenoterapia nas viagens aéreas (ver Quadro 9) Indicações: $SpO_2 < 92\%$ ou SpO_2 de 92-95% e $\leq 84\%$ no TC6 ou no TSHA Oxigenoterapia paliativa Em geral não há indicação para pacientes dispneicos com doença avançada e sem hipoxemia O efeito do oxigênio para alívio da dispneia é inferior ao dos opiáceos

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Jacobs et al.,⁽²⁰⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ Lacasse et al.,⁽¹⁵⁵⁾ e Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.⁽¹⁵⁶⁾ SUS: Sistema Único de Saúde; HP: hipertensão pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; Ht: hematócrito; TC6: teste de caminhada de seis minutos; e TSHA: teste de simulação de hipóxia em altitude.

mas também deve ser corrigida para a idade (com o envelhecimento temos uma redução progressiva da PaO_2). A hipoxemia é definida quando a PaO_2 encontra-se abaixo do limite inferior da normalidade; entretanto, isso não significa obrigatoriamente que haverá necessidade de suplementação de oxigênio.

Classicamente, a indicação de ODP é baseada em trabalhos sobre DPOC e extrapolada para as demais doenças respiratórias crônicas. A oximetria de pulso é usada para triar os pacientes com hipoxemia em repouso; quando a SpO_2 for $\leq 92\%$, está indicada a solicitação de gasometria arterial coletada em ar ambiente; além disso, também se deve avaliar a presença ou não de hipercapnia. Os critérios para indicação de ODP são os seguintes: hipoxemia grave com $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou $SaO_2 \leq 88\%$ ou $PaO_2 \leq 59$ mmHg ou $SaO_2 \leq 89\%$ na presença de edema, *cor pulmonale* (HP) e/ou policitemia (hematócrito > 55%).^(6,20,25) A duração diária da ODP deve ser de, no mínimo, 15 h/dia, incluindo o período de sono, e o fluxo de oxigênio deve ser o suficiente para elevar a PaO_2 acima de 60 mmHg ou a SpO_2 acima de 90%.^(6,20,25)

Para hipoxemia induzida pelo exercício, utiliza-se como definição a redução $\geq$ quatro pontos da SpO_2 durante o esforço, mesmo que a avaliação basal da SpO_2 esteja dentro dos valores de normalidade. A ODP nessa situação é controversa na literatura, devendo-se considerar a melhora da sensação da dispneia após a suplementação de oxigênio ou para uso durante a reabilitação pulmonar.

Os mecanismos de ação da suplementação de oxigênio vão além da correção da hipoxemia e da melhor oferta de oxigênio para as células. Em indivíduos normais expostos a condições hipoxêmicas, o acúmulo de fatores induzidos pela hipoxemia no núcleo das células regula positivamente vários genes responsáveis pelas respostas fisiológicas à hipóxia, incluindo o remodelamento da vasculatura pulmonar, culminando em HP e aumento da eritropoiese.^(26,27) Estudos limitados, baseados em modelos animais, sugerem que alguns dos efeitos terapêuticos da ODP são mediados pela inibição dos fatores induzidos pela hipoxemia.⁽²⁸⁾

ODP EM PACIENTES COM DPOC

Embora estudos observacionais tenham sugerido benefícios da utilização de oxigênio suplementar na DPOC, dois ensaios clínicos randomizados (ECR) foram fundamentais para estabelecer as bases para o uso da ODP.^(1,2) O estudo do *Medical Research Council Working Party*⁽²⁾ acompanhou por 5 anos 87 pacientes com DPOC que apresentavam hipoxemia grave, hipercapnia e *cor pulmonale*. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, grupo placebo (sem suplementação de oxigênio) e grupo tratamento com ODP por no mínimo 15 h/dia. No término do seguimento, a mortalidade foi 45,2% no grupo que recebeu oxigênio e 66,7% no grupo controle.⁽²⁾ O ECR do *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*⁽¹⁾ randomizou em dois grupos 203 pacientes hipoxêmicos com DPOC: suplementação contínua de

Quadro 2. Fontes de oxigênio gasoso de alta pressão.^a

Fontes	Vantagens	Desvantagens
	Cilindros estacionários - Em geral de 20 a 50 L (30-75 kg)	
	• Disponíveis em todo país • Gratuitos pelo SUS • Armazenam O₂ por dias • Não necessitam de fonte de energia • Podem liberar altos fluxos de O₂	• Pesados e difíceis de transportar • Necessário suporte adequado para deslocamentos • Risco de quedas e explosões • Baixa autonomia: um cilindro de 50 L com uso de fluxo a 1 L/min 24 h/dia, duraria em média 125 h (recarga a cada 5 dias) • Alto custo devido a múltiplas recargas por mês • Limitam o paciente ao domicílio
	Cilindros portáteis - Em geral de 3 a 5 L	
	• Facilitam o uso fora do domicílio (ambulatorial) • Peso varia de 3,5 a 5,5 kg	• Baixa autonomia dependendo da pressão e do tamanho: cilindro de 3 L e fluxo de 1 L/min duraria 4,5 h • Dependendo do tamanho, do peso e do grau de dispneia, pode ser necessário o uso de um carrinho para ajudar nos deslocamentos dos pacientes

Observações:

- 1 bar = 0,988 atm; 1 kgf/cm² = 0,97 atm; e 1 atm = 760 mmHg. Na prática, 1 atm = 1 bar = 1 kgf/cm²
- Cilindro de 50 L internos com pressão de 200 bar expande para 10.000 L (10 m³) na atm
- Duração em minutos = (N litros do cilindro × pressão no manômetro)/N de L/min de O₂
- Cilindro que libera 10.000 L na atm, fluxo de 2 L/min: autonomia de 5.000 min ou 83,3 h (3,4 dias)
- Portátil que libera até 270 L na atm (3 L × 90 bar) com fluxo de 1 L/min: autonomia de 270 min ou 4,5 h
- Nebulização com fluxo de 6 L/min por 15 min consome 90 L de O₂

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Jacobs et al.,⁽²⁰⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ O'Driscoll et al.,⁽¹²⁴⁾ Hardavella et al.⁽¹⁵⁷⁾ e Chest Foundation.⁽¹⁵⁸⁾ SUS: Sistema Único de Saúde; e atm: atmosfera.

oxigênio ou somente durante a noite por 12 h. O tempo de seguimento foi de 12 meses, e a mortalidade foi maior no grupo que recebeu oxigênio noturno (razão de risco = 1,94; p = 0,01).

Os estudos que demonstraram aumento de sobrevida com a ODP incluíram pacientes com hipoxemia grave (PaO₂ ≤ 55 mmHg ou SaO₂ ≤ 88%). Por outro lado, o uso da ODP em portadores de DPOC com hipoxemia moderada não mostrou benefícios na sobrevida.⁽²⁹⁻³¹⁾ Além desses estudos, outros realizados em indivíduos com DPOC demonstram que a ODP tem outros benefícios em pacientes hipoxêmicos graves com DPOC, tais como melhora da qualidade de vida, da capacidade de exercício e da capacidade cognitiva, assim como redução da resistência vascular pulmonar, da pressão no átrio direito, da morbidade cardiovascular e da frequência de hospitalizações.^(13,15-18,32-34)

Como mencionado anteriormente, os mecanismos de ação da suplementação de oxigênio vão além da correção da hipoxemia e da melhor oferta de oxigênio para as células. Em indivíduos normais expostos a condições hipoxêmicas, o acúmulo de fatores induzidos pela hipoxemia no núcleo das células regula positivamente vários genes responsáveis pelas respostas fisiológicas à hipóxia, incluindo o remodelamento da vasculatura pulmonar, que leva à HP e aumento da eritropoiese.^(26,27) Estudos limitados, baseados em modelos animais,

sugerem que alguns dos efeitos terapêuticos da ODP são mediados pela inibição dos fatores induzidos pela hipoxemia.⁽²⁸⁾

Na DPOC, a ODP é indicada para pacientes com hipoxemia grave persistente, clinicamente estáveis, e com terapia medicamentosa otimizada por, no mínimo, um mês. Aqueles instáveis como, por exemplo, após uma exacerbação recente, devem receber suplementação de oxigênio temporariamente até reavaliação clínica em 1-3 meses após a descompensação, uma vez que cerca de 50% não necessitarão de ODP no seguimento.^(35,36) Recomenda-se que todos os pacientes avaliem a necessidade de aumentar o fluxo de oxigênio durante o exercício e o sono. Os fluxos excessivos de oxigênio devem ser evitados para minimizar os efeitos colaterais do oxigênio, especialmente a piora da hipercapnia em pacientes retentores de gás carbônico, com aumento do risco de depressão do sensorio e, em casos extremos, de coma por narcose,⁽³⁷⁾ sugerindo-se manter a SpO₂ em 90-92%.

A oximetria de pulso é usada para triar os pacientes com hipoxemia; quando a SpO₂ for ≤ 92%, é indicada a realização de gasometria arterial. A gasometria arterial é necessária para indicar a ODP e também é útil para detectar a presença de hipercapnia. Como mencionado anteriormente, os critérios para indicação de ODP são PaO₂ ≤ 55 mmHg ou SaO₂ ≤ 88% ou PaO₂

Quadro 3. Fontes de oxigênio líquido (envasados a -183°C ; 1 L oxigênio líquido = 860 L de oxigênio gasoso).^a

Fontes	Vantagens	Desvantagens
	Cilindros/tanques de alumínio estacionários para uso domiciliar (volume, 20-40 L; peso, 40-65 kg)	
	- Sem fonte de energia - Silenciosos - Tanques com rodas facilitam deslocamentos no domicílio - Recarregam cilindros portáteis - Boa autonomia com recargas cada 8-20 dias dependendo do volume do tanque e do fluxo - Liberam fluxos de até 7 L/min	- Tamanho e peso dificultam o transporte - Limitam a movimentação do paciente no domicílio - Risco de queimaduras por congelamento, especialmente nas recargas dos portáteis - Disponíveis apenas nas grandes cidades - Custo relativamente elevado, mas menor do que do cilindro gasoso
	Pequenos cilindros portáteis de alumínio (volume, 0,5-1,2 L; peso, 2,5-3,9 kg)	
	- Pequenos e leves - Facilitam deslocamentos fora do domicílio - Autonomia para fluxo de 1 L/min (variação, 5-14 h) - Podem ser transportados pelos pacientes - Podem ser recarregados nos cilindros/tanques domiciliares	- Baixa autonomia com fluxos ≥ 3 L/min - Não disponíveis pelo SUS - Alto custo

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽¹⁹⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ O'Driscoll et al.,⁽¹²⁴⁾ Hardavella et al.⁽¹⁵⁷⁾ e Chest Foundation.⁽¹⁵⁸⁾ SUS: Sistema Único de Saúde.

≤ 59 mmHg ou $\text{SaO}_2 \leq 89\%$ na presença de edema, HP, *cor pulmonale* e/ou policitemia (hematócrito $> 55\%$).^(6,20,25)

Os pacientes hipoxêmicos com suspeita de síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS) ou de hipoventilação alveolar devem ser encaminhados para polissonografia. Vale ressaltar que nessas situações a correção da hipoxemia pode ocorrer somente com o uso de ventilação não invasiva, mesmo sem suplementação de oxigênio.⁽³⁸⁾

Em relação aos fumantes, esses devem ser encaminhados para programas de cessação do tabagismo e orientados a não fumar durante o uso de oxigênio, não porque seja um gás inflamável, mas por ser um acelerador da combustão e aumentar o risco de incêndios e explosões.⁽³⁹⁾ Além disso, fumar aumenta a concentração de monóxido de carbono no sangue, que tem alta afinidade com a hemoglobina e reduz o transporte do oxigênio.^(6,25,27)

A adesão ao tratamento é fundamental para alcançar os benefícios esperados com a ODP. A adesão pode variar de 45% a 70% e pode ser melhorada através da identificação de barreiras, facilitadores e atitudes dos prescritores.⁽⁴⁰⁾ Muitos pacientes usam o oxigênio por menos de 15 h/dia e/ou com fluxos abaixo do prescrito

por seus médicos devido à falta de orientações sobre a sua doença e o papel do oxigênio no tratamento, pouca melhora dos seus sintomas ou medo de ficar dependente da ODP.^(6,20,25,41,42) A qualidade do suporte da equipe de saúde melhora a adesão do paciente ao uso correto do oxigênio (Quadro 6). Da mesma maneira que a indicação deve ser bem avaliada, a suspensão da ODP deve ser criteriosa. Oba et al.⁽⁴³⁾ observaram que apenas 35% dos pacientes foram reavaliados corretamente e que a taxa de reavaliação adequada foi significativamente maior entre os pneumologistas do que entre os generalistas (65% vs. 17%).

ODP NAS DEMAIS DOENÇAS PULMONARES CRÔNICAS

Fibrose cística

Na fibrose cística (FC) a infecção crônica e recorrente das vias aéreas causa danos pulmonares que resultam em hipoxemia crônica, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte.^(44,45) A proporção de pacientes com FC em uso de oxigênio é desconhecido, e o impacto da ODP na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes permanece incerto.⁽⁴⁵⁾ Uma revisão⁽⁴⁵⁾ incluindo 11 estudos sobre o uso de oxigênio

Quadro 4. Concentradores de oxigênio (retirado do ar ambiente).^a

Concentradores	Vantagens	Desvantagens
	Estacionários para uso contínuo domiciliar	
	• Tamanho médio e rodas facilitam deslocamentos dentro do domicílio • Dezenas de marcas e opções de preços • Os modelos mais novos são quase silenciosos • Modelos mais novos têm fluxos de O₂ de até 10 L/min • Horímetro^b facilita a avaliação da adesão	• Alto custo: 5-15 mil reais • Alto consumo de energia elétrica (solicitar desconto na conta de luz) • Modelos mais antigos são maiores e fazem mais ruído • Maioria com fluxo de O₂ limitado a 5 L/min
	Portáteis	
	• Pequenos • Relativamente leves (3-5 kg) • Facilitam deslocamentos fora do domicílio • Liberados para uso em voos na maioria das empresas aéreas • Fluxo de pulso: menor consumo de O₂ e maior autonomia	• Autonomia das baterias varia de 3 a 12 h • Fluxo contínuo de O₂ geralmente limitado a 2 L/min • Alto custo (10-20 mil reais): custo aumenta quanto maior for a autonomia das baterias, menor o peso e se tem fluxo de pulso (O₂ liberado na inspiração)

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽¹⁹⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ O'Driscoll et al.,⁽¹²⁴⁾ Hardavella et al.,⁽¹⁵⁷⁾ Chest Foundation,⁽¹⁵⁸⁾ American Association for Respiratory Care⁽¹⁵⁹⁾ e Tanni et al.⁽¹⁶⁰⁾ ^bIndica a quantidade de tempo de uso do concentrador.

em pacientes com FC, com apenas 1 estudo sobre seu benefício de longo prazo, concluiu que a ODP não teve efeito perceptível sobre a mortalidade, frequência de hospitalização e progressão da doença comparado ao grupo sem uso de oxigênio, apesar da redução do absenteísmo na escola e no trabalho.

Há poucas evidências para a indicação da ODP em pacientes com FC avançada, ainda que em curto prazo tenha sido demonstrada alguma melhora na PaO₂ durante o sono e o exercício.⁽⁴⁶⁾ Nas diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation*,⁽⁴⁷⁾ é sugerido que pacientes com FC avançada sejam avaliados anualmente quanto a hipoxemia de esforço e noturna, hipercapnia e HP, sendo preconizado o uso de oxigênio em pacientes com SpO₂ ≤ 88% durante o sono ou induzida pelo exercício. As diretrizes da *British Thoracic Society*⁽⁶⁾ recomendam que sejam utilizados os mesmos critérios de indicação usados para a DPOC na FC.

DPI

A DPOC e as DPI são as principais indicações de ODP.⁽⁴⁸⁾ Os grandes e recentes ECR em fibrose

pulmonar idiopática concluíram que 21-28% dos participantes dos estudos receberam terapia de oxigênio suplementar.^(49,50) No entanto, essas taxas não diferenciaram hipoxemia em repouso ou isolada de esforço. Um estudo retrospectivo com 400 pacientes na Austrália em clínicas especializadas em DPI relatou uma prevalência de hipoxemia em repouso de 3,5%.⁽⁵¹⁾

As definições de hipoxemia de esforço variam amplamente, mas independentemente disso, ela é comum em pacientes com DPI, inclusive sendo mais grave do que na DPOC quando comparada com a gravidade do comprometimento da função pulmonar. Além disso, a hipoxemia de esforço é um fator de pior prognóstico para esses pacientes.⁽⁵²⁻⁵⁵⁾ A hipoxemia noturna acomete aproximadamente 27% dos pacientes, e a associação com distúrbios respiratórios do sono pode aumentar essa prevalência.⁽⁵⁶⁾

O benefício da ODP nas DPI é incerto. Uma revisão sistemática⁽⁵⁷⁾ não mostrou efeitos consistentes sobre a dispneia durante o esforço, embora a capacidade de exercício tenha melhorado. Os estudos sobre uso de

Quadro 5. Dispositivos e acessórios para oxigenoterapia domiciliar prolongada.^a

Opções	Vantagens	Desvantagens
Cânulas nasais - Baixo fluxo de O₂ em grande volume de ar - Cada 1 L/min acresce 3-4% de O₂ no ar inspirado - Fluxo de 1-6 L/min, FiO₂ de 24-50% 	- Leves - Silicone mais confortável do que de plástico - Mais cômodas para os pacientes - Não prejudicam a fala - Facilitam a alimentação	- Concentração de O₂ varia com a doença e o padrão respiratório - Variação na FiO₂ para determinado fluxo, p.ex: 2 L/min, FiO₂ de 24-35% - Fluxo > 4 L/min pode causar desconforto - Podem irritar as narinas - Obstrução nasal intensa pode prejudicar o fluxo de O₂
Máscaras faciais (simples) - Plástico transparente - Pequeno volume - Presas por elásticos 	- Não irritam ou machucam as narinas - Para fluxo de 5-10 L/min, FiO₂ de 35-55%	- Cobrem o nariz e a boca - Prejudicam a conversação - Precisam ser retiradas para alimentação - Podem incomodar e causar sufocação (claustrofobia)
Outras formas - Máscaras de Venturi  - Máscaras com reservatório  - Cateter transtraqueal 	- Indicadas para situações especiais nas quais é preciso fornecimento de concentrações precisas de O₂, tanto altas em hipoxêmicos graves, quanto baixas em retentores de CO₂ - Aumenta o custo devido à necessidade de maiores fluxos de O₂ - Fluxos variam de acordo com cada fabricante; em geral, 4-15 L/min, para concentração de O₂ de 24-60% - Muito utilizadas na insuficiência respiratória aguda em pacientes com necessidade de altos fluxos de oxigênio - Fluxo de 10-15 L/min de O₂ - FiO₂ de 80-95% (fluxo < 10 L/min pode colapsar o reservatório) - Benefícios estéticos e de redução do consumo do O₂ - Punção transtraqueal tem pequenos riscos de complicações - Efeitos adversos com manutenção prolongada dentro da via aérea - Não utilizar em pacientes hipersecretores	

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Jacobs et al.,⁽²⁰⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ O'Driscoll et al.,⁽¹²⁴⁾ Hardavella et al.,⁽¹⁵⁷⁾ Chest Foundation⁽¹⁵⁸⁾ e Schwartz et al.⁽¹⁶¹⁾ Observação: nos fluxos ≤ 5 L/min, o uso de mangueira ≤ 30 m não altera os fluxos ou a FiO₂. (Aguilar et al.).⁽¹⁶²⁾

ODP em DPI têm alto risco de viés, não sendo possível estimar o seu impacto na sobrevida.⁽⁵⁷⁾ As diretrizes clínicas atuais têm consistentemente recomendado a ODP para pacientes com DPI com os mesmos critérios utilizados para pacientes com DPOC.^(4,6,58-62)

HP

A HP pré-capilar é um diagnóstico hemodinâmico que engloba hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo I), HP por doenças respiratórias (grupo III) e HP

tromboembólica crônica (grupo IV), e pode evoluir com hipoxemia.⁽⁶³⁾ Há vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipoxemia, como a redução do DC dos pacientes com HP, alteração da relação V/Q, *shunt* direita-esquerda e redução da capacidade de difusão do oxigênio, podendo ser intensificada pela vasoconstrição pulmonar.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾

Um estudo realizado por Ulrich et al.⁽⁶⁴⁾ demonstrou que o uso de oxigênio suplementar na HAP e na HP tromboembólica crônica resultou em benefício

Quadro 6. Estratégias para melhorar a eficácia e a efetividade da oxigenoterapia domiciliar prolongada.

- Educar o paciente sobre a sua doença e o papel do O₂
 - Ressaltar a importância da boa adesão aos tratamentos medicamentosos e do uso correto do O₂ (pelo menos 15 h/dia, incluindo o período de sono)
 - Explicar que o desfecho da ODP é o aumento da qualidade e da expectativa de vida
 - Orientar sobre sintomas de retenção de CO₂
 - Orientar sobre o manuseio dos dispositivos
 - Orientar como evitar ou reduzir os riscos do uso do O₂ (ver detalhes no Quadro 7)
- Preencher corretamente os protocolos das secretarias de saúde
- Fornecer relatório para isenção/desconto na taxa de energia elétrica se usar concentrador
- Definir em comum acordo com o paciente e baseado nas indicações, nas preferências pessoais, nas disponibilidades e nos custos
 - Fonte de O₂: cilindro gasoso, cilindro líquido ou concentrador
 - Uso através de cânulas, cateteres ou máscaras
 - Necessidade de umidificação (faltam evidências fortes)
 - Sem indicação para uso de baixos fluxos de O₂ (abaixo de 5 L/min)
 - Usar umidificadores por nebulização com água aquecida (32-36 °C) em pacientes com necessidade de altos fluxos de oxigênio ou traqueostomizados
 - Umidificação com frascos de água sem nebulização não tem evidências de benefícios e aumenta os riscos de infecções
- Monitorar e orientar através de consultas, visitas domiciliares, fotos/vídeos caseiros, e-mails, aplicativos ou redes sociais
 - Adesão por avaliações diretas e/ou indiretamente através de:
 - Conversa com o paciente e os seus familiares
 - Consumo de energia elétrica em usuários de concentradores estacionários
 - Duração e intervalo das recargas dos cilindros estacionários
 - Leitura dos horímetros dos concentradores
 - Redução do hematócrito e da resposta ao tratamento
 - Manuseio e higienização adequada das fontes de O₂ e dos acessórios
 - Acessórios: lavar com água e sabão, limpar com solução água/vinagre (10:1) seguida com água quente e deixar secar ao ar livre
 - Trocar cânulas e máscaras regularmente
 - Limpar os filtros dos concentradores, seguindo as orientações dos fabricantes
 - Fluxo adequado de O₂ para a SpO₂ alvo
 - Atenção para a descalibração e variações dos fluxos entre fluxômetros
- Checar periodicamente a manutenção da indicação do O₂ especialmente
 - Nos pacientes com melhora do controle clínico da doença
 - Naqueles com indicações após a alta hospitalar: rever a indicação após um mês

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Jacobs et al.,⁽²⁰⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ O'Driscoll et al.,⁽¹²⁴⁾ Chest Foundation⁽¹⁵⁸⁾ e American Association for Respiratory Care.⁽¹⁵⁹⁾ ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada.

na capacidade de exercício e na qualidade de vida. Além disso, houve melhora na SpO₂ noturna e nos transtornos do sono naqueles com hipoxemia induzida pelo exercício e distúrbios do sono (apneias do sono e hipoxemia noturna). Embora o tempo de suplementação de oxigênio tenha sido curto (até 5 semanas), não se sabe se os efeitos positivos da suplementação de oxigênio durante o exercício se refletirão em benefícios em longo prazo.^(67,68) Um estudo observacional sobre HAP concluiu que o risco de morte foi significativamente maior entre os pacientes com DL_{CO} acentuadamente reduzida (< 40% do predito) sem suplementação de oxigênio quando comparados com os que receberam a suplementação. No entanto, esse último grupo foi medicado com mais fármacos específicos para HAP, caracterizando um viés de seleção.⁽⁶⁹⁾

O uso de ODP em pacientes adultos com síndrome de Eisenmenger permanece controverso, com poucos dados na literatura. Um estudo prospectivo controlado⁽⁷⁰⁾ não mostrou impacto do uso de oxigênio noturno sobre capacidade de exercício, história natural da doença e sobrevida no período de seguimento de 2 anos. Assim, o uso da ODP é facultativo nesses pacientes, e a indicação deverá ser individualizada.⁽⁷⁰⁾

As recomendações das diretrizes sobre o uso de oxigênio suplementar na HP são controversas provavelmente devido à ausência de estudos de longo prazo.⁽⁷¹⁾ Apesar de evidências limitadas, sugere-se que a ODP seja prescrita para pacientes com HP e PaO₂ < 60 mmHg, considerando o benefício sintomático e a correção da dessaturação aos esforços.^(6,25)

Quadro 7. Recomendações para o uso seguro de oxigênio.^a

- Irritação de mucosas e ressecamento de secreções
 - Usar umidificadores e/ou cloreto de sódio em gel nasal
- Incêndios e queimaduras
 - Não fumar ou deixar que fumem no domicílio durante o uso do O₂
 - Não ficar perto de fontes de fogo como fogões, cigarros, velas e outras
 - Não usar óleos emolientes devido ao risco de combustão
 - Secar bem as mãos após o uso de álcool em gel
- Vazamento e explosões
 - Trabalhar com empresas que seguem as boas práticas no transporte e manuseio dos cilindros, especialmente das suas válvulas
 - Fazer a manutenção e os reparos somente com profissionais treinados
 - Facilitar o acesso e o acondicionamento dos cilindros no domicílio
 - Manter os cilindros na vertical, em locais arejados, sem exposição ao sol e longe de fontes de calor (> 5 metros)
 - Fechar as válvulas quando não estiver usando o O₂
 - Evitar choques, golpes, tombamentos e quedas dos cilindros
 - Evitar mudanças do local dos cilindros sem um motivo importante
 - Seguir rigorosamente as orientações para o manuseio dos cilindros, especialmente durante a recarga de cilindros portáteis de O₂ líquido, devido aos riscos de queimaduras por gás gelado (-183 °C)
- Retenção de CO₂
 - Reduzir o fluxo de O₂ em pacientes com ou em risco de retenção de CO₂
 - Manter SpO₂ entre 90% e 92%
 - Se necessário, monitorar a PaCO₂ e o pH
- Toxicidade pulmonar
 - Evitar altos fluxos, especialmente com FiO₂ acima de 50%

^aBaseado em Hardinge et al.,⁽⁶⁾ Jacobs et al.,⁽²⁰⁾ González-Moro et al.,⁽²⁵⁾ O'Driscoll et al.,⁽¹²⁴⁾ Chest Foundation⁽¹⁵⁸⁾ e American Association for Respiratory Care.⁽¹⁵⁹⁾

ODP NAS DOENÇAS CRÔNICAS AVANÇADAS E CUIDADOS PALIATIVOS

Promover intervenções precoces que não apenas aliviem os sintomas causados pela progressão da doença, mas que também reduzam idas aos serviços de emergência e hospitalizações e que garantam suporte no estágio final de vida é fundamental no planejamento dos cuidados paliativos. Idealmente, isso exige a participação de uma equipe multidisciplinar composta por médicos, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais, com conhecimento e preparo apropriados; contudo, o médico responsável com adequada compreensão do quadro do paciente já é capaz de elaborar o manejo da progressão da doença, priorizando o controle dos sintomas.⁽⁷²⁾

Em relação ao uso de oxigenoterapia em cuidados paliativos, a indicação requer, além da avaliação das causas passíveis de reversão e de critérios objetivos como a SpO₂, uma avaliação global das necessidades do paciente e de um plano terapêutico individualizado. Esse deve ser elaborado de maneira compartilhada entre a equipe, o paciente e os cuidadores.⁽⁷³⁾

A ODP poderá aliviar a dispneia se essa estiver associada à hipoxemia, lembrando que a dispneia é uma sensação subjetiva e muitas vezes independente da hipoxemia.⁽⁴⁾ O controle de sintomas de pacientes

com doenças crônicas avançadas é um recurso terapêutico amplamente discutido. Estudos científicos e recomendações atuais demonstram utilidade limitada da oxigenoterapia em algumas situações.⁽⁷⁴⁾ Na prática, observa-se que os benefícios da oxigenoterapia são superestimados, enquanto os seus possíveis riscos e limitações são subestimados. Um estudo observacional com 114 pacientes em fase final de vida não revelou benefício na utilização de oxigênio, não havendo diferença entre a administração de oxigênio ou de ar medicinal para o alívio dos sintomas quando a PaO₂ > 55 mmHg.⁽⁷⁵⁾ A eventual melhora seria decorrente do contato da face com ar fresco, com estimulação do nervo trigêmeo e diminuição da dispneia; portanto, sem benefício da oxigenoterapia nesse contexto. As diretrizes da *British Thoracic Society*,⁽⁶⁾ por exemplo, recomendam que o uso de oxigênio seja restrito àqueles pacientes com SpO₂ < 90% em ar ambiente e que não há papel para o monitoramento rotineiro da SpO₂ desde que o paciente esteja confortável nos últimos dias de vida.⁽⁷⁶⁾

Dentre os efeitos colaterais da oxigenoterapia, destacam-se a hipercapnia aguda com efeitos centrais e a lesão pulmonar por estresse oxidativo que ocorre, em geral, com fluxos elevados de oxigênio.⁽⁷⁷⁾ O uso do equipamento pode também levar à restrição de atividades, ressecamento das mucosas e desconforto

Quadro 8. Aspectos fundamentais dos protocolos para uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada.

• Premissas

- A ODP é fornecida gratuitamente pelo SUS através das secretarias municipais ou estaduais de saúde mediante o preenchimento de protocolos
- Os pacientes e seus familiares devem receber orientações sobre a sua doença e sobre o papel do O₂, assim como os seus benefícios e os cuidados para reduzir riscos (ver Quadro 7)

• Protocolo para liberação da ODP

Identificação completa do paciente e/ou do responsável

- Nome, sexo, data de nascimento, escolaridade, profissão, endereço e telefones para contato
- Indicação do O₂, doença de base, comorbidades e medicações utilizadas pelo paciente

Documentação essencial

- Gasometria arterial
- Relatório sobre a doença de base com descrição dos resultados dos exames relevantes
- Cópias da carteira de identidade, CPF, cartão do SUS (e do responsável)
- Exames: radiografia e hemograma
- Comprovante de endereço
- Receita com prescrição do oxigênio
- Qual a fonte de oxigênio (no SUS, cilindro gasoso ou concentrador)
- Número de L/min (repouso, exercício e sono)
- Cateter nasal (equivalência grosseira): $FiO_2 = 21\% + (4 \times \text{fluxo de O}_2)$
- Aumentar o fluxo de 0,5 a 1 L/min durante esforços físicos e sono
- Uso por cateter ou por máscara (descrever o tipo)
- Faixa terapêutica de SaO₂ ou SpO₂ quando o paciente dispuser de oxímetro
- Número mínimo de horas para uso diário, sempre incluindo o período de sono

• Avaliações periódicas

- Checar a adesão
- Avaliar a melhora clínica e checar a SpO₂ com e sem o uso do O₂
- Esclarecer dúvidas e corrigir erros de uso

Baseado em protocolos municipais e estaduais. ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada; SUS: Sistema Único de Saúde; e CPF: Cadastro de Pessoa Física.

ocasionado por cânulas nasais ou máscaras faciais.⁽⁷⁸⁾ As limitações causadas pelo uso da oxigenoterapia devem ser avaliadas criteriosamente pela equipe de saúde multiprofissional, visto que algumas delas podem ter grande impacto na qualidade do fim de vida da pessoa com doença avançada.⁽⁷⁴⁾

O controle da dispneia dos pacientes com doença crônica avançada é baseado na avaliação objetiva da dispneia, aplicação de técnicas de conservação de energia, otimização do tratamento da doença de base e de suas complicações, oxigenoterapia quando houver hipoxemia, reabilitação cardiopulmonar e uso de ventilação não invasiva.⁽⁷⁸⁾ O uso de opioide oral, notadamente morfina e di-hidrocodeína, em doses não superiores a 30 mg/dia de morfina ou equivalente, tem sido considerado benéfico na palição da dispneia, sem risco elevado de depressão respiratória, apesar de seus efeitos adversos como sonolência, náuseas, vômitos e constipação intestinal.^(79,80)

ODP NA PÓS-COVID-19

O SARS-CoV-2 infectou e causou a morte de milhões de pessoas no mundo, com grande impacto no sistema

de saúde de diversos países, inclusive por falta de fornecimento de oxigênio. Durante a pandemia, alguns conceitos relacionados ao uso do oxigênio foram muito citados e discutidos, como a hipoxemia silenciosa⁽⁸¹⁻⁸³⁾ e a oxigenoterapia de alto fluxo.^(84,85) A hipoxemia silenciosa ocorreu mais em idosos e em portadores de diabetes; nesses pacientes, a resposta hiperventilatória à hipoxemia pode estar atenuada. Uma hipótese ainda não confirmada seria a possível ação direta do vírus no centro respiratório, reduzindo a resposta à hiperventilação. O desvio da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda nos infectados poderia explicar o fato de alguns pacientes terem maior tolerância à hipoxemia do que outros.⁽⁸¹⁻⁸³⁾

Muitos pacientes com a síndrome pós-COVID que evoluíram com sequelas após a alta hospitalar necessitaram ODP. Um estudo apontou que 13,2% dos pacientes que receberam alta hospitalar tiveram indicação de ODP e que essa necessidade foi progressivamente reduzida com a recuperação clínica desses pacientes.⁽⁸⁶⁾ Em outro estudo, os fatores de risco relacionados com a necessidade de ODP após a alta hospitalar de pacientes com COVID-19 moderada

Quadro 9. Uso de oxigênio durante viagens aéreas.^{a,b}

- Premissas
 - Ao nível do mar: PB = 760 mmHg, FiO₂ = 21% e PaO₂ = 96-98 mmHg
 - Dentro das grandes aeronaves que voam em altitudes de até 45 mil pés (13.716 m)
 - Se as cabines não fossem pressurizadas, a PB e a PaO₂ seriam muito baixas
 - Quando pressurizadas, suas condições equivalem à altitude de 8.000 pés (2.438 m), nas quais PB = 565 mmHg, FiO₂ equivalente a 15,1% e PaO₂ = 53-75 mmHg ou SpO₂ = 89-94%
 - O ar das cabines é mais frio e seco; muitas horas na posição sentada e sem mobilidade podem causar edema de membros inferiores e aumentar o risco de TEVE
 - O sono e os esforços físicos podem piorar a hipoxemia e a dispneia
- Contraindicações absolutas para viagens aéreas relacionadas às doenças respiratórias
 - Tuberculose ativa sem tratamento, pneumotórax < 60 dias, cirurgia torácica < 15 dias e hemoptise
 - Necessidade de fluxo > 4 L/min de O₂
- Indicações de uso de oxigênio durante os voos
 - SpO₂ < 92%
 - SpO₂ = 92-95% e ≤ 84% no TC6 ou TSHA
- Recomendações
 - Encaminhar o relatório médico com o CID e o MEDIF com antecedência para as empresas aéreas
 - MEDIF tem parte preenchida pelo paciente e outra pelo seu médico (validade de 30 dias)
 - Consultar a lista de marcas homologadas de concentradores portáteis liberadas para voos
 - A autonomia da(s) bateria(s) do concentrador deve(m) ser de 150% do tempo de voo
 - Passageiros com condições especiais (auditivas, visuais ou locomotoras) que viajam muito podem preencher o FREMEC nas empresas da IATA (cartão com validade de um ano)
 - Transportar as receitas e os medicamentos habituais e para exacerbações na bagagem de mão
 - Solicitar assento no corredor e perto de lavatórios para reduzir deslocamentos e melhorar a umidade
 - Atenção para hidratação durante o voo e evitar o uso de sedativos e a ingestão de bebidas alcoólicas
 - Aeroportos não fornecem O₂; comunicar as empresas se for necessário o uso fora do avião
 - É obrigatório viajar com acompanhante (consultar regras sobre o desconto de seu assento)

PB: pressão barométrica; TEVE: tromboembolia venosa; TC6: teste de caminhada de seis minutos; TSHA: teste de simulação de hipóxia em altitude; CID: Classificação Internacional de Doenças; MEDIF: *Medical Information Form* (formulário de informações médicas para viagens aéreas); FREMEC: *Frequent Traveller's Medical Card*; e IATA: *International Air Transport Association*. ^aBaseado em Ahmedzai et al.,⁽¹⁴⁶⁾ Sponholz Araújo,⁽¹⁵¹⁾ Stoller J⁽¹⁵²⁾ e Agência Nacional de Aviação Civil.⁽¹⁵⁴⁾ ^bConsultar diretrizes específicas: Portaria n. 4.794/SPO, de 15 de abril de 2021 da Agência Nacional de Aviação Civil e recomendações das empresas aéreas.

a grave foram os seguintes: sexo masculino; idade ≥ 50 anos; e ≥ 3 comorbidades, principalmente pneumopatia prévia.⁽⁸⁷⁾

As diretrizes nacionais e internacionais sobre ODP não dispõem de orientações específicas para a alta hospitalar após a infecção por SARS-CoV-2. Uma força-tarefa da *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ATS)⁽⁸⁸⁾ recomenda que pacientes hospitalizados com COVID-19 sejam avaliados quanto à necessidade de suplementação de oxigênio em repouso e durante os esforços, visto que é esperada uma melhora progressiva das trocas gasosas; entretanto, alguns pacientes necessitarão de oxigênio após a alta hospitalar. Outra possibilidade é a presença de dessaturação apenas durante os esforços, devendo-se avaliar a necessidade ou não de suplementação de oxigênio.⁽⁸⁸⁾ A detecção da redução da SpO₂ justifica a investigação de comorbidades pulmonares e cardiovasculares que não eram conhecidas anteriormente. É recomendada a reavaliação precoce

após a alta hospitalar uma vez que a necessidade de ODP pode ser de curta duração.⁽⁸⁸⁾

ODP EM PEDIATRIA

As crianças apresentam particularidades relevantes quanto à indicação, manutenção e suspensão da oxigenoterapia. Portanto, as recomendações usadas em adultos não se aplicam às crianças. As principais diferenças da ODP em crianças com relação aos adultos são as seguintes⁽⁸⁹⁻⁹³⁾:

- Devem ser considerados o crescimento físico e o desenvolvimento neurológico.
- A evolução de algumas doenças que cursam com hipoxemia na infância é geralmente favorável; por esse motivo, muitas crianças necessitam ODP apenas por um período limitado de tempo.
- A maioria das condições clínicas é peculiar dessa faixa etária, embora crianças mais velhas e adolescentes possam apresentar indicações semelhantes às dos adultos.

Quadro 10. Oxigenoterapia domiciliar prolongada. Recomendações das diretrizes internacionais.^a

Diretrizes	Observações
ODP ($O_2 > 15$ h/dia) para DPOC com $PaO_2 \leq 55$ mmHg	
BTS 2015 - Aumenta a sobrevida e melhora a hemodinâmica pulmonar	RC - A
ATS 2020 - ou $SpO_2 \leq 88\%$ (oxímetro)	RC forte/QE mod
SEPAR 2020 - Aumenta sobrevida e qualidade de vida	RC con/QE alta
ODP ($O_2 > 15$ h/dia) para DPOC com $PaO_2 = 56-59$ mmHg	
BTS 2015 - Se edema periférico, policitemia ($Ht \geq 55\%$) ou HP	RC - A
ATS 2020 - $SpO_2 = 89\% +$ edema, ou $Ht \geq 55\%$ ou cor <i>pulmonale</i>	RC forte/QE mod
SEPAR 2020 - Se IVD ou HP ou policitemia	RC con/QE mod
O_2 durante exercício para DPOC com $SpO_2 \leq 88\%$ durante atividades físicas	
BTS 2015 - Não indica O_2 por curto prazo antes ou para exercício	RC - A
ATS 2020 - Se tem hipoxemia acentuada no esforço ($PaO_2 \leq 55$ mmHg ou $56-59$ mmHg + edema, ou $Ht \geq 55\%$ ou cor <i>pulmonale</i>)	RC cd/QE mod
SEPAR 2020 - Pode melhorar a qualidade de vida Pode ser útil nos programas de reabilitação	RC fraca/QE baixa RC fraca/QE mod
O_2 durante o sono em paciente com DPOC	
BTS 2015 - Não recomenda se não tiver os critérios de ODP	RC - A
ATS 2020 - Não avaliou	--
SEPAR 2020 - Se $SpO_2 < 90\% / \geq 30\%$ do tempo de sono + IVD ou policitemia	RC con/QE alta
O_2 para outras doenças crônicas (semelhante a DPOC)	
BTS 2015 - FC, DPI e IC avançada se $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou ≤ 59 mmHg + edema, HP ou policitemia	RC - D
ATS 2020 - DPI com $PaO_2 \leq 55$ mmHg (ou $SpO_2 \leq 88\%$) ou $PaO_2 = 56-59$ mmHg (ou $SpO_2 \leq 89\%$) + edema, ou $Ht \geq 55\%$ ou cor <i>pulmonale</i>	RC forte/QE muito baixa
SEPAR 2020* - sem comentários	--
O_2 para uso paliativo	
BTS 2015 - Não indica para não hipoxêmicos ou hipoxêmicos leves	RC - A
ATS 2020 - Não avaliou	--
SEPAR 2020 - Não recomenda o uso na ausência de hipoxemia ⁽³⁷⁾	--
Outros aspectos	
ATS 2020 - Não prescrever ODP para DPOC com hipoxemia moderada ($SpO_2 = 89-93\%$)	RC cd/QE baixa

ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada BTS: *British Thoracic Society*; ATS: *American Thoracic Society*; SEPAR: *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*; Ht: hematócrito; HP: hipertensão pulmonar; IVD: insuficiência ventricular direita; FC: fibrose cística; DPI: doença pulmonar intersticial; IC: insuficiência cardíaca; RC: recomendação; QE: qualidade da evidência; con: consistente. mod: moderada; cd: condicional. D: baseada na opinião do consenso.

^aBTS 2015: Hardinge et al.⁽⁶⁾; ATS 2020: Jacobs et al.⁽²⁰⁾; e SEPAR 2020: González-Moro et al.⁽²⁵⁾

- A indicação e a monitorização do uso do oxigênio são realizadas por oximetria de pulso, e não por gasometria arterial.
- São necessários equipamentos específicos para permitir fluxos baixos de oxigênio.
- Muitas crianças requerem oxigenoterapia apenas durante a noite, sendo necessárias menos horas do que as normalmente indicadas na ODP dos adultos.
- Períodos como atividades físicas (que inclui o banho), sono, e até mesmo as mamadas, podem levar a quedas da saturação; portanto, deve ser individualizado o fornecimento de maior fluxo de oxigênio nessas ocasiões.
- Todas as crianças requerem supervisão de um adulto.
- A oxigenoterapia deve ser fornecida na escola para as crianças em idade escolar.

As doenças que mais frequentemente levam à ODP em pediatria são displasia broncopulmonar (DBP), FC, bronquiolite obliterante, DPI e doença falciforme. Por ser a DBP específica da pediatria e por existirem algumas peculiaridades da ODP na FC em pediatria, optamos por abordar mais detalhadamente essas duas condições.

DBP

A definição mais atual de DBP é o diagnóstico por alterações radiográficas persistentes do parênquima pulmonar em recém-nascidos prematuros ≤ 32 semanas de idade gestacional ou com 36 semanas de idade gestacional corrigida que requerem suporte respiratório por três ou mais dias para manter a saturação arterial em 90-95%.^(94,95)

A DBP é a indicação mais frequente de ODP em crianças e ocorre em aproximadamente 40% dos recém-nascidos de muito baixo peso (< 1.000 gramas).^(93,96-98) Sua incidência não diminuiu ao longo dos anos, justamente pelos avanços importantes nos cuidados neonatais, o que permite cada vez mais a sobrevivência de prematuros extremos.⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾

Dentre os benefícios da utilização de ODP, destacam-se melhora do crescimento físico, do desenvolvimento neurológico e do padrão de sono, assim como redução da resistência das vias aéreas, da pressão da artéria pulmonar, do risco de morte súbita e dos despertares noturnos. Além disso, manter a criança junto com a

[illegible]

Figura 1. Exemplos de formulários para viagens aéreas: *Medical Information Form* (MEDIF, formulário de informações médicas para viagens aéreas) e *Frequent Traveller's Medical Card* (FREMEC, formulário para viajantes frequentes com necessidades especiais).

família em casa propicia melhor vínculo emocional e reduz o risco de infeccções hospitalares. ^(89,93)

Indica-se a ODP para o paciente clinicamente estável, que mantenha dependência de oxigênio ($SpO_2 \leq 92\%$ em ar ambiente) e não apresente hipercapnia.

Dois importantes estudos^(99,100) demonstraram que manter a SpO₂ > 95% se relacionava a pior desfecho, com necessidade de manter a ODP por mais tempo. Desde então, tem-se evitado manter a SpO₂ > 95%.^(99,100) Por outro lado, outro estudo⁽¹⁰¹⁾ comparou

a meta de SpO_2 de 85-89% com a de 91-95% para crianças nascidas antes de 28 semanas de gestação e demonstrou que a meta de $\text{SpO}_2 < 90\%$ estava associada a um risco aumentado de óbito antes da alta, levando a uma interrupção precoce do estudo.⁽¹⁰¹⁾ As recomendações atuais são de que a SpO_2 fique entre 90% e 95%, sem oscilações frequentes durante o sono ou mamadas.^(102,103)

A ODP deve ser considerada para os pacientes com DBP ≥ 36 semanas de idade gestacional corrigida, clinicamente estáveis, e com ganho ponderal ≥ 20 gramas por dia.

Inicia-se com um fluxo de 1-2 L/min, mantendo a SpO_2 entre 92% e 95%. A diminuição do oxigênio pode ser considerada após 4 semanas, caso a criança esteja estável e mantendo ganho adequado de peso. Deve-se reduzir o fluxo em 0,25-0,1 L/min, inicialmente no período que a criança esteja acordada, desde que a SpO_2 permaneça $\geq 92\%$.⁽⁹⁷⁾

FC

A indicação da ODP na FC deve ser individualizada, e, de modo geral, crianças e adolescentes devem recebê-la via cânula nasal, respeitando adaptações pertinentes, como no caso de pacientes com traqueostomia.⁽¹⁰⁴⁾ A oxigenoterapia reduzirá a dispneia e retardará o surgimento de *cor pulmonale*. Escolares e adolescentes com $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg ou $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ devem receber oxigenoterapia com o menor fluxo possível para manter $\text{SpO}_2 > 90\%$.^(90,104) Publicações recentes da ATS recomendam ponderar sobre a prescrição da ODP para pacientes pediátricos com FC que mantenham saturação em 90-93% mas com dispneia aos esforços.^(89,90) A prescrição para lactentes e pré-escolares estará indicada para se manter a $\text{SpO}_2 \geq 93\%$, de forma semelhante aos pacientes com DBP.⁽⁹²⁾

Desmame da ODP em pediatria

O desmame da ODP poderá ocorrer com o crescimento e a maturação pulmonar, e a possível melhora do agravo pulmonar. O médico deve avaliar o paciente clinicamente e assegurar-se de que o desmame é viável pelas medidas da SpO_2 .^(89,90) O desmame será programado semanalmente com redução gradual do fluxo de oxigênio ou pela retirada da ODP em períodos do dia de forma crescente, mantendo as visitas médicas semanais a mensais para a garantia do desmame de forma segura.⁽⁸⁹⁾ Os lactentes recebendo fluxos de até 0,1 L/min, os pré-escolares recebendo fluxos de 0,1 a 0,25 L/min e as crianças maiores recebendo fluxos de 0,25 a 0,5 L/min podem estar aptas a descontinuar a ODP. Após a retirada do oxigênio, é fortemente sugerida a realização de um estudo de oximetria noturna com aparelho pediátrico apropriado.^(89,90) Os equipamentos utilizados na ODP devem permanecer na residência do paciente por um período de tempo que garanta sua segurança⁽⁸⁹⁾; a recomendação nacional sugere por no mínimo 3 meses após a suspensão da ODP.⁽⁹²⁾ Em seguida, o controle de oximetria deverá ser realizado em duas ocasiões com intervalo de um mês e, se essa

se mantiver adequada, o oxigênio e os equipamentos poderão ser retirados da residência do paciente.⁽⁹²⁾

ODP EM PACIENTES COM DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Os distúrbios respiratórios do sono são caracterizados por eventos respiratórios repetitivos relacionados ao sono, cursando com hipoxemia intermitente e fragmentação do sono, abrangendo a AOS, a apneia central do sono (ACS) e a hipoventilação relacionada ao sono, sendo a AOS o distúrbio mais prevalente.⁽¹⁰⁵⁾

A intensidade e a frequência de hipoxemia intermitente durante os episódios recorrentes de apneias/hipopneias durante o sono comumente levam a consequências cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, impactando na morbidade e na mortalidade.⁽¹⁰⁶⁾

A pressão positiva nas vias aéreas (PAP) constitui a terapia padrão por manter a patência da via aérea superior e corrigir a hipoxemia intermitente.^(105,107) Contudo, apesar de ser um tratamento extremamente eficaz, a adesão é limitada.^(106,107,108)

AOS

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliando ECR mostrou a superioridade da CPAP em comparação com o uso de oxigênio noturno na redução do índice de apneia-hipopneia (IAH) em indivíduos com AOS.⁽¹⁰⁹⁾ Entretanto, estudos prévios documentaram o prolongamento da duração dos eventos respiratórios obstrutivos durante o uso de oxigênio noturno.^(38,110) Em uma recente meta-análise, a oxigenoterapia suplementar foi menos eficaz na redução do IAH, do tempo de $\text{SpO}_2 < 90\%$ e da pressão arterial sistêmica, assim como na melhora da qualidade do sono em comparação com CPAP.⁽¹¹¹⁾ O oxigênio pode ser utilizado conjuntamente à terapia com PAP quando a SpO_2 persistir $\leq 88\%$ por pelo menos 5 min, apesar da titulação adequada e total controle dos eventos obstrutivos (iniciar oxigênio a 1 L/min e titular para manter a SpO_2 em 88-94%).⁽¹¹²⁾

ACS

Estudos prévios relataram o efeito benéfico da suplementação de oxigênio na ACS associada à respiração de Cheyne-Stokes em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^(113,114) Duas meta-análises compararam o efeito de CPAP, servoventilação adaptativa (SVA) e suplementação de oxigênio no IAH e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes com ICC e ACS associada à respiração de Cheyne-Stokes.^(115,116) A primeira meta-análise⁽¹¹⁵⁾ com 919 pacientes demonstrou que a SVA tinha maior probabilidade de reduzir o IAH, seguida por suplementação de oxigênio e CPAP. Na segunda meta-análise,⁽¹¹⁶⁾ com a inclusão de 951 pacientes, verificou-se que CPAP e SVA foram igualmente eficazes na melhora da FEVE, o que não ocorreu com o uso de oxigênio noturno. Embora a SVA possa melhorar o IAH e a FEVE, um estudo observou aumento da mortalidade em indivíduos com ICC-ACS e FEVE $\leq$

45%.⁽¹¹⁷⁾ A oxigenoterapia noturna pode não eliminar os eventos obstrutivos que frequentemente coexistem com os eventos centrais em pacientes com ICC.⁽¹¹⁸⁾ Na ACS, o oxigênio noturno reduz efetivamente o IAH secundário às ACS e melhora a SpO_2 , podendo servir como alternativa à terapia com PAP.^(108,119) No entanto, faltam estudos de longo prazo para avaliar o impacto da ODP na ACS.

Síndrome de sobreposição DPOC e AOS

A síndrome de sobreposição DPOC e AOS cursa com hipoxemia noturna mais intensa do que a AOS ou a DPOC isoladamente, levando a pior prognóstico.^(120,121) A oxigenoterapia noturna pode ser indicada quando a hipóxia noturna persiste nos pacientes com DPOC, apesar do tratamento adequado.^(38,108,110) Contudo, por suprimir o impulso respiratório hipóxico, o oxigênio pode contribuir para o prolongamento da duração da apneia, levando a hipercapnia e acidose em pacientes com AOS, especialmente na síndrome de sobreposição ou na hipoventilação.^(38,108,110) O tratamento atual de pacientes com sobreposição inclui terapia regular com CPAP, observando-se que CPAP está indicada na AOS de grau acentuado ou moderado quando associada a sintomas ou hipoxemia noturna significativa. Não há indicação de CPAP na OAS leve.⁽¹²⁰⁾

Em estudos observacionais, os pacientes com sobreposição DPOC e AOS tratados com CPAP tiveram taxas de sobrevida comparáveis àquelas de pacientes apenas com DPOC, enquanto aqueles com essa sobreposição não tratados com CPAP exibiram mortalidade mais elevada.⁽¹²¹⁾

Síndrome de hipoventilação por obesidade

A síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO) constitui a tríade obesidade, anormalidade das trocas gasosas (hipercapnia) e exclusão de outras causas de hipoventilação. Em relação ao tratamento, as publicações mais recentes da ATS e da *European Respiratory Society* recomendam que o uso de CPAP, mais do que BiPAP, seja oferecido como primeira linha de tratamento para pacientes ambulatoriais com SHO e AOS grave, estando essa associação presente em mais de 70% dos pacientes com SHO.^(122,123) No entanto, a ventilação não invasiva é preferida na minoria dos pacientes de SHO sem AOS ou com formas mais leves de AOS (aproximadamente < 30%). A oxigenoterapia isolada na SHO deve ser evitada devido ao efeito prejudicial na ventilação e ao risco de precipitar insuficiência respiratória hipercápnica.⁽¹²³⁾

SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO NO EXERCÍCIO E NA REABILITAÇÃO PULMONAR

A oxigenação tecidual depende de uma sequência de fenômenos que acontecem desde a captação de oxigênio do ar atmosférico para os pulmões, seguida da oferta adequada de oxigênio para a periferia, por meio do transporte de hemoglobina e fluxo sanguíneo adequado, até a entrega para a maquinaria energética

mitocondrial para a síntese aeróbica de ATP e sua utilização pelos músculos.⁽¹²⁴⁾

Os principais efeitos da suplementação de oxigênio durante o exercício na DPOC e na DPI são os seguintes: efeito central, com prevenção da redução da oxigenação cerebral; efeito ventilatório, com menor impulso ventilatório por menor estímulo do quimiorreceptor carotídeo e redução da hiperinsuflação dinâmica; efeito cardiocirculatório, pela vasodilatação pulmonar, aumento do DC e diminuição da pressão da artéria pulmonar; e efeito muscular, com redução da disfunção muscular, menor produção de ácido lático e diminuição da ativação dos metaboreceptores musculares, diminuindo o estímulo ventilatório.⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾ A modulação desses mecanismos tem o potencial de aliviar os sintomas como a dispneia e a fadiga, além de melhorar a qualidade de vida e a capacidade de exercício, principalmente durante a reabilitação. Entretanto, dados controversos ainda são descritos na literatura em relação à suplementação de oxigênio, especialmente para pacientes normoxêmicos com ou sem hipoxemia induzida pelo esforço.

DPOC

A hipoxemia induzida pelo exercício é comum na DPOC, estando presente em quase metade dos pacientes encaminhados para reabilitação pulmonar (RP). Em geral, esses pacientes não toleram exercícios de alta intensidade, muitas vezes sendo necessário diminuir a intensidade do treinamento, o que poderia limitar a eficácia da RP.⁽¹²⁸⁾ Na avaliação da suplementação aguda de oxigênio, 124 pacientes com DPOC moderada a grave, divididos em normoxêmicos e em hipoxêmicos em repouso ou somente durante o exercício, foram submetidos a um teste de caminhada de seis minutos (TC6) com oxigênio suplementar ou com ar comprimido.⁽¹²⁹⁾ Os dois grupos hipoxêmicos se beneficiaram do oxigênio suplementar por cateter nasal (CN), com aumento da capacidade de exercício, contudo sem atingir diferença clinicamente significativa (> 30 m).⁽¹²⁹⁾ Ao se comparar o efeito da suplementação de oxigênio com a de ar comprimido durante o treinamento de pacientes normoxêmicos sem hipoxemia induzida pelo exercício (n = 29), a suplementação de oxigênio permitiu maior intensidade de treinamento e maior capacidade de exercício (*endurance* em cicloergômetro: 14,5 min vs. 10,5 min; p < 0,05) durante um programa de RP.⁽¹³⁰⁾ É interessante notar que os respondedores são aqueles com maior dessaturação⁽¹³¹⁾ e menor capacidade de exercício⁽¹³²⁾ na avaliação basal ou que apresentaram ganho > 10% na distância percorrida na avaliação basal após a suplementação de oxigênio.⁽¹³²⁾

Ao contrário desses resultados, um estudo multicêntrico com 111 participantes com DPOC moderada a grave e hipoxemia induzida durante o TC6 (SpO_2 < 90%), a suplementação de oxigênio não resultou em aumento da capacidade de exercício ou da qualidade de vida quando comparada à suplementação de ar comprimido. Vale ressaltar que ambos os grupos obtiveram benefícios após o treinamento físico, com

aumentos significativos na capacidade de exercício e na qualidade de vida.⁽¹³³⁾ Entretanto, questiona-se se o nível de intensidade proposto pelo estudo para o treinamento daqueles pacientes foi de fato alcançado.⁽¹³⁴⁾ Considerando-se pacientes com DPOC grave a muito grave e com hipoxemia em repouso ($n = 50$), foi avaliada a suplementação de oxigênio por meio de um sistema de fluxo constante vs. titulação automática de oxigênio.⁽¹³⁵⁾ Essa última acarretou melhor oxigenação, maior tempo de *endurance* ao caminhar, maior oxigenação observada por SpO_2 e PaO_2 , menor sensação de dispneia e sem impacto na $PaCO_2$. Os respondedores à titulação automática de oxigênio tenderam a apresentar menor valor de lactato, menos fadiga em membros inferiores no final do teste de *endurance* e menor sensação de dispneia.⁽¹³⁵⁾ Já em relação ao treinamento com máscara de Venturi ou CN de alto fluxo (CNAF), ambos os grupos obtiveram benefícios do programa de treinamento físico com melhora significativa na capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida.⁽¹³⁶⁾

Numa revisão sistemática e meta-análise recente, na qual foram incluídos 7 estudos para a avaliação de oxigênio suplementar e RP, foi demonstrado que a suplementação de oxigênio durante a RP não melhorou a capacidade de exercício, os escores de dispneia ou a qualidade de vida, mas com a ressalva de nível de evidência fraca, principalmente pela intervenção heterogênea nos estudos.⁽¹³⁷⁾

Apesar dos resultados contraditórios, de acordo com as diretrizes internacionais, os pacientes que recebem ODP devem continuar com a suplementação de oxigênio durante o treinamento físico e elevar o fluxo à medida que a demanda de oxigênio aumente durante o exercício.^(6,20,25) Em alguns casos, deve ser considerada uma avaliação formal que demonstre melhora na tolerância ao exercício com testes de suplementação aguda de oxigênio.^(6,20,25)

DPI

Pacientes com DPI têm redução da tolerância ao exercício avaliada por TC6, consumo máximo de oxigênio e tempo de *endurance*. Uma menor capacidade de exercício tem relação com pior sobrevida. Na avaliação de suplementação de oxigênio aguda, pacientes com DPI leve a moderada ($n = 72$) com hipoxemia induzida por exercício, comparando-se à suplementação de oxigênio com a de ar comprimido, houve aumento no tempo de *endurance*, menor dessaturação e menos sintomas com o uso de oxigênio.⁽¹³⁸⁾ Foram considerados respondedores aqueles que atingiram um menor nadir de SpO_2 no TC6 na avaliação basal com ar comprimido⁽¹³⁸⁾; resultado semelhante foi encontrado comparando-se o valor de $FiO_2 = 50\%$ com a suplementação de ar comprimido.⁽¹³⁹⁾

Sabe-se que pacientes com DPI podem ter dessaturação significativa, atingindo valores muito baixos ($SpO_2 < 80\%$ no esforço), nem sempre sendo possível manter a $SpO_2 > 90\%$ com oxigênio via CN. Comparando-se à suplementação de oxigênio de

diferentes CN com uma CN com reservatório com um pendente interno incorporado ao seu lúmen (Oxymizer; Drive DeVilbiss Healthcare, Port Washington, NY, EUA) em pacientes em oxigenoterapia ambulatorial ($n = 21$), houve melhora da tolerância ao exercício, mas sem impacto na dispneia.⁽¹⁴⁰⁾ Apesar da melhora na oxigenação, ela não foi sustentada durante o exercício mesmo com o uso do Oxymizer.⁽¹⁴⁰⁾ Nesse sentido, um estudo com pacientes com DPI grave ($n = 25$) testados em ar ambiente, com suplementação de oxigênio via CN a 4 L/min ou via CNAF com $FiO_2 = 50\%$ a 30-50 L/min (aquecido a 34°C e umidificado), demonstrou que o uso da CNAF aumentou o tempo de *endurance* comparado ao dos outros dois grupos, além de ser associado com menor cinética de dessaturação de oxigênio, menor resposta cronotrópica e menor sensação de dispneia e de fadiga nas pernas.⁽¹⁴¹⁾ A hiperóxia ($FiO_2 = 30-60\%$), comparada a $FiO_2 = 21\%$, também demonstrou aumento no tempo de *endurance*, menor ventilação, menor sensação de dispneia⁽¹⁴²⁾ e melhora significativa da oxigenação muscular avaliada pela fadigabilidade, com diminuição da sensação de desconforto nas pernas ao esforço.⁽¹²⁷⁾

Embora a capacidade de exercício tenha sido aumentada, uma revisão sistemática avaliando o impacto do oxigênio suplementar nos resultados do treinamento em pacientes com DPI mostrou que a oxigenoterapia não tem efeito na dispneia durante o exercício.⁽⁵⁷⁾ Uma vez que altas taxas de fluxo de oxigênio são frequentemente necessárias nesse grupo de pacientes, é importante selecionar os dispositivos de fornecimento de oxigênio apropriados (por exemplo, CN ou máscara facial simples), e, quando uma concentração maior de oxigênio for necessária, outros dispositivos deverão ser avaliados, como máscaras não reinalantes ou CNAF, essa última indicada de acordo com protocolos institucionais.

HP

O benefício e a segurança da RP em pacientes com HP têm sido reportados principalmente nos últimos 15 anos. Nas diretrizes para RP em HP,⁽¹⁴³⁾ baseadas nos protocolos publicados, a oferta de oxigênio foi realizada de acordo com a indicação e a necessidade do paciente, e a dessaturação foi considerada evento adverso em 16 de 674 pacientes incluídos (2,4%). Na avaliação de 519 pacientes incluídos em diferentes estudos, o treinamento físico em média foi baseado em ~60% da FC máxima, não devendo exceder 120 bpm, e $SpO_2 > 85-90\%$. A dessaturação de oxigênio $< 85-90\%$ ou FC > 120 bpm foram usadas como critérios limitantes para ajustar a intensidade do treinamento, acarretando em interrupção precoce do exercício ou redução da intensidade do treinamento.^(144,145)

OXIGÊNIO EM VIAGENS AÉREAS

As aeronaves comerciais podem atingir altitude de até 45.000 pés (13.716 m), com grande redução da pressão barométrica e da PaO_2 .⁽¹⁴⁶⁾ Para que os voos

sejam possíveis, as cabines são pressurizadas a 8.000 pés (2.438 m) e, nessas condições, a FiO_2 é equivalente a 15,1% em relação ao nível do mar; num indivíduo sadio, dependendo da idade e da ventilação minuto, sua PaO_2 e a SaO_2 reduziriam para 60-75 mmHg e 89-94%, respectivamente.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾

Para manter a PaO_2 adequada em situações de hipóxia hipobárica, há aumento da ventilação minuto, da FC e do DC, além de vasoconstrição pulmonar com redistribuição do fluxo para as regiões apicais, alterando a V/Q. A maioria dos indivíduos tolera bem essas modificações, mas alguns poderão apresentar dispneia, sonolência, alterações cognitivas, lipotímia e dor torácica.

Pacientes com pneumopatias crônicas, principalmente aqueles em ODP ou com SpO_2 limítrofe, e portadores de outras doenças que cursam com hipoxemia terão a mesma agravada e poderão apresentar manifestações clínicas durante os voos.⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾ Dessa forma, pacientes com risco de hipoxemia em viagens aéreas devem ser avaliados quanto à necessidade de suplementação de oxigênio. O uso de ODP, a presença de comorbidades e a informação de sintomas respiratórios em voos prévios, tais como dispneia, tosse ou dor torácica, devem ser investigados. Os pacientes devem viajar apenas nas fases estáveis das suas doenças.⁽¹⁴⁸⁾ Além disso, durante os voos, os passageiros podem permanecer imobilizados por longos períodos e estarem expostos a baixas temperaturas e ressecamento do ar, fatores que potencializam o risco de exacerbações ou outras complicações como tromboembolia venosa, o que reforça a importância de permanecer com SpO_2 adequada durante a viagem.⁽¹⁵¹⁾

Pacientes com $\text{SpO}_2 > 95\%$ em ar ambiente podem voar sem suplementação; por outro lado, aqueles com $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ devem receber oxigênio suplementar durante as viagens aéreas. Os pacientes com SpO_2 entre 92% e 95% devem ser submetidos a TC6 ou teste de simulação de hipóxia em altitude, esse último raramente está disponível em nosso meio. Pacientes que persistirem com $\text{SpO}_2 \leq 84\%$ durante um desses testes também necessitarão de suplementação de oxigênio durante o voo.^(149,150) O teste de simulação de hipóxia em altitude simula as condições ambientais (pressão barométrica e FiO_2) encontradas nas cabines pressurizadas. Idealmente, deveria ser realizado em câmaras hipobáricas; porém, essas câmaras são pouco disponíveis, e o teste, quando realizado em câmaras normobáricas, não tem resultados confiáveis.^(149,150)

Pacientes que necessitem um fluxo $> 4 \text{ L/min}$ para corrigir a hipoxemia devem ser desencorajados a voar e, caso o façam, devem utilizar transporte aeromédico.⁽¹⁵¹⁾ É importante salientar que essas recomendações se baseiam principalmente em estudos realizados em pacientes com diagnóstico de DPOC e são extrapolados para outras doenças respiratórias.^(152,153)

Após uma avaliação, o médico assistente deve preencher a autorização de voo com a prescrição do fluxo de oxigênio e de outras medidas necessárias no

documento conhecido como *Medical Information Form* (formulário de informações médicas), que é fornecido pelas empresas aéreas. O preenchimento deve ocorrer pelo menos 72 h antes do voo para que haja tempo hábil de apreciação pela empresa. Os pacientes devem programar com antecedência suas viagens aéreas, pois o tempo para liberação da companhia é variável.⁽¹⁵¹⁻¹⁵³⁾

Na aeronave, a suplementação pode ser realizada por oxigênio fornecido pela companhia aérea (cilindro ou concentrador de oxigênio) ou pelo concentrador do paciente, desde que homologado. No período de trânsito e permanência nos aeroportos o paciente usará o seu concentrador. Recentemente, a Agência Nacional de Aviação Civil divulgou uma instrução complementar sobre o uso de concentradores portáteis em aeronaves comerciais.⁽¹⁵⁴⁾ Os pontos mais importantes são os seguintes: os concentradores devem ser de marcas autorizadas para voo, o equipamento e as baterias não podem ser despachados, e as baterias devem garantir autonomia do equipamento de no mínimo 150% do tempo do voo. Infelizmente, as empresas aéreas que operam comercialmente não têm regras homogêneas, nem em relação ao formato do formulário, nem em relação ao fornecimento de oxigênio. É necessário que o médico assistente consulte os procedimentos de cada companhia para a orientação adequada do paciente (Quadro 9 e Figura 1).

CUIDADOS GERAIS PARA PRESCRIÇÃO DE ODP

Alguns cuidados devem ser observados na prescrição de ODP. Em relação aos pacientes, atentar para educação continuada e treinamento relacionados ao equipamento de oxigênio do paciente, segurança no uso e autogerenciamento. Entre as responsabilidades de quem prescreve, destacam-se: a) determinação do objetivo e da necessidade da ODP por meio de gasometria arterial; b) preenchimento correto dos relatórios e atenção aos protocolos municipais ou estaduais; c) seleção de um fornecedor qualificado de equipamentos médicos duráveis; d) titulação do oxigênio em diferentes momentos (repouso, atividades da vida diária, sono, esforços/exercício, viagens, exacerbações) com o objetivo de determinar o fluxo adequado para que o paciente sempre mantenha a $\text{SpO}_2 > 90\%$; e) testar o fluxômetro, pois o equipamento pode fornecer fluxo diferente do que está indicando; f) prescrição de fluxos adequados de oxigênio para cada situação específica, duração mínima do uso, fontes diversas para fornecimento de oxigênio e acessórios necessários; g) reavaliação periódica da necessidade de ODP para renovação e/ou modificação de prescrição; e h) educação dos pacientes e de seus familiares sobre o uso correto da ODP com enfoque especial sobre a boa adesão. Essas recomendações estão descritas em diversos quadros deste documento: sobre aspectos práticos da prescrição de oxigênio (Quadros 1-7), sobre o protocolo para prescrição de oxigênio (Quadro 8) e sobre viagens aéreas (Quadro 9 e Figura 1).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ODP teve seu uso difundido a partir da década de 1980. Mesmo com poucos estudos e com várias perguntas sem respostas, houve rápida divulgação dos benefícios da ODP, e várias sociedades de pneumologia em todo mundo passaram a orientar o seu uso. As recomendações neste documento refletem uma integração de evidências atuais e das previamente estabelecidas, sendo a ODP prescrita para pacientes com hipoxemia grave em repouso com o objetivo de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida, apoiadas por estudos em pacientes com DPOC. As evidências existentes sugerem não prescrever ODP para pacientes com DPOC com hipoxemia moderada em repouso. A prescrição de oxigênio para pacientes com DPI com hipoxemia grave em repouso é fortemente recomendada. Ainda faltam evidências sobre o papel da ODP em outras doenças pulmonares, como a HP, e sobre o uso durante o sono e durante atividades físicas. Pesquisas futuras são fundamentais para a avaliação sobre a segurança da decisão compartilhada entre os pacientes e os seus médicos sobre ODP e a melhor abordagem para a descontinuação da ODP naqueles sem hipoxemia grave em repouso.

É necessário destacar que os programas de ODP têm custos elevados e que sua prescrição deve ser correta para que os pacientes realmente se beneficiem da mesma e obtenham o resultado esperado, tanto do ponto de vista médico quanto do ponto de vista social, laborativo e familiar.^(6,19,20,25) Os autores analisaram as recomendações das três últimas diretrizes internacionais sobre ODP e, após uma análise pormenorizada dessas,^(6,20,25) tendo suas principais conclusões resumidas no Quadro 10, concordaram com as mesmas indicações, mas enfatizando a necessidade de mais estudos, principalmente em relação às doenças crônicas além da DPOC.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

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

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-398. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91970-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91970-X)
- Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985;102(1):29-36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-1-29>
- McDonald CF, Whyte K, Jenkins S, Serginson J, Frith P. Clinical Practice Guideline on Adult Domiciliary Oxygen Therapy: Executive summary from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology.* 2016;21(1):76-78. <https://doi.org/10.1111/resp.12678>
- Lacasse Y, Bernard S, Maltais F. Eligibility for home oxygen programs and funding across Canada. *Can Respir J.* 2015;22(6):324-330. <https://doi.org/10.1155/2015/280604>
- Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T; British Thoracic Society. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015;70(6):589-591. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206918>
- Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1993;328(14):1017-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304083281408>
- Doherty DE, Petty TL, Bailey W, Carlin B, Cassaburi R, Christopher K, et al. Recommendations of the 6th long-term oxygen therapy consensus conference. *Respir Care.* 2006;51(5):519-525.
- Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(4):373-378. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1161WS>
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179-191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>
- Petty TL, Bliss PL. Ambulatory oxygen therapy, exercise, and survival with advanced chronic obstructive pulmonary disease (the Nocturnal Oxygen Therapy Trial revisited). *Respir Care.* 2000;45(2):204-213.
- Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2001;95(6):437-443. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1064>
- Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med.* 2004;98(4):285-293. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.10.008>
- Wedzicha JA. Effects of long-term oxygen therapy on neuropsychiatric function and quality of life. *Respir Care.* 2000;45(1):119-126.
- Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J.* 2002;20(1):38-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00284202>
- Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest.* 1992;102(2):542-550. <https://doi.org/10.1378/chest.102.2.542>
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):493-498. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493>
- Zieliński J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwiński P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest.* 1998;113(1):65-70. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.65>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenioterapia domiciliar prolongada (ODP). *J Pneumol.* 2000;26(6):341-350. <https://doi.org/10.1590/S0102-3586200000600011>
- Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 15;203(8):1045-1046]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121-e141. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608ST>
- Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff).* 2015 Sep;11(3):194-201. <https://doi.org/10.1183/20734735.001415>

22. Carvalho CRR. Fisiopatologia Respiratória. São Paulo: Atheneu; 2005.
23. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):227-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039214>
24. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):1023-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037014>
25. González-Moro JMR, Quiroga LB, Navarrete BA, Michavila IA, Lobato SD. Oxigenoterapia continua domiciliar [Article in Spanish]. *Open Respir Arch*. 2020;2(2):33-45. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.004>
26. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
27. West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1965-1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612008>
28. Wan J, Lata C, Santilli A, Green D, Roy S, Santilli S. Supplemental oxygen reverses hypoxia-induced smooth muscle cell proliferation by modulating HIF- α and VEGF levels in a rabbit arteriovenous fistula model. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(3):725-736. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.10.007>
29. Chaouat A, Weitzblum E, Kessler R, Charpentier C, Enhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1002-1008. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14510.029>
30. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52(8):674-679. <https://doi.org/10.1136/thx.52.8.674>
31. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>
32. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Köhler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*. 2004;71(4):342-347. <https://doi.org/10.1159/000079637>
33. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1983;143(10):1941-1947. <https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350100121023>
34. Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosino N. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1605-1610. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081605>
35. Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, Goeree R, McKim D, Hells-Ansdell D, et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):573-580. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1692OC>
36. Timms RM, Kvale PA, Anthonisen NR, Boylen CT, Cugell DW, Petty TL, et al. Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for long-term oxygen therapy. *JAMA*. 1981;245(24):2514-2515. <https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310490032020>
37. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care*. 2012;16(5):323. <https://doi.org/10.1186/cc11475>
38. Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest*. 1986;89(1):30-38. <https://doi.org/10.1378/chest.89.1.30>
39. Carlos WG, Baker MS, McPherson KA, Bosslet GT, Sood R, Torke AM. Smoking-Related Home Oxygen Burn Injuries: Continued Cause for Alarm. *Respiration*. 2016;91(2):151-155. <https://doi.org/10.1159/000443798>
40. Avdeev SN, Aisanov ZR, Chuchalin AG. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999;54(1):61-66.
41. Cullen DL, Stiffler D. Long-term oxygen therapy: review from the patients' perspective. *Chron Respir Dis*. 2009;6(3):141-147. <https://doi.org/10.1177/1479972309103046>
42. Jacobs SS, Lindell KO, Collins EG, Garvey CM, Hernandez C, McLaughlin S, et al. Patient Perceptions of the Adequacy of Supplemental Oxygen Therapy. Results of the American Thoracic Society Nursing Assembly Oxygen Working Group Survey. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(1):24-32. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-209OC>
43. Oba Y, Salzman GA, Willis SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2000;45(4):401-406.
44. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
45. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD003884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003884.pub4>
46. Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levison H, et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr*. 1989;114(3):368-377. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80553-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80553-0)
47. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiladis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):344-354. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.015>
48. Khor YH, Renzoni EA, Visca D, McDonald CF, Goh NSL. Oxygen therapy in COPD and interstitial lung disease: navigating the knowns and unknowns. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00118-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00118-2019>
49. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
50. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
51. Khor YH, Goh NS, Glaspole I, Holland AE, McDonald CF. Exertional Desaturation and Prescription of Ambulatory Oxygen Therapy in Interstitial Lung Disease. *Respir Care*. 2019;64(3):299-306. <https://doi.org/10.4187/respcare.06334>
52. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long QI, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084-1090. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-219OC>
53. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1734-1741. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.004>
54. Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, Camp P, Johansson K, Schaeffer M, et al. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. *Respirology*. 2018;23(4):392-398. <https://doi.org/10.1111/resp.13226>
55. Vainshelboim B, Kramer MR, Izhakian S, Lima RM, Oliveira J. Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(8):73. <https://doi.org/10.3390/jcm5080073>
56. Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996-1004. <https://doi.org/10.1111/resp.13549>
57. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>
58. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [published correction appears in *Thorax*. 2008 Nov;63(11):1029. multiple author names added]. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-v58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
59. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
60. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis:

- French practical guidelines. *Eur Respir Rev.* 2014;23(132):193-214. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001814>
61. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration.* 2017;93(5):363-378. <https://doi.org/10.1159/000464332>
 62. Magnet FS, Schwarz SB, Callegari J, Criele CP, Storre JH, Windisch W. Long-Term Oxygen Therapy: Comparison of the German and British Guidelines. *Respiration.* 2017;93(4):253-263. <https://doi.org/10.1159/000455879>
 63. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
 64. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EL, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900276. <https://doi.org/10.1183/13993003.002762019>
 65. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122>
 66. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1575-1585. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184412>
 67. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Müller-Mottet S, Keusch S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1159-1168. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx099>
 68. Ulrich S, Keusch S, Hildenbrand FF, Lo Cascio C, Huber LC, Tanner FC, et al. Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur Heart J.* 2015;36(10):615-623. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf540>
 69. Farber HW, Badesch DB, Benza RL, Elliott CG, Frantz RP, McGoon MD, Selej M, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(8):948-955. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.010>
 70. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1682-1687. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2106076>
 71. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
 72. Oliveira EP, Medeiros Junior P. Palliative care in pulmonary medicine. *J Bras Pneumol.* 2020;46(3):e20190280. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190280>
 73. Martins M, Campôa E, Ferreira M, Reis-Pina P. Autonomy and dyspnea in palliative care: A case report. *Pulmonology.* 2020;26(2):105-107. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.05.005>
 74. Stanzani L, Reis-Pina P. Oxygen Therapy in Advanced Chronic Disease [Article in Portuguese]. *Med Interna.* 2020;27(2):186-187. doi: 10.24950/CE/74/20/2020 <https://doi.org/10.24950/CE/74/20/2020>
 75. Campbell ML, Yarandi H, Dove-Medows E. Oxygen is nonbeneficial for most patients who are near death. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(3):517-523. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.012>
 76. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology.* 2019;25(5):289-298. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.04.002>
 77. Gillon S, Clifton IJ. Breathlessness in palliative care: a practical guide. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(2):72-77. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.2.72>
 78. Pan CX, Palathra BC, Leo-To WF. Management of Respiratory Symptoms in Those with Serious Illness. *Med Clin North Am.* 2020;104(3):455-470. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.12.004>
 79. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1701153. <https://doi.org/10.1183/13993003.01153-2017>
 80. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ.* 2014;348:g445. <https://doi.org/10.1136/bmj.g445>
 81. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356-360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>
 82. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G, et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(3):325-333. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15245-9>
 83. Fisher HK. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis. *Med Hypotheses.* 2020;143:110022. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110022>
 84. Crimi C, Pierucci P, Renda T, Pisani L, Carlucci A. High-Flow Nasal Cannula and COVID-19: A Clinical Review. *Respir Care.* 2022;67(2):227-240. <https://doi.org/10.4187/respcare.09056>
 85. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Alvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA.* 2022 Mar 15;327(11):1093]. *JAMA.* 2021;326(21):2161-2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20714>
 86. Loerinc LB, Scheel AM, Evans ST, Shabto JM, O'Keefe GA, O'Keefe JB. Discharge characteristics and care transitions of hospitalized patients with COVID-19. *Healthc (Amst).* 2021;9(1):100512. <https://doi.org/10.1016/j.hjdsi.2020.100512>
 87. Ray A, Chaudhry R, Ray S, Mitra S, Pradhan S, Sunder A, et al. Prolonged Oxygen Therapy Post COVID-19 Infection: Factors Leading to the Risk of Poor Outcome. *Cureus.* 2021;13(2):e13357. <https://doi.org/10.7759/cureus.13357>
 88. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2002197. <https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
 89. Hayes D Jr, Wilson KC, Krivchenia K, Hawkins SMM, Balfour-Lynn IM, Gozal D, et al. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):e5-e23. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2276ST>
 90. Krivchenia K, Hawkins SM, Iyer NP, Hayes D Jr, Deterding RR, Rumino J, et al. Clinical Practice Guideline Summary for Clinicians: Home Oxygen Therapy for Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(7):781-785. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-136CME>
 91. Rahimi S. New guidelines for home oxygen therapy in children. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):301-302. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30076-1)
 92. Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães BR. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):6-17. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.02.003>
 93. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax.* 2009;64 Suppl 2:i1-i26. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.116020>
 94. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Kesler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-759. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>
 95. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive

- Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
96. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther*. 2021;12:405-419. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S287693>
 97. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 2021;375:n1974. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
 98. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
 99. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.295>
 100. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959-967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023080>
 101. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302298>
 102. Cummings JJ, Polin RA; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants [published correction appears in *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6):]. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161576. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1576>
 103. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900788. <https://doi.org/10.1183/13993003.00788-2019>
 104. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procanoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
 105. 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>
 106. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol*. 2017;102(7):743-763. <https://doi.org/10.1113/EP086051>
 107. 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>
 108. Zeineddine S, Rowley JA, Chowdhuri S. Oxygen Therapy in Sleep-Disordered Breathing. *Chest*. 2021;160(2):701-717. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.017>
 109. Mehta V, Vasu TS, Phillips B, Chung F. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(3):271-279. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2500>
 110. Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, Smith PL. The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(5):925-929. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.5.925>
 111. Sun X, Luo J, Wang Y. Comparing the effects of supplemental oxygen therapy and continuous positive airway pressure on patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath*. 2021;25(4):2231-2240. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02245-4>
 112. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. 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>
 113. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, Brown CR. Effects of nasal O2 on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep*. 1999;22(8):1101-1106. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.8.1101>
 114. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmansi DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J*. 1998;19(6):922-928. <https://doi.org/10.1053/ehj.1997.0861>
 115. Chen C, Wen T, Liao W. Nocturnal supports for patients with central sleep apnea and heart failure: a systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med*. 2019;7(14):337. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.72>
 116. Schwarz EI, Scherff F, Haile SR, Steier J, Kohler M. Effect of Treatment of Central Sleep Apnea/Cheyne-Stokes Respiration on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(12):1817-1825. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8092>
 117. 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>
 118. Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):220-223.
 119. 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>
 120. 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>
 121. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):132-137. <https://doi.org/10.1183/09031936.00192008>
 122. 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>
 123. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180097. <https://doi.org/10.1183/16000617.10097-2018>
 124. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1-ii90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209729>
 125. Dilektaşlı AG, Porszasz J, Stringer WW, Casaburi R. Physiologic Effects of Oxygen Supplementation During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):385-395. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.004>
 126. Dipla K, Boutou AK, Markopoulou A, Pitsiou G, Papadopoulos S, Chatzikosti A, et al. Exertional Desaturation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Role of Oxygen Supplementation in Modifying Cerebral-Skeletal Muscle Oxygenation and Systemic Hemodynamics. *Respiration*. 2021;100(6):463-475. <https://doi.org/10.1159/000514320>
 127. Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Neder JA. Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease. *Thorax*. 2021;76(7):672-680. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215135>
 128. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
 129. Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, Schwedhelm AL, Buhrow D, Jerrentrup A, et al. Short-term Effects of Supplemental Oxygen on 6-Min Walk Test Outcomes in Patients With COPD: A Randomized, Placebo-Controlled, Single-blind, Crossover Trial. *Chest*. 2017;151(4):795-803. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.044>
 130. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1034-1042. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1525OC>

131. Neunhäuserer D, Steidle-Kloc E, Weiss G, Kaiser B, Niederseer D, Hartl S, et al. Supplemental Oxygen During High-Intensity Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med.* 2016;129(11):1185-1193.
132. Dyer F, Callaghan J, Cheema K, Bott J. Ambulatory oxygen improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in selected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2012;9(2):83-91. <https://doi.org/10.1177/1479972312438702>
133. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802429. <https://doi.org/10.1183/13993003.02429-2018>
134. Langer D, Gosselink R. Why does oxygen supplementation during exercise training in COPD patients with exercise-induced desaturation not consistently improve exercise capacity?. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1901586. <https://doi.org/10.1183/13993003.01586-2019>
135. Schneeberger T, Jarosch I, Leitl D, Gloeckl R, Hitzl W, Dennis CJ, et al. Automatic oxygen titration versus constant oxygen flow rates during walking in COPD: a randomised controlled, double-blind, crossover trial [published online ahead of print, 2021 Oct 16]. *Thorax.* 2021;thoraxjnl-2020-216509. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216509>
136. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, Visca D, Carlucci A, Cirió S, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther.* 2020;100(8):1249-1259. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa076>
137. Liu Y, Gong F. Determination of whether supplemental oxygen therapy is beneficial during exercise training in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):4081-4089. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8026>
138. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology.* 2020;25(11):1152-1159. <https://doi.org/10.1111/resp.13829>
139. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology.* 2017;22(5):957-964. <https://doi.org/10.1111/resp.13002>
140. Nishiyama O, Miyajima H, Fukui Y, Yamazaki R, Satoh R, Yamagata T, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med.* 2013;107(8):1241-1246. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.015>
141. Edvardsen A, Jarosch I, Grongstad A, Wiegand L, Gloeckl R, Kenn K, et al. A randomized cross-over trial on the direct effects of oxygen supplementation therapy using different devices on cycle endurance in hypoxemic patients with Interstitial Lung Disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209069>
142. Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramscook AH, Molgat-Seon Y, Wilkie SS, Dhillon SS, et al. Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602494. <https://doi.org/10.1183/13993003.02494-2016>
143. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà J-A, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800332. <https://doi.org/10.1183/13993003.00332-2018>
144. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, Eichstaedt C, Grünig E, Ehlken N. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration.* 2015;89(4):265-273. <https://doi.org/10.1159/000371855>
145. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012;40(1):84-92. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123711>
146. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax.* 2011;66 Suppl 1:i1-i30. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200295>
147. Bellinghausen AL, Mandel J. Assessing Patients for Air Travel. *Chest.* 2021;159(5):1961-1967. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.002>
148. Ergon B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev.* 2018;27(148):180030. <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2018>
149. Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(6):980-986.
150. Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY. The preflight evaluation. A comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest.* 1995;107(2):352-357. <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.352>
151. Sponholz Araújo J. Viagens aéreas em portadores de doença pulmonar avançada. In: Augusto V. Manual de Assistência Domiciliar em Doença Pulmonar Avançada. São Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2013. p. 246-265.
152. Stoller J. Evaluation of patient for supplemental oxygen during air travel. Barnes PJ, Diffenbach P, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-patients-for-supplemental-oxygen-during-air-travel>
153. Orritt R, Powell P, Saraiva I. Why is medical oxygen a challenge for people travelling by air?. *Breathe (Sheff).* 2019;15(3):182-189. <https://doi.org/10.1183/20734735.0202-2019>
154. Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC) [homepage on the Internet]. Brasília: ANAC; [updated 2021 Apr 15; cited 2022 Mar 1]. Instrução suplementar IS no. 119-007. Revisão A. Concentradores portáteis de oxigênio. Available from: <https://www.anac.gov.br/assuntos/legislacao/legislacao-1/ia-e-is/is-119-007>
155. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simão P, et al. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1129-1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2013219>
156. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2022 Mar 1]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org>
157. Hardavella G, Karampinis I, Frille A, Sreter K, Rousalova I. Oxygen devices and delivery systems. *Breathe (Sheff).* 2019;15(3):e108-e116. <https://doi.org/10.1183/20734735.0204-2019>
158. Chest Foundation [homepage on the Internet]. Glenview (IL): the Foundation; [updated 2021 Nov 19; cited 2022 Mar 1]. Oxygen therapy (Last updated 19/11/2021). Available from: <https://foundation.chestnet.org/lung-health-a-z/oxygen-therapy/>
159. American Association for Respiratory Care [homepage on the Internet]. Irving (TX): the Association; [cited 2022 Mar 1]. A guide to portable concentrators. Available from: <https://www.aarc.org/education/online-courses/a-guide-to-portable-oxygen-concentrators/>
160. Tanni SE, Vale SA, Lopes PS, Guiotoko MM, Godoy I, Godoy I. Influence of the oxygen delivery system on the quality of life of patients with chronic hypoxemia. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):161-167. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000200010>
161. Schwartz MD Christopher KL, Schwartz EK. Transtracheal oxygen therapy. Stoller JK, Colt HG, Diffenbach P, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/transtracheal-oxygen-therapy/print>
162. Aguiar C, Davdson J, Carvalho A, Iamonti V, Cortopassi F, Nascimento O, et al. Tubing length for long-term oxygen therapy. *Respir Care.* 2015;60(2):179-182. <https://doi.org/10.4187/respcare.03454>



Complicações pulmonares após transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças: uma avaliação funcional e tomográfica

Débora Carla Chong-Silva¹, Pollyana Moreira Schneider¹,
Tyane de Almeida Pinto Jardim², Samantha Nichele³, Gisele Loth³,
Carlos Antônio Riedi¹, Herberto José Chong Neto¹,
Carmen Maria Sales Bonfim³, Nelson Augusto Rosário Filho¹

AO EDITOR,

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é o tratamento de escolha para doenças neoplásicas e não neoplásicas em crianças,^(1,2) e, apesar dos cuidados avançados de suporte e tratamentos específicos, complicações pulmonares ainda ocorrem em uma grande proporção de todos os receptores de células-tronco hematopoéticas, sendo responsável por considerável morbidade e mortalidade.^(1,2,4)

Etiologicamente, essas complicações podem ser classificadas de acordo com o tempo decorrido desde o transplante. Na fase pré-enxerto (primeiros 30 dias após o procedimento), complicações não infecciosas e pneumonia fúngica são mais comuns. Na fase inicial (primeiros 100 dias), as infecções virais são frequentes, principalmente pelo citomegalovírus, embora também possam ser observadas complicações não infecciosas, como edema pulmonar e a síndrome da pneumonia idiopática. Já na fase tardia (após os primeiros 100 dias), as principais complicações estão associadas às doenças do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônicas, como bronquiolite obliterante (BO) e BO com pneumonia em organização.⁽¹⁻⁴⁾

Testes de função pulmonar (TFPs) podem ajudar a identificar o nível de deterioração no período pós-TCTH.⁽⁷⁾ Embora a tomografia computadorizada (TC) seja o método de escolha para detectar anormalidades pulmonares, os achados tomográficos geralmente são inespecíficos e requerem correlações temporais baseadas no estado imune do paciente.^(5,6,8)

Foi realizada uma revisão retrospectiva de todos os pacientes menores de 14 anos que receberam TCTH em um centro de referência no período de 2013 a 2017, independentemente das doenças subjacentes que motivaram a indicação do transplante. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do CHC-UFPR, sob protocolo número CAAE: 87629118.3.0000.00.

Cento e sessenta e um pacientes foram transplantados no período analisado e tiveram seus prontuários examinados. De acordo com a Tabela 1, cento e seis pacientes (65,8%) eram do sexo masculino, com média de idade de 7,9 ±

4 anos. Além disso, 143 (88,8%) receberam um único transplante, 14 (8,7%) receberam dois transplantes e 4 (2,5%) receberam três transplantes. Entre os 143 pacientes transplantados únicos, 92 (57,1%) tinham doadores não aparentados

Após o TCTH, 44 (27,3%) pacientes apresentaram 69 eventos de complicação pulmonar. Destes, 26 pacientes (59,1%) tiveram uma complicação pulmonar, 13 (29,5%) duas, 3 (6,8%) três e 2 (4,5%) quatro.

O TFP pós-transplante foi realizado em 79 (49,1%) crianças, 35 (44,3%) das quais tiveram alterações funcionais identificadas no acompanhamento clínico. Distúrbios ventilatórios inespecíficos foram encontrados em 52 (65,7%) pacientes, enquanto 20 (25,7%) apresentavam distúrbios ventilatórios obstrutivos leves, 2,9% apresentavam distúrbios ventilatórios obstrutivos graves e 5,7% confirmaram distúrbios ventilatórios restritivos.

A TC de tórax foi realizada em 75 (46,6%) pacientes no acompanhamento pós-transplante, dos quais 61 (81,3%) apresentavam anormalidades. Os achados e frequências foram nódulos em 52,5% dos casos; atelectasia em 34,4%; opacificação em vidro fosco em 34,3%; padrões de atenuação em mosaico em 27,9%; nódulos de halo em vidro fosco em 23%; espessamento e consolidação brônquica, ambos em 16,4%; linfonodo/linfadenomegalia em 14,8%; padrão de árvore em brotamento em 11,5% e outros achados (derrame pleural, espessamento de septos interlobulares e bronquiectasias) em 50,8%.

Doença pulmonar crônica foi observada em seis (3,7%) pacientes, três com diagnóstico de doença pulmonar veno-oclusiva e três com bronquiolite obliterante (BO).

O óbito ocorreu em 31 (19,3%) casos. A causa foi predominantemente pulmonar em nove (29%) dos óbitos, incluindo aspergilose invasiva em três (33,3%), pneumonite por citomegalovírus em três (33,3%), pneumonia herpética em um (11,1%), pneumonite por aspergilose e citomegalovírus em um (11,1%) e insuficiência respiratória indefinida em um (11,1%).

Não foram observadas diferenças significantes quanto à idade, sexo ou tipo de doador entre os pacientes que desenvolveram complicações pulmonares após o TCTH.

1. Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

3. Unidade de Transplante de Medula Óssea, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes pediátricos transplantados de 2013 a 2017.

Variáveis (N = 161)	n (%)
Sexo	
Masculino	106 (65,8)
Feminino	55 (34,2)
Transplante de células-tronco hematopoieticas	
Único	143 (88,8)
> 1 transplante	18 (11,2)
Doença subjacente	
Anemia de Fanconi	54 (33,5)
Anemia aplástica grave	27 (16,8)
Leucemias / linfomas	27 (16,8)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	19 (11,8)
Outros erros de imunidade inata*	17 (10,6)
Disceratose congênita	7 (4,3)
Tipo de Transplante	
Autólogo	0
Alogênico	161 (100)
Doador	
Exclusivamente compatível não aparentado	92 (57,1)
Exclusivamente compatível aparentado	60 (37,3)
Unrelated and related	9 (5,6)
TC de tórax**	
Normal	14 (18,7)
Alterações pulmonares	44 (58,6)
TFPs***	
Normal	44 (55,7)
Alterado	35 (44,3)
Complicações pulmonares	
Sim†	44 (27,3)
Não	117 (72,7)
Diagnóstico pulmonar crônico	6 (3,7)
Óbito	31 (19,3)
Total	161

*Mucopolissacaridose, Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. **Porcentagem calculada com base no número total de pacientes que realizaram TC de tórax (n=75). ***Porcentagem calculada com base no número total de pacientes que realizaram testes de função pulmonar (n=79). †Complicações pulmonares: Infecção viral (26%), Infecção fúngica (20,2%), Doença das pequenas vias aéreas (14,4%), Edema pulmonar (11,5%), Hipertensão pulmonar (7,2%), Doença pulmonar veno-oclusiva (4,3%), Infecção bacteriana (2,8%), Pneumonia idiopática (2,8%), Hemorragia pulmonar (2,8%), Infecção atípica (2,8%), Dano alveolar difusa (2,8%), Reações medicamentosas (1,4%).

Uma associação significativa quanto à presença de complicações pulmonares foi observada naqueles submetidos a mais de um transplante ($p=0,009$).

Não foram encontradas associações significantes entre a ocorrência de doença pulmonar crônica (doença pulmonar veno-oclusiva ou BO) e as variáveis analisadas (idade, sexo, tipo de doador e número de transplantes).

Este estudo teve como objetivo descrever as principais complicações pulmonares pós-transplante em crianças, analisando as características dos pacientes e os possíveis fatores associados à ocorrência de tais complicações.

As infecções virais e fúngicas foram os agentes causadores mais prevalentes, contrariando outros estudos^(2-4,9) em que as infecções bacterianas foram as mais comuns. Tal divergência pode estar relacionada ao grande número de transplantes autólogos em outros estudos; nosso estudo incluiu apenas transplantes alogênicos, onde as infecções oportunistas são mais comuns devido à terapia imunossupressora prolongada.

Quanto às complicações pós-TCTH não infecciosas, o edema pulmonar não cardiogênico também foi prevalente. Geralmente, essa condição pode estar relacionada à toxicidade pulmonar induzida por drogas, sepse, aspiração, transfusão de hemoderivados, DECH aguda ou cardiopatia após irradiação corporal total.^(1,2,4)

Alterações na função pulmonar foram observadas em aproximadamente metade dos pacientes submetidos à espirometria, sendo o distúrbio ventilatório inespecífico (DVI) o principal achado. Os resultados espirométricos variam em crianças transplantadas. Srinivasan et al. (2017) relataram que o distúrbio obstrutivo foi o achado primário (43%), seguido por função pulmonar restritiva (25%), mista (5%) e normal (27%) em crianças com mediana de 5 anos pós-TCTH.⁽¹⁰⁾ Jung et al. (2021) mostraram que alterações no VEF1 nos primeiros 3 meses após o diagnóstico de BO impactaram desfechos como óbito e transplante de pulmão, indicando a necessidade de monitoramento e intervenções mais precoces para alterar os indicadores de sobrevida.⁽⁷⁾

As alterações tomográficas de tórax encontradas foram destacadas em revisões anteriores, principalmente consolidação do espaço aéreo, atenuação em vidro fosco e nódulos.^(8,9) Esses achados são marcadores para o diagnóstico diferencial de doenças pulmonares, algumas das quais são típicas de cenários clínicos específicos.^(8,9)

Doença pulmonar veno-oclusiva e BO foram diagnosticadas em 1,8% dos pacientes deste estudo. Caracterizada por um comprometimento das pequenas vias aéreas, a BO é descrita como uma síndrome pulmonar não infecciosa tardia primária após TCTH alogênico que geralmente se apresenta após os primeiros 100 dias após o TCTH.⁽¹⁻³⁾ Esta condição é mais descrita após esquemas mieloablativos convencionais e regimes preparativos à base de bussulfano.^(1-4,9) Uma limitação do presente estudo foi a falta de coleta de dados pré-HSTC; tais informações provavelmente explicariam os resultados. Outros fatores de risco conhecidos para BO incluem uma relação VEF1/CVF basal mais baixa, etnias não caucasianas, níveis circulantes de imunoglobulina G mais baixos, condicionamento com bussulfano, doadores não aparentados e doadores do sexo feminino.^(1,2,4,9)

Esta revisão ilustra o tamanho do problema, em que complicações pulmonares ocorreram em 27,3% dos pacientes e óbito em 19,3% dos casos em crianças transplantadas no centro de referência.

As complicações pulmonares após o TCTH em crianças são causas relevantes de morbidade e mortalidade nesse

grupo de pacientes. Conhecer os principais eventos, o perfil do paciente e os fatores envolvidos constituem o primeiro passo para traçar estratégias de prevenção e manejo dessas complicações.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DCC: conceptualização (Principal), curadoria de dados (Principal), análise formal (Principal), investigação (Principal), metodologia (Principal), administração do projeto (Principal), supervisão (Principal), redação-versão original (Principal), redação-revisão e edição (Principal). PMS: curadoria de dados (Principal), análise formal (Principal), investigação (Principal), metodologia (Principal), administração do projeto (Principal), redação-versão original (Principal). TAPJ: curadoria de dados (Suporte), metodologia (Suporte). SN: análise formal (Suporte), metodologia (Suporte). GL: análise formal (Suporte), metodologia (Suporte). CAR: curadoria de dados (Suporte), análise formal (Suporte), metodologia (Suporte), redação-revisão e edição (Principal). HJCN: curadoria de dados (Suporte), análise formal (Suporte), metodologia (Suporte), redação-revisão e edição (Principal). CMSB: curadoria de dados (Suporte), metodologia (Suporte), administração do projeto (Suporte), redação-revisão e edição (Principal). NARF: curadoria de dados (Principal), análise formal (Principal), metodologia (Principal), supervisão (Principal), redação-revisão e edição (Principal).

REFERÊNCIAS

1. Tamburro RF, Cooke KR, Davies SM, Goldfarb S, Hagood JS, Srinivasan A, et al. Pulmonary Complications of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. A National Institutes of Health Workshop Summary. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Mar;18(3):381-394. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-006OT>.
2. Fitch T, Myers KC, Dewan M, Towe C, Dandoy C. Pulmonary Complications After Pediatric Stem Cell Transplant. *Front Oncol*. 2021 Oct 13;11:755878. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.755878>.
3. Shanthikumar S, Gower WA, Abts M, Liptzin DR, Fiorino EK, Stone A, et al. Pulmonary surveillance in pediatric hematopoietic stem cell transplant: A multinational multidisciplinary survey. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 May;5(5):e1501. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1501>.
4. Shiari A, Nassar M, Soubani AO. Major pulmonary complications following Hematopoietic stem cell transplantation: What the pulmonologist needs to know. *Respir Med*. 2021 Aug-Sep;185:106493. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106493>.
5. Dwivedi A, Kumar RR, Sharma A, Pannu SK. Role of HRCT Chest in Post Stem Cell Transplant Recipients Suspected of Pulmonary Complications. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(11):TC18-TC23. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/24387.8885>.
6. Cornetto MA, Chevret S, Abbes S, de Margerie-Mellon C, Hussenet C, Sicre de Fontbrune F, et al. Early Lung Computed Tomography Scan after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1511-1516. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.05.009>.
7. Jung S, Yoon HM, Yoon J, Park M, Rhee ES, Kim H, et al. The association of lung function changes with outcomes in children with bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Oct;56(10):3332-3341. <https://doi.org/10.1002/ppul.25617>.
8. Elbahlawan L, McArthur J, Morin CE, Abdelhafeez H, McCarville MB, Ruiz RE, et al. Pulmonary Complications in Children Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Case Report and Review of the Diagnostic Approach. *Front Oncol*. 2021 Nov 8;11:772411. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772411>.
9. Çıkkı K, Doğru D, Kuşkonmaz B, Emiralioğlu N, Yalçın E, Özçelik U, et al. Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turk J Pediatr*. 2019;61(1):59-60. <https://doi.org/10.24953/turkped.2019.01.010>.
10. Srinivasan A, Sunkara A, Mitchell W, Suntharankar S, Kang G, Stokes DC, et al. Recovery of Pulmonary Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children is Associated with Improved Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(12):2102-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.025>.



Cirurgia de câncer de pulmão no Brasil durante a pandemia de COVID-19: Quantas ficaram para trás?

Guilherme Moreira Hetzel¹, Wallace Klein Schwengber¹,
Diego Corsetti Mondadori², Luiz Felipe Lopes Araujo²,
Mauricio Guidi Saueressig^{1,2}

AO EDITOR,

O câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade oncológica no Brasil, sendo responsável por aproximadamente 30.000 óbitos em 2019.⁽¹⁾ Até o momento, o tratamento cirúrgico é a melhor opção terapêutica para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e é a principal abordagem para o tratamento da doença em estágio inicial (estágios I e II). Acredita-se que os atrasos no tratamento sejam os principais contribuintes para resultados desfavoráveis, e esforços têm sido feitos para reduzir o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, com as leis brasileiras exigindo que tal intervalo não exceda 60 dias, de acordo com diretrizes e recomendações internacionais.^(2,3)

A pandemia de COVID-19 e suas perigosas consequências trouxeram grandes dificuldades para o diagnóstico e manejo do câncer de pulmão no Brasil.⁽⁴⁾ As consultas ambulatoriais, bem como os procedimentos cirúrgicos e diagnósticos, foram interrompidos em todo o país, levando a grandes desafios para tanto o diagnóstico quanto o tratamento de malignidades seguindo os protocolos regulares de diretrizes oncológicas pré-pandemia. Patt et al. (2020) demonstraram que as taxas de rastreamento de câncer de pulmão diminuíram em até 75% nos EUA motivadas pela pandemia. A decisão de reagendar ou renunciar completamente a exames por pacientes e profissionais de saúde levou a menos diagnósticos de câncer,⁽⁵⁾ com achados semelhantes relatados na Europa.⁽⁶⁾ Além disso, uma revisão sistemática e metanálise recente sugeriu que o atraso prolongado para a cirurgia está associada à diminuição da sobrevida global no câncer de pulmão.⁽⁷⁾ Nesse contexto, o impacto da pandemia de COVID-19 no tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de pulmão no Brasil permanece desconhecido.

Aqui, objetivamos analisar o impacto da pandemia de COVID-19 no tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de pulmão no Brasil por meio de uma análise retrospectiva com uma série temporal de cirurgias de câncer de pulmão, de maio de 2018 a maio de 2021, coletadas do painel de oncologia⁽⁸⁾ do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Vale salientar que as informações fornecidas pelo painel de oncologia são registradas no primeiro dia de tratamento. Os dados foram coletados seguindo a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), códigos C33 e C34, para cirurgias de câncer de pulmão e traqueia,

bem como para quimioterapia e radioterapia. Definimos o início da pandemia de COVID-19 no Brasil como abril de 2020. Os dados referentes aos casos de COVID-19 no país foram obtidos no site do Departamento de Saúde.⁽⁹⁾ Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 18 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As previsões da série temporal foram realizadas usando o modelador de séries temporais/modelador especialista SPSS.⁽¹⁰⁾

Um total de 38.945 pacientes com câncer de pulmão foram atendidos (incluindo todas as modalidades de tratamento) no Sistema Único de Saúde (SUS) de maio de 2018 a maio de 2021. Ao comparar os períodos antes e depois de abril de 2020, foi encontrada uma mediana de 1.079 vs. 986 pacientes com câncer de pulmão tratados por mês, respectivamente. A frequência mediana de cirurgias para câncer de pulmão registradas no Brasil antes de abril de 2020 foi de 164 por mês (P25-P75, 155-178). Com base nos 23 meses anteriores, foi calculada uma tendência para o intervalo de abril de 2020 a maio de 2021 ($r^2=0,89$). Em comparação com a tendência predita, houve uma diminuição real (diferença média -41,24, IC 95% [-26,63; -55,85]) no número de cirurgias de câncer de pulmão registradas por mês (Figura 1). Também houve uma correlação negativa ($R=-0,54$, $p=0,03$) entre o número de cirurgias de câncer de pulmão e o número de novos casos de COVID-19 por mês desde o primeiro caso confirmado em fevereiro de 2020.

Com base na análise da série temporal, nosso estudo sugere que até 781 pacientes com câncer de pulmão não receberam tratamento cirúrgico adequado como consequência da pandemia de COVID-19 no sistema público de saúde entre abril de 2020 e maio de 2021 (Figura 1).

Algumas explicações podem justificar os diferentes padrões de cirurgia em relação aos novos casos de COVID-19 descritos na Figura 1. O primeiro aumento nos casos de COVID-19 começou em abril de 2020 e atingiu o pico em agosto daquele ano. Tal aumento foi significativamente associado a menos cirurgias em comparação com o mesmo intervalo em 2019 (médias mensais, 142,8 vs. 175,8 cirurgias, respectivamente). Apesar dos relativamente poucos casos novos de COVID-19, essa fase foi marcada por políticas de isolamento e, mais importante, a preocupação da população, incluindo pacientes com câncer de pulmão que podem ter preferido

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

2. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

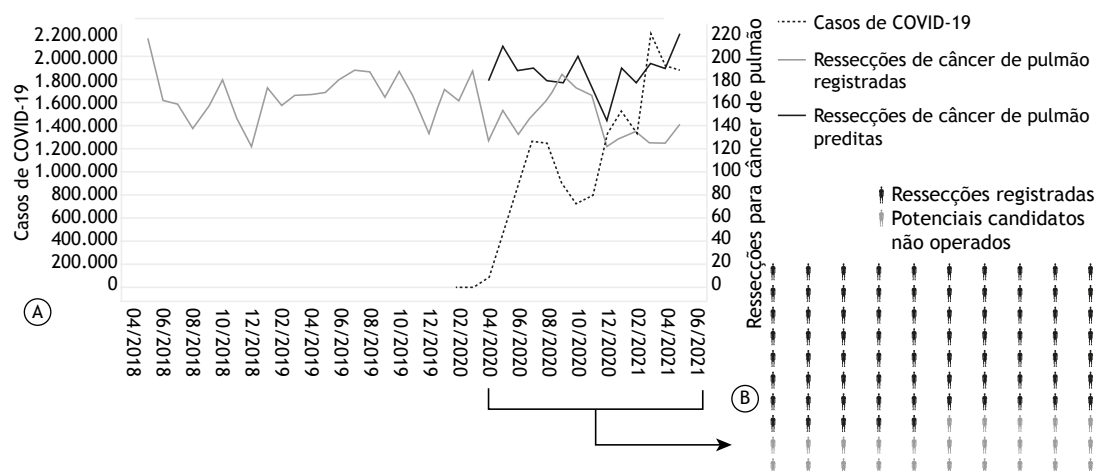


Figura 1. a) Casos de COVID-19 no Brasil e o número de ressecções registradas e previstas para câncer de pulmão. Os casos de COVID-19 e ressecções para câncer de pulmão podem ser visualizados nesta figura usando diferentes escalas. b) Proporção de potenciais candidatos a cirurgia de câncer de pulmão não ressecados: 2.340 ressecções foram registradas durante a pandemia no período analisado, sendo que até 781 potenciais candidatos à ressecção cirúrgica foram impedidos de tratamento adequado.

ficar em casa a procurar atendimento adequado em hospitais. Por outro lado, o segundo aumento nos casos iniciou em novembro de 2020 e atingiu o pico em abril de 2021. Nesta fase, não foi reproduzida a recuperação sazonal esperada nas cirurgias de câncer de pulmão após o final e os primeiros meses do ano observados de novembro de 2018 a abril de 2019 (médias mensais, 152,8 vs. 131,8 cirurgias, respectivamente). Nós suspeitamos que esse achado possa ser parte de um reflexo do pior cenário da pandemia no Brasil. Em resumo, a variação no número de cirurgias mostrou uma correlação modesta com o número de novos casos de COVID-19; desta forma, levantamos a hipótese de que outras variáveis além dos padrões de pandemia brutos podem entrar em ação.

Os dados aqui mostrados apresentam algumas limitações. Em primeiro lugar, reconhecemos que as análises de séries temporais podem estar sujeitas a erros causados por dados corrompidos ou ausentes. Sabe-se que o DATASUS pode ter um atraso de até 6 meses para o registro de um procedimento. Os autores verificaram regularmente as atualizações enquanto escreviam este manuscrito, com números estáveis de procedimentos neste período. Além disso, não foram observadas discrepâncias inesperadas de dados no intervalo utilizado para a construção da série temporal. Em segundo lugar, avaliamos dados ecológicos agregados que não foram projetados intencionalmente para servir como registros de câncer; portanto, os dados podem ser propensos a viés. No entanto, o DATASUS, o banco de dados nacional mais conhecido disponível, é baseado em informações de faturamento, sendo auditado pelas

autoridades competentes. Terceiro, o painel de oncologia contabiliza apenas os pacientes que efetivamente iniciaram o tratamento pelo sistema público de saúde, portanto, os dados sobre o número de pacientes com câncer de pulmão provavelmente estão subestimados em nosso estudo. Por fim, o número de pacientes com câncer de pulmão atendidos pelo setor privado não foi incluído em nossa análise. Não obstante, o SUS é o maior sistema público de saúde do mundo, com 100% de cobertura populacional, enquanto o setor privado oferece cobertura adicional para aproximadamente 25% da população. Nessa perspectiva, suspeitamos que a magnitude do impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com câncer de pulmão possa ser ainda maior do que o aqui verificado.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão usando dados nacionais. Embora os dados apresentados sejam descritivos, eles podem servir como um apelo para que as autoridades de saúde desenvolvam estratégias para gerenciar adequadamente uma quantidade considerável de pacientes com câncer de pulmão que não foram operados quando necessário como impacto da atual pandemia de COVID-19.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GMH, WKS, DCM, LFLA e MGS contribuíram com a concepção e planejamento do estudo, a interpretação dos dados, a redação e revisão das versões preliminar e definitiva e a aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer [homepage on the internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2022 Jan 10]. Estatísticas de câncer 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
2. Brasil. Câmara dos Deputados [homepage on the internet]. Brasília: a

- Câmara [cited 2022 Jan 10]. Lei N° 12.732, de 22 de novembro de 2012 - Publicação Original. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2012/lei-12732-22-novembro-2012-774660-norma-pl.html>.
3. Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL, Kao SC, Dhillon HM, Vardy JL. How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2018 Aug 29;27(149):180045. <https://doi.org/10.1183/16000617.0045-2018>.
 4. Araujo-Filho JAB, Normando PG, Melo MDT, Costa AN, Terra RM. Lung cancer in the era of COVID-19: what can we expect? *J Bras Pneumol.* 2020;46(6):e20200398. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200398>.
 5. Patt D, Gordan L, Diaz M, Okon T, Grady L, Harmison M, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform.* 2020;4:1059-71. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00134>.
 6. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0).
 7. Johnson BA, Waddimba AC, Ogola GO, Fleshman JW Jr., Preskitt JT. A systematic review and meta-analysis of surgery delays and survival in breast, lung and colon cancers: Implication for surgical triage during the COVID-19 pandemic. *Am J Surg.* 2021;222(2):311-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.12.015>.
 8. Atty AT de M, Jardim BC, Dias MBK, Migowski A, Tomazelli JG. PAINEL-Oncologia: uma Ferramenta de Gestão. *Rev. Bras. Cancerol.* [serial on the internet]. 2020 Apr [cited 2022 Jan]; 66(2):e-04827. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/827>.
 9. Ministério da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: MS [cited 2022 Jan 19]. Paineis Coronavírus. Available from: <https://covid.saude.gov.br>.
 10. IBM [homepage on the internet]. Armonk: IBM - SPSS Modeler [cited 2022 May 15]. Time Series Data. Disponível em: <https://www.ibm.com/docs/en/spss-modeler/18.0.0?topic=models-time-series-data>.



Tumor miofibroblástico inflamatório do pulmão - um caso metastático explosivo

Henrique Cabrita Rodrigues¹, Wanda Videira¹, Luís Rodrigues¹,
Rita Pinheiro¹, Filipa Ferro¹

AO EDITOR,

O termo tumor miofibroblástico inflamatório (TMI) refere-se a um tumor com infiltrado inflamatório crônico, comportamento agressivo e evidências de rearranjo cromossômico, especialmente a translocação da quinase do linfoma anaplásico (ALK).⁽¹⁾

Aqui, relatamos um caso raro de tumor pulmonar miofibroblástico com translocação de ALK em um homem de 50 anos, ex-tabagista, que se queixava de mialgias, sudorese, febre e perda de peso há dois meses.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax inicial evidenciou uma massa sólida medindo 3,3 cm x 3 cm no ápice pulmonar esquerdo, e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) detectou captação hipermetabólica (SUV-26) na lesão pulmonar, além de hipermetabolismo osteomedular difuso exuberante. O lavado bronquioalveolar foi negativo para micobactérias e outros microrganismos, e duas biópsias transbrônquicas e uma transtorácica evidenciaram apenas um infiltrado inflamatório crônico. Um mielograma sugeriu uma gamopatia monoclonal de relevância indeterminada.

Após tentativas frustradas de diagnóstico, o paciente apresentou febre refratária, dor pleurítica e tosse produtiva. Uma TC de acompanhamento detectou o crescimento da massa pulmonar esquerda; portanto, foi proposta uma lobectomia (Figura 1A).

As descrições intraoperatórias indicavam uma massa purulenta liquefeita. Após a cirurgia, o paciente evoluiu com epigastralgia acentuada, e a TC de abdome revelou uma lesão hepática com centro necrótico (Figura 1B). A biópsia hepática evidenciou conteúdo necrótico liquefeito e purulento. Também, por perda transitória da consciência, foi realizada uma TC de crânio, com identificação de uma lesão intra-axial sugestiva de depósito secundário.

A histopatologia do espécime pulmonar e a citologia da punção hepática revelaram uma variante epitelióide de TMI no pulmão, com rearranjo de ALK. O paciente iniciou Crizotinibe, porém sem tempo para estabelecer uma resposta eventual, pois faleceu 5 dias depois.

O comportamento biológico dos TMIs é altamente imprevisível e possui um amplo espectro de gravidade. Durante anos, houve controvérsia sobre se deveria ser categorizada como uma lesão reativa a uma infecção ou trauma local com resposta inflamatória local agressiva ou uma lesão neoplásica real. O termo "tumores miofibroblásticos inflamatórios" surgiu nos últimos anos de acordo com a recente classificação de tumores de tecidos moles da OMS.⁽²⁾ A expressão de ALK-1 documentada em aproximadamente 50% dos TMIs tem contribuído para distinguir esses tumores de outras inflamações inespecíficas, apontando também para um melhor prognóstico de TMIs com rearranjo de ALK. Metástases distantes, embora raras, podem ocorrer, principalmente em TMIs ALK-negativos.⁽¹⁾

Esses tumores são mais frequentes em crianças e adultos jovens, representando cerca de 50% de todas as neoplasias pulmonares em lactentes e menos de 1% dos tumores pulmonares em adultos.⁽³⁾ Devido ao amplo espectro de manifestações radiológicas e comportamento clínico inespecífico, esses tumores são difíceis de diagnosticar. A ressecção cirúrgica geralmente é realizada em lesões solitárias para estabelecer o diagnóstico e fornecer tratamento adequado. A ressecção cirúrgica completa com margens claras está associada a um prognóstico favorável.⁽⁴⁾ A radiação também pode ser aplicada em casos recorrentes ou situações de invasão local de órgãos.⁽⁵⁾

Apesar das escassas evidências referentes ao tratamento desses tumores em adultos, o Crizotinibe é amplamente utilizado e eficaz em pacientes com câncer de pulmão

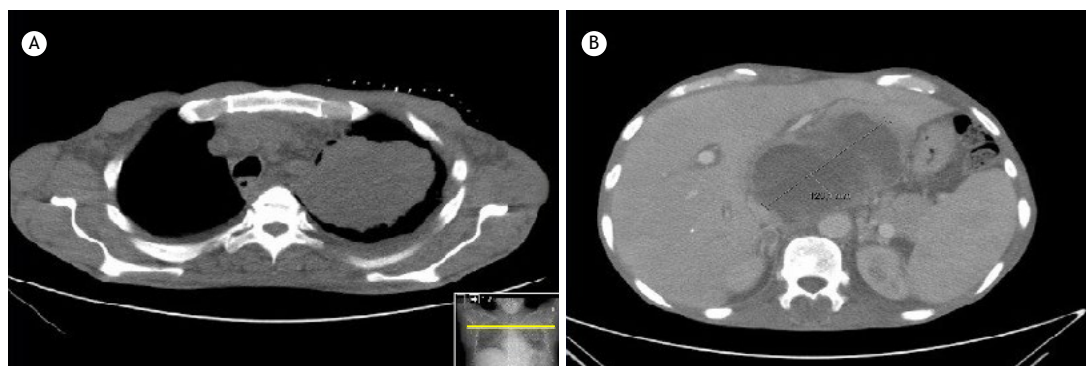


Figura 1. Imagens de tomografia computadorizada (TC). A – Ápice pulmonar esquerdo com tecido necrótico e com abscessos. B – Lesão hepática nodular/com abscessos com componente necrótico.

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

não pequenas células ALK-positivos. Discutindo a justificativa para a terapia alvo genômica, vários relatos de casos em que foram usados inibidores de ALK, particularmente Crizotinib, em TMIs ALK-positivos, relataram graus variáveis de sucesso.⁽⁵⁻⁷⁾ Um estudo prospectivo envolvendo 20 pacientes com TMIs avançados e inoperáveis com translocação de ALK afirmou que o Crizotinib foi um tratamento ativo associado a respostas objetivas em 50% dos pacientes, com sobrevida livre de progressão de longa duração na maioria deles.⁽⁸⁾

No presente caso, o crescimento explosivo local e metastático conjecturou a piora do prognóstico, e o

Crizotinib foi utilizado como tentativa frustrada de salvar a vida do paciente. Os resultados relatados altamente variáveis, além da falta de experiência na maioria dos centros de câncer em TMI adulto, fazem com que o tratamento ainda seja motivo de debate.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

WV: diagnóstico do paciente. LR, RP e FF: revisão científica do manuscrito. Todos os autores revisaram a versão final do manuscrito e concordaram com sua submissão.

REFERÊNCIAS

1. Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KSJ, Perlman E, Griffin CA. ALK1 and p80 Expression and Chromosomal Rearrangements Involving 2p23 in Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *Mod Pathol*. 2001;14(6):569–76. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880352>.
2. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014;46(2):95–104. <https://doi.org/10.1097/PAT.000000000000050>.
3. Al-Obaidi A, Buess C, Mogire J, Reddy PS. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Lung: An Extremely Rare Condition in Adults. *Cureus*. 2019;11(12):e5432. <https://doi.org/10.7759/cureus.6432>.
4. Khalil S, Ghafoor T, Raja AKF. Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Rare Presentation and an Effective Treatment with Crizotinib. *Case Rep Oncol Med*. 2020;2020:6923103. <https://doi.org/10.1155/2020/6923103>.
5. Alan O, Kuzhan O, Koca S, Telli TA, Basoglu T, Ercelep O, et al. How long should we continue crizotinib in ALK translocation-positive inflammatory myofibroblastic tumors? Long-term complete response with crizotinib and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(4):1011–8. <https://doi.org/10.1177/1078155219879757>.
6. Chennouf A, Arslanian E, Roberge D, Berthelet F, Bojanowski M, Bahary JP, et al. Efficiency of Crizotinib on an ALK-Positive Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Central Nervous System: A Case Report. *Cureus*. 2017;9(3):e1068. <https://doi.org/10.7759/cureus.1068>.
7. Mansfield AS, Murphy SJ, Harris FR, Robinson SI, Marks RS, Johnson SH, et al. Chromoplectic TPM3-ALK rearrangement in a patient with inflammatory myofibroblastic tumor who responded to ceritinib after progression on crizotinib. *Ann Oncol*. 2016;27(11):2111–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw405>.
8. Schöffski P, Sufiarsky J, Gelderblom H, Blay JY, Strauss SJ, Stacchiotti S, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):431–41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30116-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30116-4).



Metástase óssea após câncer de pulmão de não pequenas células em estágio IIIA: riscos e prognóstico

Camila Martins de Bessa¹, Larissy Machado da Silva¹,
Mauro Musa Zamboni², Guilherme Jorge Costa³, Anke Bergmann²,
Luiz Claudio Santos Thuler^{1,2}, Gustavo Telles da Silva²

AO EDITOR

O câncer de pulmão (CP) é um dos cânceres mais comuns com altas taxas de morbidade e mortalidade. O Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) em estágio IIIA é considerado uma doença heterogênea devido aos desfechos distintos em indivíduos com o mesmo estadiamento e à diversidade de subconjuntos no Sistema TNM. Aproximadamente 54% dos CPNPC em estágios entre II e IIIA apresentam recorrência ou metástase.^(1,2)

Metástases ósseas (MOs) são observadas em aproximadamente 30% dos pacientes com CPNPC avançado. O envolvimento esquelético pode ser uma fonte de complicações graves, também conhecidas como eventos relacionados ao esqueleto (EREs). Estes incluem fraturas patológicas, radioterapia para dor óssea, hipercalcemia maligna e compressão da medula espinhal.^(3,4)

Informações sobre os fatores de risco e a evolução clínica das MOs são importantes para definir estratégias para sua detecção precoce e para prever seu impacto na vida dos pacientes com CPNPC. Portanto, o objetivo deste estudo foi de investigar fatores de risco para MO e a sobrevida em pacientes com CPNPC em estágio IIIA.

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio IIIA entre 2000 e 2014 no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Os dados clínicos e sociodemográficos foram extraídos dos prontuários físicos e eletrônicos. Os dados analisados incluíram idade, sexo, etnia, tabagismo, performance status (PS), histologia incluindo subtipos de adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes; tamanho do tumor e linfonodos regionais acometidos; metástase, MO, EREs e tratamentos realizados.

MO foi confirmada por pelo menos um dos seguintes exames: tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia óssea, PET-TC ou biópsia, conforme a rotina do hospital. Todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 60 meses após o diagnóstico de CPNPC, até o óbito ou até a última visita ao hospital (perda de acompanhamento).

A estatística descritiva foi utilizada para analisar todas as variáveis. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. Para calcular o risco de desenvolver MO, foi realizada análise univariada por meio de regressão

logística binária. Em todas as análises, valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados por meio do software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences para Windows, São Paulo, Brasil), versão 21.0.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (Protocolo nº 233.245).

Um total de 403 pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio IIIA foram incluídos. Os pacientes eram predominantemente idosos (64,3%), do sexo masculino (66,3%), brancos (69,2%) e com histórico de tabagismo (93,3%). A maioria era PS 0-1 (54,6%), tinha carcinoma de células escamosas (49,2%) e foi submetida a tratamento não cirúrgico (82,9%). Quanto ao tamanho do tumor, os mais frequentes eram T2 e T3 (36,7% e 48,4%, respectivamente), que apresentaram disseminação para linfonodos regionais (N1=11,7% e N2=78,2%).

MO foi detectada em 50 pacientes (12,4%). O tempo mediano entre o diagnóstico de CPNPC e o desenvolvimento de MOs foi de 7,78 meses (IC 95%, 3,27 - 12,30). Os locais mais acometidos foram a coluna (50,0%), as costelas (46,0%) e a pelve (11,0%).

A análise univariada dos fatores clínicos e sociodemográficos associados ao desenvolvimento de MO está apresentada na Tabela 1. Após ajustar para potenciais fatores de confusão, o modelo multivariado mostrou uma redução de 4% no risco de desenvolver MO, com maior risco em indivíduos mais jovens (RC ajustado 0,96, IC 95%, 0,93-0,99, $p=0,023$). Aqueles com PS mais baixo (0 e 1) no momento do diagnóstico de CPNPC tiveram risco 2,92 vezes maior de desenvolver MO (RC ajustado 2,92; IC 95%, 1,11-7,70; $p=0,030$).

O tempo mediano de sobrevida foi de 13,07 meses (IC 95%, 11,10-15,04) para pacientes que não desenvolveram MO e 16,26 meses (IC 95%, 13,73-18,79) para aqueles que desenvolveram ($p=0,940$). Após o diagnóstico de MO, o tempo mediano de sobrevida foi de 5,84 meses (IC 95%, 4,39-7,30).

Dentre os 50 pacientes que desenvolveram MO, 38,0% apresentaram pelo menos um ERE. Os EREs mais comuns foram radioterapia para dor óssea (22%), compressão da medula espinhal (12%), fraturas patológicas (10%) e hipercalcemia maligna (8%).

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

2. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Hospital do Câncer de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

Tabela 1. Fatores associados ao desenvolvimento de metástases ósseas (análise univariada).

Características	MO		RC (IC 95%)	Valor p
	Sim (N = 50)	Não (N = 353)		
Idade (anos, média ± DP)	59,8±9,1	64,3±10,2	0,95 (0,93-0,98)	0,004
Sexo				
Mulheres	15 (30,0)	121 (34,3)	Referência	0,550
Homens	35 (70,0)	232 (65,7)	1,21 (0,63-2,31)	
Etnia / Cor da pele				
Pardo / Preto	10 (20,8)	109 (31,1)	Referência	0,147
Branco	38 (79,2)	241 (68,9)	1,71 (0,82-3,57)	
Estado Civil				
Reside com um parceiro	31 (62,0)	216 (62,1)	Referência	0,993
Reside sem um parceiro	19 (38,0)	132 (37,9)	1,00 (0,54 -1,84)	
Anos de educação				
≤ 8 anos	33 (66,0)	257 (73,6)	Referência	0,259
> 8 anos	17 (34,0)	92 (26,4)	1,43 (0,76 -2,70)	
Tabagismo				
Não	2 (4,0)	23 (6,6)	Referência	0,490
Sim	48 (96,0)	328 (93,4)	1,68 (0,38-7,36)	
Histologia				
Não adenocarcinoma	25 (50,0)	200 (56,7)	Referência	0,376
Adenocarcinoma	25 (50,0)	153 (43,3)	1,30 (0,72-2,36)	
Tumor				
T3 e T4	28 (59,6)	206 (60,1)	Referência	0,949
T1 e T2	19 (40,4)	137 (39,9)	1,02 (0,54-1,89)	
Acometimento linfonodal				
N1 e N2	42 (89,4)	320 (93,8)	Referência	0,256
N0	5 (10,6)	21 (6,2)	1,81 (0,65-5,06)	
Performance Status*				
≥ 2	5 (10,0)	98 (28,1)	Referência	0,010
0-1	45 (90,0)	251 (71,9)	3,51(1,35 -9,11)	
Metástases prévias à MO				
Sim	8 (16,0)	73 (20,7)	Referência	0,441
Não	42 (84,0)	280 (79,3)	1,36 (0,61-3,04)	
Tratamento de CPNPC				
Cirúrgico	7(14,0)	62 (17,6)	Referência	0,532
Outros tratamentos	43 (86,0)	291 (82,4)	1,30 (0,56 -3,04)	

CPNPC= Câncer de pulmão de não pequenas células; MO= Metástase óssea; RC= Razão de Chances; IC= Intervalo de Confiança. valores p em negrito foram estatisticamente significantes. *No momento do diagnóstico de CPNPC em estágio IIIA.

Após MO, o número médio de internações para pacientes que desenvolveram EREs foi de 1,63 ($\pm 1,49$), e o número médio de internações para pacientes que não desenvolveram EREs foi de 1,06 ($\pm 1,45$); entretanto, essa diferença não foi significativa ($p=0,139$).

As questões aqui abordadas são relevantes, pois a MO tem um impacto negativo na qualidade de vida e promove o aumento do uso de recursos de saúde.^(4,5)

Os dados obtidos no presente estudo mostraram que a cada um ano de aumento de idade, os pacientes tinham 4% menos risco de desenvolver MO, corroborando outros estudos.⁽⁶⁾ Um estudo sueco que analisou pacientes com CP mostrou que MO foi mais comum em pacientes mais jovens (RC 0,76, IC 95%, 0,69-0,85). Os autores argumentam que a angiogênese pode estar prejudicada

em idosos, fato que comprometeria o crescimento tumoral e a vascularização da metástase.⁽⁶⁾

Neste estudo, após análise ajustada, os pacientes com PS de 0 ou 1 no momento do diagnóstico de CPNPC tiveram maior risco de desenvolver MO. Um estudo chinês recente, que avaliou 5.051 pacientes com CPNPC, mostrou que pacientes mais jovens apresentavam maior proporção de mutações de EGFR/ALK, além de maior sobrevida. Esse melhor prognóstico pode possibilitar mais tempo para o desenvolvimento de complicações da doença, como o desenvolvimento de MO.⁽⁷⁾

O tempo mediano de sobrevida dos pacientes com CPNPC em estágio IIIA após o diagnóstico de MO no presente estudo foi de 5,84 meses. Outros estudos mostraram resultados semelhantes.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Zhang et al. (2019) analisaram dados de 125.652 pacientes e

encontraram um tempo mediano de sobrevida após MO de 4 meses.⁽⁸⁾ Enquanto isso, após analisar um total de 34.584 pacientes, Wang et al. (2019) relataram um tempo de sobrevida de 6 meses para pacientes diagnosticados com MO.⁽⁹⁾

Houve algumas limitações em nosso estudo. Por ser um estudo retrospectivo com um longo período de inclusão, o viés temporal e de seleção pode ter sido inevitável. No entanto, este estudo apresentou vantagens. O tamanho da população analisada foi relativamente grande e foram incluídos especificamente pacientes com CPNPC em estágio IIIA. Dados sobre esse grupo de pacientes são escassos na literatura especializada.

Em conclusão, o presente estudo revelou que pacientes mais jovens com menor PS apresentaram maior risco

de desenvolver MO após CPNPC em estágio IIIA. Após MO, esses pacientes têm um prognóstico ruim.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GTS, CMB e LMS participaram na concepção e planejamento do estudo, na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados, assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada; MMZ e GJC participaram na análise e/ou interpretação dos dados, assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada; AB e LCST participaram na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

REFERÊNCIAS

1. Biswas T, Sharma N, Machtay M. Controversies in the management of stage III non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(3):333-347. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.867809>.
2. Santini D, Barni S, Intagliata S, Falcone A, Ferrai F, Galetta D, et al. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. *Sci Rep*. 2015;5:18670. <https://doi.org/10.1038/srep18670>.
3. Silva GT, Silva LM, Bergmann A, Thuler LCS. Bone metastases and skeletal-related events: incidence and prognosis according to histological subtype of lung cancer. *Future Oncol*. 2019;15(5):485-494. <https://doi.org/10.2217/for-2018-0613>.
4. Duran I, Fink MG, Bahl A, Hoefeler H, Mahmood A, Lüftner D, et al. Health resource utilisation associated with skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to solid tumours: regional comparisons in an observational study. *Eur J Cancer Care*. 2017;26(6):2-10. <https://doi.org/10.1111/ecc.12452>.
5. Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, et al. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). *Oncol Lett*. 2019;17(1):1320-1326. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9680>.
6. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86(1):78-84. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020>.
7. He CH, Shih JF, Lai SL, Chen YM. Non-small cell lung cancer in the very young: Higher EGFR/ALK mutation proportion than the elder. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(5):461-465. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000311>.
8. Zhang L, Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit*. 2017;23:4087-4094. <https://doi.org/10.12659/msm.902971>.
9. Wang B, Chen L, Huang C, Lin J, Pan X, Shao Z, et al. The homogeneous and heterogeneous risk factors for occurrence and prognosis in lung cancer patients with bone metastasis. *J Bone Oncol*. 2019;17:100251. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100251>.
10. Xu G, Cui P, Zhang C, Lin F, Xu Y, Guo X, et al. Racial disparities in bone metastasis patterns and targeted screening and treatment strategies in newly diagnosed lung cancer patients. *Ethn Health*. 2022;27(2):329-342. <https://doi.org/10.1080/13557858.2020.1734775>.



Não há controvérsia: cigarros eletrônicos não são um tratamento para a cessação do uso de tabaco/nicotina

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa^{1,2}

Os sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (SELN) ou cigarros eletrônicos foram desenvolvidos por Hon Lik, um farmacêutico chinês, e patenteados em 2003.⁽¹⁾ Em 2014, um artigo de revisão no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*⁽¹⁾ afirmou que os SELN eram “controversos” e que poucos estudos avaliaram “os efeitos dos cigarros eletrônicos na redução e cessação do tabagismo durante um período de 6 a 24 meses”.

Em 19 de agosto de 2015, o governo do Reino Unido emitiu um comunicado à imprensa com a manchete “Cigarros eletrônicos são cerca de 95% menos prejudiciais do que o tabaco, estima revisão histórica”, divulgando um novo relatório⁽²⁾ encomendado pela *Public Health England* (PHE) e liderado pela Professora Ann McNeill e pelo Professor Peter Hajek, que glorificaram o uso de cigarros eletrônicos como uma estratégia de redução de danos e minimizaram seus riscos associados. A alegação de segurança atraiu grande interesse da mídia em todo o mundo.

A PHE relatou que os SELN eram “95% menos prejudiciais que o tabaco” com base em uma única publicação que foi tendenciosa de várias maneiras.⁽³⁾ Em julho de 2013, a PHE deu um *workshop* de dois dias em Londres que incluiu um painel internacional de especialistas⁽³⁾ para analisar o contexto dos tipos de danos causados por produtos que contêm nicotina, a variedade dos produtos (obviamente incluindo os SELN) e os critérios para tais danos. Durante o *workshop*, os produtos foram pontuados de acordo com os tipos de dano, e pesos foram aplicados aos resultados. Não houve um critério formal para o recrutamento dos especialistas (alguns nem mesmo eram da área da saúde), bem como houve falta de provas concretas do tipo de dano causado pela maioria dos produtos na maioria dos critérios, assim como houve muitos conflitos de interesse de vários dos participantes, como destacado em publicações do *British Medical Journal* em setembro⁽⁴⁾ e novembro⁽⁵⁾ de 2015, mas não totalmente divulgados no estudo.⁽³⁾ O estudo foi basicamente uma opinião tendenciosa de um grupo “na lista de pagamento dos fabricantes”, conforme o título de um artigo publicado pelo jornal *Daily Mail*.⁽⁶⁾

Em 2018, o PHE reiterou sua afirmação de que o dispositivo *vaping* “é pelo menos 95% mais seguro do que fumar” e reforçou seu uso para a “cessação do tabagismo”, recomendando-o até mesmo para mulheres grávidas.⁽⁷⁾ No mesmo ano, *The Royal College of Psychiatrists*⁽⁸⁾ publicou uma declaração de posicionamento endossando o uso de vareniclina e de cigarros eletrônicos para reduzir a prevalência do tabagismo entre pessoas com problemas de saúde mental.

A indústria de SELN (conhecida como “*Big Vape*”) é de propriedade de grandes empresas de tabaco (conhecidas

como “*Big Tobacco*”). Somente em 2018 nos EUA, os 25 principais fabricantes de cigarros eletrônicos faturaram mais de US\$ 2,5 bilhões em vendas: 96% dessas vendas foram de marcas de propriedade total ou parcial das *Big Tobacco*.⁽⁹⁾ Em 2018, a receita do mercado de cigarros eletrônicos no Reino Unido foi de US\$ 2.498,07 milhões, segundo o site *statista.com*.⁽¹⁰⁾

A lógica de redução de danos do tabaco inclui fornecer a seus usuários que “não querem ou não conseguem parar” produtos contendo nicotina que sejam menos prejudiciais para uso contínuo.⁽¹¹⁾ O ceticismo em relação à redução de danos é baseado no histórico de cigarros de baixo teor de alcatrão/nicotina que são promovidos e comercializados como tendo menores riscos à saúde.⁽¹¹⁾ Somente mais tarde os cientistas aprenderam que os chamados “cigarros mais saudáveis” eram uma maneira enganosa de mitigar as preocupações com a saúde dos consumidores e de mantê-los em estágios de pré-contemplação: uma estratégia para minar a cessação. Os SELN foram agressivamente propagandeados usando táticas semelhantes.

Um ensaio controlado randomizado comparou a eficácia de SELN com a terapia de reposição de nicotina (TRN) para a “cessação do tabagismo”.⁽¹²⁾ Esse foi um dos dez artigos mais lidos entre janeiro e julho de 2019 (ano de publicação). O estudo contém vieses múltiplos e importantes: os pesquisadores não garantiram que cada grupo usasse apenas um dos medicamentos (3% dos usuários de SELN também usaram TRN e 20% daqueles que usaram TRN também usaram SELN), não houve um método objetivo para avaliar a adesão, os gerenciadores de apoio comportamental sabiam em quais grupos os pacientes foram alocados, e a análise por intenção de tratar não foi realizada. A taxa de abstinência em um ano foi de 18,0% e 9,9% nos grupos cigarro eletrônico e TRN, respectivamente. A taxa de abstinência no grupo TRN foi metade das taxas que são normalmente encontradas em ensaios utilizando TRN: Rosen et al.⁽¹³⁾ selecionaram três revisões sistemáticas publicadas pela *Cochrane Collaboration* que incluíram 61 ensaios clínicos randomizados utilizando medicamentos de primeira linha para a cessação do tabagismo e investigaram essa cessação em 6 e 12 meses de seguimento. A meta-análise mostrou que 19,8% dos participantes que usaram TRN permaneceram abstinentes em 12 meses.⁽⁸⁾

Existem cerca de 2.000 produtos químicos que são inalados com o uso de SELN, a maioria dos quais é ignorada.⁽¹⁴⁾ O aerossol de SELN não é um “vapor de água” inofensivo: ele contém metais pesados, partículas ultrafinas e agentes cancerígenos. Cigarros eletrônicos são cigarros!

1. Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.

2. Faculdade de Minas – FAMINAS-BH – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Portanto, eles compartilham os mesmos efeitos adversos à saúde dos cigarros combustíveis e também têm seus próprios riscos específicos, como a denominada lesão pulmonar associada ao uso de *vaping/e-cigarette*.⁽¹⁵⁾ As consequências do uso prolongado desses dispositivos continuam desconhecidos.⁽¹⁵⁾

Os profissionais de saúde devem seguir o princípio hipocrático *primum non nocere* (não causar danos).

Cigarros eletrônicos não são um tratamento de cessação do tabagismo. O uso de SELN causa doenças, replica características comportamentais e sociais do tabagismo, perpetua a dependência da nicotina e renormaliza o tabagismo.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century?. J Bras Pneumol. 2014;40(5):564-572. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500013>
2. McNeill A, Brose LS, Calder R, Hitchman SC, Hajek P, McRobbie H. E-Cigarettes : An Evidence Update. A report commissioned by Public Health England [monograph on the Internet]. London: Public Health England; 2015 [cited 2022 Sep 19; Adobe Acrobat document, 113p.]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733022/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf
3. Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D, Curran HV, Dockrell M, Foulds J, et al. Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. Eur Addict Res. 2014;20(5):218-225. <https://doi.org/10.1159/000360220>
4. Gornall J. Public Health England's troubled trail. BMJ. 2015;351:h5826. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5826>
5. Stahl-Timmins W. Vape trails infographic. BMJ. 2015;351:h5826. <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h5826/infographic>
6. Spencer B. E-cigarette industry funded experts who ruled vaping is safe: Official advice is based on research scientists in the pay of manufacturers. The Daily Mail. 2015 Sep 1. Available from MailOnline: <https://www.dailymail.co.uk/health/article-3213676/E-cigarette-industry-funded-experts-ruled-vaping-safe-Official-advice-based-research-scientists-pay-vaping-companies.html>
7. McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A Report Commissioned by Public Health England [monograph on the Internet]. London: Public Health England; 2018 [cited 2022 Sep 19; Adobe Acrobat document, 243p.]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf
8. Royal College of Psychiatrists [homepage on the Internet]. London: The College. The prescribing of varenicline and vaping (electronic cigarettes) to patients with severe mental illness. [updated 2018 Dec; cited 2022 Sep 19]. [Adobe Acrobat document, 14p.]. Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/position-statements/ps05_18
9. Truth Initiative [homepage on the Internet]. Washington, DC: Truth Initiative; c2022 [updated 2019 Nov; cited 2022 Sep 19]. Spinning a New Tobacco Industry: How Big Tobacco Is Trying to Sell a Do-Gooder Image and What Americans Think about It. [Adobe Acrobat document, 23p.]. Available from: https://truthinitiative.org/sites/default/files/media/files/2019/11/Tobacco%20Industry%20Interference%20Report_final111919.pdf
10. Statista Research Department. Revenue in the e-cigarette market in the United Kingdom from 2012 to 2025. Consumer Goods & FMCG: Tobacco. [updated 2021; cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.statista.com/forecasts/1178470/united-kingdom-revenue-in-the-e-cigarette-market>
11. Hatsukami DK, Carroll DM. Tobacco harm reduction: Past history, current controversies and a proposed approach for the future. Prev Med. 2020;140:106099. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106099>
12. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. N Engl J Med. 2019;380(7):629-637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808779>
13. Rosen LJ, Galili T, Kott J, Goodman M, Freedman LS. Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials. Addiction. 2018;113(5):805-816. <https://doi.org/10.1111/add.14134>
14. Tehrani MW, Newmeyer MN, Rule AM, Prasse C. Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry. Chem Res Toxicol. 2021;34(10):2216-2226. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00253>
15. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. BMJ. 2022;378:e065997. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065997>



Taxas de mortalidade e mudanças epidemiológicas em pacientes graves com a Doença do Coronavírus 2019 após um programa de vacinação no Brasil

Donato da Silva Braz Junior¹, Guilherme Jorge Costa²,
Nathália Alves de Barros e Lyra³, Mirela Muniz Arantes Viana³,
Vinícius Santos Borba³, Luiz Claudio Santos Thuler^{4,5},
Eduardo Jorge da Fonseca Lima⁶, Maria Júlia Gonçalves de Mello⁶

AO EDITOR,

A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu como um grave problema de saúde pública em todo o mundo.⁽¹⁾ Até o momento, mais de 31 milhões de casos e quase 669.000 mortes por COVID-19 foram confirmados no Brasil. Os maiores custos e taxas de mortalidade foram atribuídos a pacientes idosos gravemente doentes com comorbidades submetidos a ventilação mecânica invasiva (VMI).⁽²⁾ Diversos tratamentos e medidas preventivas foram usadas, como o uso de máscaras faciais, o distanciamento social, a higiene rigorosa das mãos, medicamentos, e vacinas contra a síndrome respiratória aguda grave por Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), mas qual delas foi a melhor em reduzir o número de casos e as taxas de mortalidade?

Após a implementação dos programas de vacinação em dezembro em Israel⁽³⁾ e Inglaterra,⁽⁴⁾ houve uma redução significativa no número de casos sintomáticos e assintomáticos, internações, doença grave e óbitos por COVID-19. No Brasil, o programa de vacinação contra o SARS-CoV-2 foi iniciado em 17 de janeiro de 2021, priorizando profissionais de saúde e a população idosa com comorbidades. Até 26 de junho de 2021, 11,92% da população brasileira estava completamente vacinada e 33,21% receberam apenas uma dose; esse período foi o pior em termos de número de casos e letalidade em 2021, principalmente nas faixas etárias mais jovens.⁽⁵⁾ Desta forma, na presente carta, objetivamos comparar as mudanças nas taxas de mortalidade e na epidemiologia da COVID-19 em pacientes graves antes e depois dos primeiros 6 meses após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil.

Este estudo retrospectivo analisou os dados de pacientes adultos com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) no Brasil. Os pacientes foram incluídos quando a infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A aprovação do comitê de ética não foi necessária, pois os dados foram obtidos de um registro nacional do Sistema de Informação da Vigilância

Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), disponível online pelo site <https://covid.saude.gov.br>.

Os pacientes graves com COVID-19 foram divididos em dois grupos de acordo com a data de internação. Aqueles internados entre 1 de março e 31 de dezembro de 2020 foram incluídos no grupo do período pré-vacinação, enquanto os internados entre 1 de janeiro e 26 de junho de 2021 foram incluídos no grupo do período pós-vacinação. As variáveis avaliadas mensalmente foram a média de idade, a frequência de pacientes sem comorbidades e a taxa de mortalidade.

Os dados foram analisados por meio do software SPSS, versão 27.0. Foi realizada uma análise descritiva da população do estudo usando medidas de média e desvio padrão como variáveis contínuas e distribuição de frequência absoluta e relativa como variáveis categóricas. O teste t foi utilizado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste qui-quadrado foi realizado para comparar variáveis categóricas. As diferenças foram consideradas significantes quando o valor de p era $< 0,05$.

Este estudo avaliou um total de 116.640 pacientes internados na UTI no período pré-vacinal e 124.153 pacientes internados no período pós-vacinal, dos quais 68.052 (58,3%) e 82.402 (66,4%) foram a óbito, respectivamente. Após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2, os pacientes graves com COVID-19 foram comparados com os do período pré-vacinação. A frequência de infecção entre os pacientes < 60 anos aumentou e a média de idade dos pacientes diminuiu, principalmente após o período vacinal quando comparado ao grupo do período pré-vacinal (Figuras 1A e 1B). No entanto, houve tendências temporais de aumento da taxa de mortalidade na UTI, da frequência de pacientes sem comorbidades e da necessidade de VMI (Figuras 2A, 2B e 2C).

O presente estudo identificou mudanças consistentes nos perfis de faixa etária em pacientes graves confirmados com COVID-19 após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil. Pacientes com menos de 60 anos de idade tornaram-se o grupo que foi mais frequentemente internado na UTI, com aumento das taxas de mortalidade na UTI e da necessidade de VMI.

1. Departamento de Terapia Intensiva, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

2. Departamento de Ensino e Pesquisa, Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife (PE), Brasil.

3. Programa Institucional de Iniciação Científica, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife (PE), Brasil.

4. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

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

6. Departamento de Pesquisa Clínica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife (PE), Brasil.

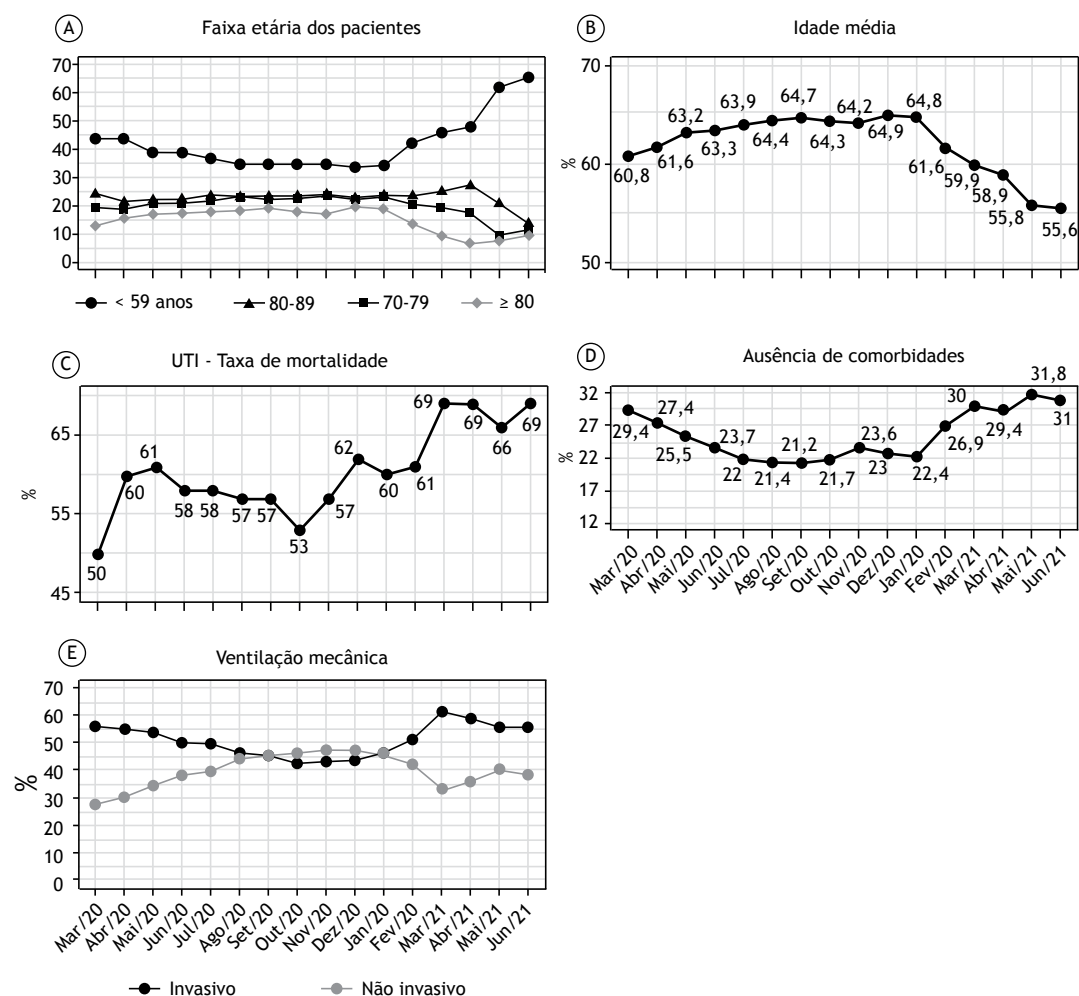


Figura 1. Distribuição temporal dos pacientes com COVID-19 internados na UTI: (A) Frequência de pacientes por faixa etária; (B) Idade média dos pacientes com COVID-19. (C) Taxa de mortalidade na UTI; (D) Frequência de pacientes sem comorbidades; (E) Frequência de pacientes sob diferentes tipos de ventilação mecânica.

Tal resultado sugere fortemente que as vacinas contra SARS-CoV-2 protegem a população brasileira e devem ser amplamente oferecidas a todas as faixas etárias, incluindo crianças e adolescentes.

Alguns medicamentos mostraram efeitos benéficos no tratamento de pacientes graves com COVID-19. A dexametasona apresentou uma razão de taxa de 0,83 (IC95%, 0,75–0,93) para todos os pacientes hospitalizados e 0,64 (0,51–0,81), especialmente para pacientes submetidos a ventilação invasiva.⁽⁶⁾ Bloqueadores de receptores de interleucina-6 (tocilizumab, sarilumab) também promoveram uma diminuição da mortalidade,⁽⁷⁾ embora seus altos custos dificultem a disponibilidade para o tratamento de pacientes principalmente no sistema público de saúde. Além disso, mais conhecimento sobre a COVID-19, principalmente o uso de ventilação não invasiva e invasiva, poderia melhorar a qualidade da assistência à saúde.⁽⁸⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e todas as sociedades médicas sugeriram que todos sejam

vacinados o mais rápido possível. Diferentes vacinas contra SARS-CoV-2 têm sido consideradas eficazes e seguras.^(3,4,9) Os desfechos mais importantes relacionados à eficácia de uma vacina são a capacidade de reduzir internações hospitalares ou de cuidados intensivos e/ou o óbito.⁽¹⁰⁾ Nosso estudo identificou mudanças na frequência das faixas etárias de pacientes graves com COVID-19 após o programa de vacinação, especificamente em adultos mais velhos vacinados, que apresentaram redução na frequência de admissão na UTI. Portanto, pode-se inferir que o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 foi a medida mais importante para o controle da pandemia de COVID-19.

As taxas de frequência e mortalidade por COVID-19 foram muito mais descontroladas até o 1º semestre de 2021 no Brasil. A variante Gama de SARS-CoV-2 foi predominante nesse período e relacionada a maior gravidade e mortalidade, principalmente em faixas etárias mais jovens quando comparadas às variantes B.1.1.28 e B.1.1.33, que foram as mais prevalentes em 2020 no Brasil.⁽⁵⁾ Nosso estudo mostrou que pacientes

abaixo de 60 anos aumentaram as taxas de mortalidade na UTI devido ao fato de os idosos serem prioridade para a vacinação. Esse achado é preocupante uma vez que a população mais jovem é economicamente ativa e provavelmente responsável pelas obrigações financeiras de suas famílias e empresas trabalhistas. Desta forma, podemos inferir que a variante Gama teve maior capacidade de propagação do que as demais variantes. No entanto, ocorreu principalmente entre os mais jovens, pois ainda não haviam sido vacinados.

Em conclusão, este estudo identificou uma mudança importante na frequência da faixa etária de pacientes graves com COVID-19, diminuindo na população mais velha após o programa de vacinação contra SARS-CoV-2 no Brasil. Embora tais achados sugiram que a distribuição da vacina tenha evitado novas internações em cuidados intensivos, especialmente nos grupos prioritários que foram vacinados, houve preocupação com o aumento das taxas de mortalidade na UTI e/

ou necessidade de VMI, o que afetou principalmente pacientes mais jovens por ainda não terem sido vacinados. Investir em vacinas contra SARS-CoV-2 foi a forma mais rápida e adequada de controlar essa terrível pandemia de COVID-19, que, infelizmente, ainda está em andamento.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa gratidão e respeito a todas as famílias brasileiras que perderam parentes durante a pandemia de COVID-19. Queremos também parabenizar todos os profissionais de saúde que trabalharam incansavelmente pela recuperação de todos os pacientes com COVID-19. Por fim, agradecemos à equipe do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) pela disponibilização da base de dados utilizada online e de domínio público; este estudo não teria sido possível sem esta organização e os dados dela obtidos.

REFERÊNCIAS

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard_WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).
3. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8).
4. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>.
5. Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos GO, Scherer JN, Barcellos NT, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
7. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. *World Heal Organ*. 2022;10th editi(22 April):1-128.
8. Braz Júnior DDS, de Mello MJG, Lyra NABE, Viana MMA, Borba VS, Thuler LCS, et al. Letter from Brazil. *Respirology*. 2021;26(11):1085-87. <https://doi.org/10.1111/resp.14164>.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
10. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):e26-e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8).



Arterite de Takayasu com acometimento da artéria pulmonar

Marina de Moraes Carvalho da Silva¹, Rosana Souza Rodrigues^{1,2},
Edson Marchiori¹

Um homem de 26 anos foi hospitalizado com história de dispneia e dor torácica. O exame físico revelou hipertensão arterial sistêmica e redução de pulso arterial nos membros superiores. A angiotomografia computadorizada pulmonar mostrou dilatação da artéria pulmonar direita e dos ramos do lobo inferior (Figura 1A), estenose da artéria pulmonar esquerda (Fig. 1B), dilatação aneurismática do tronco da artéria pulmonar (Fig. 1C e 1D) e aneurisma difuso e irregular da aorta torácica descendente (Fig. 1E). A angiorressonância magnética da artéria carótida revelou um estreitamento da artéria carótida esquerda com pontos focais de estenose (Fig. 1F). Tais achados angiográficos e a história clínica levaram ao diagnóstico de arterite de Takayasu (AT).

A AT é uma doença autoimune crônica caracterizada pela inflamação da aorta e seus ramos. Esse processo leva ao espessamento da parede arterial, com consequente estenose e oclusão, juntamente com dilatação do lúmen, aneurismas e dissecação. A apresentação clínica da doença está relacionada à isquemia tecidual e falência de órgãos. A detecção de alterações vasculares por angiografia é obrigatória para o diagnóstico da AT. Outros critérios incluem déficit de pulso ou claudicação, discrepância de pressão arterial, sopros, hipertensão e reagentes laboratoriais de fase aguda. O acometimento da artéria pulmonar é uma complicação rara que é geralmente observada em estágios mais avançados da AT e está associada à hipertensão pulmonar, levando à insuficiência ventricular direita e a piora do prognóstico do paciente.^(1,2)

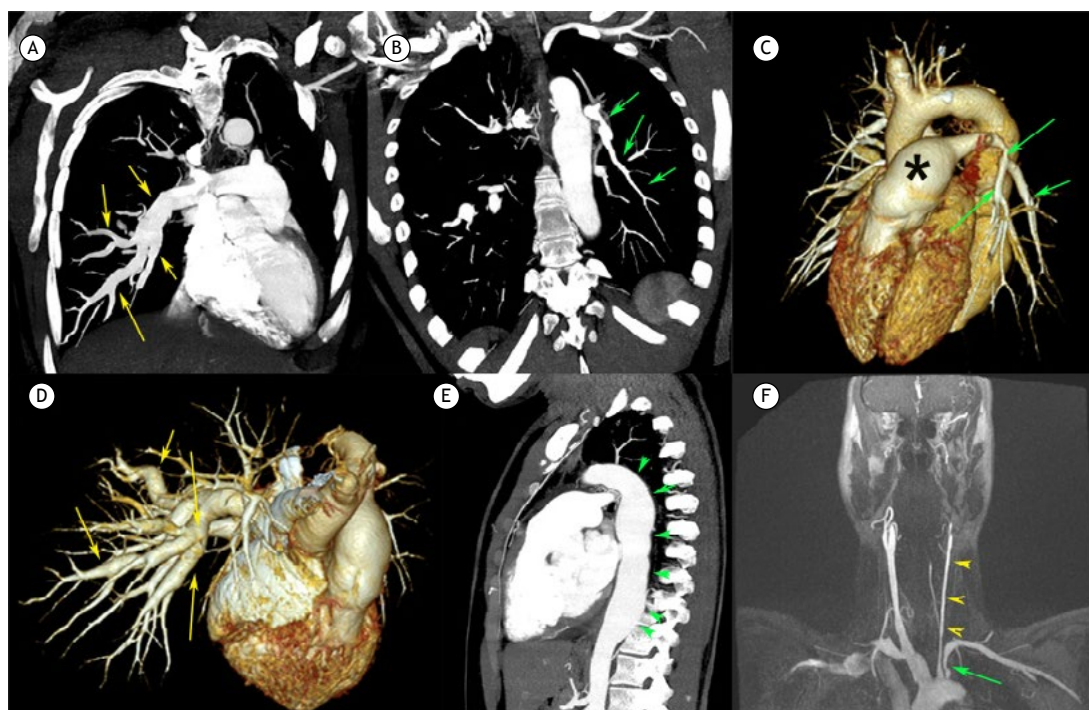


Figura 1. Imagens de angiotomografia computadorizada pulmonar com projeção de máxima intensidade (PImáx.; A e B), renderização volumétrica tridimensional (C e D), e reconstrução sagital com PImáx. (E) mostrando dilatação do tronco da artéria pulmonar (asterisco em C) e da artéria pulmonar direita e seus ramos do lobo inferior (setas amarelas em A e D), estenose considerável da artéria pulmonar esquerda (setas verdes em B e C) e aneurisma difuso e irregular da aorta torácica descendente (pontas de seta verdes em E). Reconstrução coronal com PImáx. de uma sequência de angiorressonância magnética carotídea saturada de gordura pós-contraste ponderada em T1 (F) mostrando um estreitamento difuso da artéria carótida esquerda (pontas de seta amarelas). Note também a estenose na emergência da artéria subclávia esquerda (seta verde).

REFERÊNCIAS

1. Xi X, Du J, Liu J, Zhu G, Qi G, Pan L. Pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis: a retrospective study in Chinese population. Clin Rheumatol. 2021;40(2):635-44. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05271-5>.
2. Aeschlimann FA, Twilt M, Yeung RSM. Childhood-onset Takayasu Arteritis. Eur J Rheumatol. 2020 Feb; 7(Suppl1):S58-S66. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2019.19195>.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3756, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "Vancouver Style", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)



HP Hipertensão
Pulmonar



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

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

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

ESTRATÉGIAS

Registro Francês



Registro COMPERA



REVEAL 2.0



REVEAL Lite 2



Saiba mais sobre HP | Termo de uso

CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

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

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

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



Baixar na
App Store



DISPONÍVEL NO
Google Play

O aplicativo Risco na HP foi desenvolvido com base em publicações científicas¹⁻⁶ para realizar uma estimativa na estratificação de risco da Hipertensão Pulmonar.

A responsabilidade pela determinação da conduta terapêutica para cada paciente é do médico e sua equipe. O aplicativo apenas facilita a utilização das estratégias de avaliação de risco. As informações apresentadas pelo aplicativo não devem ser utilizadas isoladamente.

Referências:

1. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50(2):1700889. 2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119. 3. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50(2):1700740. 4. Delcroix M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018 Nov 8;52(5):1800248. 5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. Chest. 2019 Aug;156(2):323-337. 6. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2021 Jan;159(1):337-346.

Essa mensagem não deve ser compartilhada por se destinar somente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos



EGURINEL[®]
pirfenidona

Chegou: EGURINEL[®] (pirfenidona)

O primeiro similar de pirfenidona do Brasil!

Egurinel[®] (pirfenidona) é bioequivalente ao medicamento referência!¹

Referência: I. Vespasiano CFP, Accennato VAC, Costa F, Riccio MF, Bernasconi G, et al (2020) Bioequivalence between Two Capsules of Pirfenidona in Healthy Subjects under Fed Condition. J Bioeq Stud 6(1): 101.

EGURINEL[®] (pirfenidona) é apresentado em embalagem contendo 270 cápsulas. **Indicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está indicado para tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). **Posologia:** **Adultos:** Ao iniciar o tratamento, a dose deve ser escalonada em um período de 14 dias até a dose diária recomendada de nove cápsulas por dia, como se segue: **Dias 1 a 7:** uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia). **Dias 8 a 14:** duas cápsulas, três vezes por dia (1602 mg/dia). **Dias 15 em diante:** três cápsulas, três vezes por dia (2403 mg/dia). A dose diária recomendada de EGURINEL[®] para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia com alimentos até um total de 2403 mg/dia. **Contraindicações:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Precauções e Advertências:** **Função Hepática:** lesão hepática induzida por medicamento (DILI) na forma de elevação transitória e clinicamente silenciosa de transaminases tem sido continuamente reportada em pacientes tratados com EGURINEL[®] (pirfenidona). Em casos raros, estas elevações foram associadas com elevação concomitante da bilirrubina e consequências clínicas sérias, incluindo casos isolados com desfecho fatal reportados pós-comercialização. Provas de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) devem ser realizadas antes do início do tratamento com EGURINEL[®] e subsequentemente em intervalos mensais nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses a partir de então. **Reação de hipersensibilidade e erupção cutânea:** a exposição direta à luz solar (incluindo bronzamento artificial) deve ser evitada ou reduzida durante o tratamento com pirfenidona. Os pacientes devem ser orientados a usar bloqueador solar eficaz diariamente, usar roupas que protejam contra a exposição solar e evitar outros medicamentos que reconhecidamente provoquem fotossensibilidade. Os pacientes devem ser orientados a reportar sintomas de fotossensibilidade ou erupção cutânea ao seu médico. Ajustes de dose ou descontinuação temporária de tratamento podem ser necessários no caso de reação de fotossensibilidade ou erupção. **Tontura:** tonturas têm sido relatadas em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mentais. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes que apresentaram tontura tinham um único evento, e a maioria dos eventos resolvidos, com uma duração média de 22 dias. Se a tontura não melhorar ou se agravar, pode ser necessário um ajuste da dose ou até mesmo a interrupção de pirfenidona. **Fadiga:** Fadiga tem sido relatada em pacientes tomando pirfenidona. Portanto, os pacientes devem saber como eles reagem a este medicamento antes de se envolver em atividades que exigem prontidão ou coordenação mental. **Perda de peso:** a perda de peso tem sido relatada em pacientes tratados com pirfenidona. Os médicos devem monitorar o peso dos pacientes, e, quando necessário, incentivar o desenvolvimento do consumo de calorias se a perda de peso for considerada de importância clínica. **Distúrbios gastrointestinais:** nos estudos clínicos, os eventos adversos gastrointestinais como náuseas, diarreia, dispepsia, vômitos, doença do refluxo gastroesfágico e dor abdominal foram mais frequentemente relatados pelos pacientes nos grupos de tratamento com pirfenidona do que daqueles que receberam o placebo. **Interações:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®]. **Reações Adversas:** as reações adversas mais comuns, obtidas dos estudos pivô foram: náuseas (36%), erupção cutânea (30,3%), tosse (27,8%), infecção do trato respiratório superior (26,8%) e diarreia (25,8%). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS: 1.2214.0114, SAC: 08000 016 6575. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação a ZodiAC Produtos Farmacêuticos S.A. - www.zodiac.com.br - Para informações completas, consultar a instrução de uso do produto. Contraindicação:** EGURINEL[®] (pirfenidona) está contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluoxamina e EGURINEL[®] está contraindicado. **Interação:** EGURINEL[®] é contraindicado para pacientes em uso concomitante de fluoxamina. A coadministração de EGURINEL[®] e ciprofloxacino 750 mg (inibidor moderado e seletivo de CYP1A2) aumentou a exposição a pirfenidona em 81%. Se o uso de ciprofloxacino 750 mg duas vezes por dia não puder ser evitado, a dose de EGURINEL[®] deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes por dia). EGURINEL[®] deve ser usado com cautela quando o ciprofloxacino for utilizado em dose de 250 mg ou 500 mg, uma ou duas vezes por dia. No caso de indutores moderados de CYP1A2 (p.ex., omeprazol), o uso concomitante pode teoricamente resultar em redução dos níveis plasmáticos de pirfenidona. A coadministração de medicamentos que atuem como indutores potenciais tanto de CYP1A2 quanto de outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (p.ex., rifampicina) pode resultar em redução significativa dos níveis plasmáticos de pirfenidona. Esses medicamentos devem ser evitados sempre que possível. O tabagismo tem o potencial para induzir a produção de enzimas hepáticas e por isso aumenta a depuração e reduz a exposição ao EGURINEL[®]. O uso concomitante de indutores potentes de CYP1A2, incluindo o fumo, deve ser evitado durante a terapia com EGURINEL[®].

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

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



ZODIAC