



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 48, Número 6
novembro | dezembro
2022

Volume 48, Número 6
novembro | dezembro
2022

DESTAQUE

**Relação entre
sibilância e obesidade
na adolescência e
início da vida adulta**

**Doença pulmonar
intersticial associada à
artrite reumatoide**

**Fatores preditores de
apneia obstrutiva do
sono em pacientes
encaminhados para
cirurgia bariátrica**

omnaris® ciclesonida

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

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



Indicado para
crianças acima de
6 anos e adultos

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

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

OMNARIS® (ciclesonida) 1.1618.0265 INDICAÇÕES: Omnaris® é indicado para o tratamento de sintomas de rinite alérgica intermitente ou persistente, incluindo congestão nasal, coriza, prurido e espirros. CONTRAINDICAÇÕES: Omnaris® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes. Omnaris® não deve ser usado no caso de haver uma infecção nasal não-tratada. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Raramente podem ocorrer reações imediatas de hipersensibilidade ou dermatite de contato após a administração de corticosteroides intranasais. Os pacientes com reação de hipersensibilidade conhecida a outros preparados de corticosteroides devem tomar cuidado quando usarem spray nasal de ciclesonida, pois pode ocorrer reação cruzada com outros corticosteroides. Pacientes em tratamento com medicamentos supressores do sistema imune são mais suscetíveis a infecções do que os indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave ou até mesmo fatal em crianças ou adultos usuários de corticosteroides. Em crianças ou adultos que não tenham tido estas doenças ou não tenham sido adequadamente imunizadas, deve-se tomar cuidado particular para evitar sua exposição. Em caso de exposição a varicela ou a sarampo, o paciente deve procurar orientação médica adequada para tratamento profilático. Os corticosteroides intranasais devem ser administrados com cuidado principalmente a pacientes com infecções por tuberculose ativa ou inativa do trato respiratório, com infecções fúngicas ou bacterianas, locais ou sistêmicas, com infecções virais ou parasitárias sistêmicas ou com Herpes simplex ocular devido ao potencial de piora dessas infecções. Efeitos nasais locais: Ocorreram casos raros de perfuração do septo nasal em pacientes que administraram ciclesonida pela via intranasal. Por causa do efeito inibitório dos corticosteroides sobre a cicatrização de ferimentos, pacientes que tenham tido recentes úlceras no septo nasal ou sofrido cirurgia nasal ou trauma nasal não devem usar um corticosteroide nasal até que tenha ocorrido a cicatrização. Em estudos clínicos com Omnaris®, foi raro o desenvolvimento de infecções localizadas por *Candida albicans* no nariz e na laringe. Quando tal infecção surge, ela pode exigir tratamento com terapia local apropriada e descontinuação de Omnaris®. Portanto, pacientes em tratamento com Omnaris® por vários meses ou por um período mais longo devem ser examinados periodicamente quanto à evidência de infecção por *Candida* ou outros sinais de efeitos adversos sobre a mucosa nasal. Efeitos sistêmicos: Doses de Omnaris® maiores que as recomendadas devem ser evitadas. Quando usados em doses excessivas, efeitos corticoides sistêmicos podem ocorrer, como 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.

Contra-indicações: 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. 6, novembro/dezembro 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 Cortozi 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:** Pneumopatia intersticialEdson 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:** Jaquelina Sonoe Ota Arakaki - SP**Diretor de Ensino:** Ricardo Amorim Corrêa - MG**Diretor de Comunicação:** Fabrício de Martins Valois - MA**Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Bruno Guedes Baldi - SP**CONSELHO FISCAL (Biênio 2021-2022)****Efetivos:** David Vogel Koza - MG, Jamocyr Moura Marinho - BA, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF**Membros Suplentes:** Fernando Antônio Mendonça Guimarães - AL, Janne Stella Takanara - PR, Dr. Elie Fiss - SP**COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:****Departamento Cirurgia Torácica:** Artur Gomes Neto**Departamento de Distúrbios Resp. do Sono:** Ricardo Luiz de Menezes Duarte**Departamento Endoscopia Respiratória:** Luis Renato Alves**Departamento Função Pulmonar:** Maria Raquel Soares**Departamento Imagem:** Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres**Departamento Patologia Pulmonar:** Alexandre Todorovic Fabro**Departamento Pneumopediatria:** Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho**COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:****Comissão Asma Brônquica:** Regina Maria de Carvalho Pinto**Comissão Câncer de Pulmão:** Thiago Lins Fagundes de Sousa**Comissão Circulação Pulmonar:** Veronica Moreira Amado**Comissão DPOC:** Marli Maria Knorst**Comissão Doença Pulmonar Avançada e Doenças Raras:** Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano**Comissão Doenças Intersticiais:** Karin Mueller Storrer**Comissão de Doenças Resp. Amb. e Ocupacionais:** Patricia Canto Ribeiro**Comissão de Epidemiologia e Pesquisa:** Suzana Erico Tanni Minamoto**Comissão Fibrose Cística:** Marcelo Bicalho de Fuccio**Comissão Infecções Respiratórias :** José Tadeu Colares Monteiro**Comissão Pleura:** Lisete Ribeiro Teixeira**Comissão Tabagismo:** Paulo Cesar Rodrigues Pinto Correa**Comissão Terapia Intensiva:** Bruno do Valle Pinheiro**Comissão Tuberculose:** Sidney Bombarda**SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA****Endereço:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 08000 616218.**Analista Editorial:** Luana Maria Bernardes Campos.**E-mail:** jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br**Tamanho:** 18 × 26,5 cm**APOIO:**Ministério da
EducaçãoMinistério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 6, novembro/dezembro 2022

EDITORIAL

Repercussões sobre a ciência e a gestão do Jornal Brasileiro de Pneumologia durante a pandemia da COVID-19

Bruno Guedes Baldi, Marcia Margaret Menezes Pizzichini

Heterogeneidade na doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide: hora de separar?

Leticia Kawano-Dourado, Karina Bonfiglioli

Obesidade e asma: o ovo, a galinha ou os dois?

Kozeta Miliku, Theo J Moraes, Padmaja Subbarao

Fibrose cística é um fator de risco para infecção por COVID-19 ou suas complicações?

Rodrigo A Athanazio

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Padrão reticular denso

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Modelos de regressão linear e logística: quando utilizá-los e como interpretá-los?

Horacio Matias Castro, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Doença das pequenas vias aéreas: quando a “zona silenciosa” fala

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

ARTIGO ORIGINAL

ASMA

Associação bidirecional entre sibilância e obesidade durante a adolescência e início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil

Nícolas Kickhofel Weissahh, Paula Duarte de Oliveira, Fernando César Wehrmeister, Helen Gonçalves, Ana Maria Baptista Menezes

COVID-19

Características clínicas e desfechos de casos incidentes de COVID-19 em adultos não vacinados com fibrose cística no sul do Brasil: estudo prospectivo de coorte realizado durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19

Cristiane Christ Camargo, Leticia Bauer Jacobsen, Jaqueline Wilsman, Michelle Nunes Silveira, Bruna Ziegler, Elis de Pellegrin Rossi, Carla Tatiana Oliveira, Paulo de Tarso Roth Dalcin

Estado funcional de pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19 no sul do Brasil: um estudo de coorte prospectivo

Giovana Morin Casassola, Caroline Jacoby Schmidt, Guilherme Hoff Affeldt, Debora Sana Moraes, Leticia Krás Borges Alvarenga, Cristina Miller, Bruna Ziegler

DISTÚRBIOS DO SONO

Predição de risco para o prognóstico de Apneia Obstrutiva do Sono em pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica

Adriana Fontes Hora, Lara Maris Napolis, Débora Strose Villaga, Renata dos Santos, Thales Delmondes Galvão, Sonia Maria Guimarães Togeiro, Lia Rita Bittencourt, Luiz Eduardo Nery

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

Avaliação de fatores de risco em pacientes com doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide

Carolina Rossetti Severo, Carolina Chomiski, Marina Borba do Valle, Dante Luiz Escuiatto, Eduardo dos Santos Paiva, Karin Mueller Storrer



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 48, n. 6, novembro/dezembro 2022

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**Níveis de eosinófilos circulantes e declínio da função pulmonar em doença pulmonar obstrutiva crônica estável: um estudo longitudinal retrospectivo**

Marcello Ferrari, Michela Pizzini, Lucia Cazzoletti, Valentina Ermon, Francesco Spelta, Sergio De Marchi, Luca Giuseppe Dalle Carbonare, Ernesto Crisafulli

TUBERCULOSE E OUTRAS MICOBACTERIOSES**Aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos de pacientes com tuberculose pulmonar e disglucemia e desfechos do tratamento da tuberculose**

André Luiz Bezerra, Adriana da Silva Rezende Moreira, Lorryne Isidoro-Gonçalves, Carla F. dos Santos Lara, Gustavo Amorim, Elisângela C. Silva, Afrânio Lineu Kritski, Anna Cristina C. Carvalho

Formas clínicas e diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes durante a pandemia de COVID-19

Michely Alexandrino de Souza Pinheiro, Rafaela Baroni Aurilio, Ana Alice Amaral Ibiapina Parente, Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna, Ana Cristina Cisne Frota, Cristina Barroso Hofer, Thalita Fernandes de Abreu, Sidnei Ferreira, Clemex Couto Sant'Anna

COMUNICAÇÃO BREVE**Persistência de sintomas e retorno ao trabalho após hospitalização por COVID-19**

Helena Moraes Jardim de Azevedo, Nataly Winni Fernandes dos Santos, Mariana Lima Lafetá, André Luis Pereira de Albuquerque, Suzana Erico Tanni, Priscila Abreu Sperandio, Eloara Vieira Machado Ferreira

ARTIGO DE REVISÃO**Impacto ambiental dos dispositivos inalatórios nos cuidados respiratórios: uma revisão narrativa**

Marilyn Urrutia-Pereira, Herberto José Chong-Neto, Tonya A Winders, Dirceu Solé

CARTAS AO EDITOR**Telemonitoramento na Ventilação Mecânica Domiciliar**

Katia Vanessa Cantarini, Rosineide Pereira Sanches, Vanessa Vieira Donini, Ruy Pires, Heloisa Amaral Gaspar

Lactato no líquido pleural: uma ferramenta diagnóstica no manejo do derrame pleural?

Sônia Silva Guerra, Rita Ferro, Tito Abrantes, Carla Antônio

Impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de câncer de pulmão no Nordeste brasileiro

Iusta Caminha, Fabio Távora, Juliana Sousa, Francisco Martins Neto, Luciano Pamplona de Goes Cavalcanti

Empiema tuberculoso: terapia intrapleural combinada pode ser uma alternativa

Philippe de Figueiredo Braga Colares, Jennifer Kiara Delgado Rivas, Amanda dos Santos Sciortino, Roberta Karla Barbosa de Sales, Lisete Ribeiro Teixeira

Dispneia aguda durante o período de recuperação de anestesia geral: não negligenciar edema pulmonar por pressão negativa

Bruno Lima Moreira, Felipe Marques da Costa, Deodato Rolim Cartaxo, Bruna Brandão Libânio, Pablo Rydz Pinheiro Santana

CORRESPONDÊNCIA**Negação e descrença em relação à COVID-19**

Rujittika Mungmunpuntipantip, Viroj Wiwanitkit

Resposta dos autores

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

RELAÇÃO DE REVISORES

Relação de revisores do volume 48 (1-6) 2022



Repercussões sobre a ciência e a gestão do Jornal Brasileiro de Pneumologia durante a pandemia da COVID-19

Bruno Guedes Baldi^{1,2,3}, Marcia Margaret Menezes Pizzichini^{4,5}

Desde que a OMS declarou a infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) como uma pandemia em 11 de março de 2022, ocorreram desdobramentos relevantes sem precedentes em diversas áreas, incluindo saúde, política, economia e ciência.⁽¹⁾ Apesar do número de casos e de óbitos por COVID-19 ter apresentado expressiva redução em sua progressão no último ano, o impacto agudo e de longo prazo da pandemia foi impressionante. Ocorreram mais de 626 milhões de casos de COVID-19 no mundo, com mais de 6 milhões e 560 mil óbitos, enquanto no Brasil foram registrados mais de 34 milhões e 800 mil casos, com mais de 687 mil óbitos.⁽²⁾ O acometimento pulmonar pela COVID-19 foi e continua sendo a principal causa de hospitalização e de óbito.^(2,3)

Houve uma marcante evolução da ciência na área da COVID-19 em um curto intervalo de tempo, fator determinante para o controle da pandemia, com redução progressiva do número de casos, da gravidade desses e do número de óbitos.^(4,5) Em função da urgência da situação e do aumento expressivo do número de submissões, houve necessidade de dar rápidas respostas para todos os desafios que se apresentavam de maneira acelerada.^(4,6) Em 01/11/2022 uma busca no PubMed com os termos "COVID" e "COVID" AND "Brasil" identificou, respectivamente, 304.207 e 9.497 manuscritos.^(7,8) Diversas estratégias foram essenciais para atender à demanda na gestão dos periódicos durante a COVID-19, incluindo os relacionados à área respiratória, objetivando maior agilidade nos processos editoriais do percurso de um manuscrito a partir de sua submissão, como editoração, revisão, publicação e divulgação.^(5,9) Nesse contexto, deve-se destacar o árduo e notável trabalho das equipes editoriais e dos revisores dos periódicos da área respiratória no período da pandemia. Outros pontos relevantes a se destacar na pandemia da COVID-19 compreendem a ampliação de parcerias nacionais e internacionais nos estudos, o desenvolvimento e estruturação dos centros de pesquisa, e o acesso aberto às publicações relacionadas ao tema, aspecto fundamental na universalização das informações.

Ainda, em relação aos periódicos da área respiratória, associada à repercussão expressiva no número de submissões, houve aumento significativo das citações relacionadas à COVID-19, que certamente justificou parte da elevação do fator de impacto (FI), evidenciada em muitos deles em 2022 na base de dados *Journal Citation Reports*, *Clarivate Analytics*.⁽¹⁰⁾ A dúvida que existe é se os efeitos da COVID-19 sobre o FI dos periódicos persistirão por período prolongado. É importante que se

continue atento em relação à qualidade e relevância das submissões, inclusive sobre a COVID-19 longa, assim como ao número de citações.

Entretanto, alguns aspectos científicos desfavoráveis podem ser ressaltados em relação à COVID-19. Houve um número excessivo de publicações sobre COVID-19 em geral, inclusive na área respiratória. Muitos artigos não apresentaram novidades consistentes, reproduzindo resultados de estudos prévios, ou continham qualidade científica ruim e/ou eram relatos ou séries de casos.^(4,6) Adicionalmente, a pressão para se publicar artigos sobre o tema pode ter determinado um risco de redução do rigor científico em sua análise, o que pode ter contribuído para uma menor qualidade em parte deles.^(5,9) Houve ainda a necessidade de publicação de erratas e retratações de alguns manuscritos em função de problemas metodológicos relacionados a bancos de dados e resultados.^(5,11,12) Portanto, é fundamental que se mantenha firmeza contra a pressão para publicação sem a adoção de critérios rigorosos em todos os passos do processo editorial dos manuscritos, mesmo em situações de urgência epidemiológica. Além da óbvia repercussão científica, deve-se reforçar que a publicação de artigos relacionados à pandemia pode ter impacto na implementação de políticas públicas em diversas áreas, principalmente na saúde. Outro ponto que precisa ser destacado, inclusive em relação ao Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP), foi a dificuldade em se conseguir revisores, principalmente em função do grande volume de artigos submetidos. Deve-se enfatizar a discussão que existe sobre a dificuldade global de se premiar e valorizar o trabalho dos revisores para tornar a ação de revisão de artigos atrativa. Outro aspecto negativo a se destacar é a pressão intensa que muitos pesquisadores sofreram para publicar estudos durante a pandemia, principalmente em função de uma maior competitividade, o que pode ter atuado como fator gerador de angústia e de *burnout*, gerando um sentimento exacerbado de frustração em caso de insucesso.⁽¹³⁾

As repercussões da COVID-19 sobre o JBP também foram bastante significativas. Desde o início da pandemia até 01/11/2022 foram submetidos 1.453 manuscritos ao JBP, sendo 365 (25,1%) sobre COVID-19. A taxa de rejeição geral dos artigos submetidos ao JBP durante esse período foi de 73%, atingindo 80% em relação àqueles com o tema COVID-19 especificamente. O tempo de resposta entre a submissão inicial dos artigos e a primeira recomendação do Editor durante a COVID-19 foi reduzido

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília (DF) Brasil.
3. Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
5. Vice-Editora do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília (DF) Brasil.

de 30 para 23 dias. Foram publicados no período da pandemia 384 artigos no JBP, sendo 75 (19,5%) sobre COVID-19. Os três principais tipos de artigos sobre COVID-19 foram cartas ao editor (29,3%), editoriais (25,3%) e artigos originais (20,0%). Os três artigos sobre COVID-19 mais citados no JBP apresentaram 23, 18 e 15 citações.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ O FI do JBP tem apresentado crescimento progressivo nos últimos anos na base de dados *Journal Citation Reports*, *Clarivate Analytics*, atingindo 2,800 em 2022. As citações relacionadas aos artigos sobre COVID-19 foram as mais frequentes e representaram 19,5% do total para o FI em questão, estando à frente daquelas relacionadas a artigos sobre tuberculose (14%).⁽¹⁰⁾

Foram adotadas estratégias para a gestão do JBP durante a COVID-19, incluindo a modificação dos processos editoriais, porém sempre mantendo o rigor científico na análise dos manuscritos. Buscou-se reduzir o tempo de avaliação dos manuscritos para agilizar a publicação após sua aprovação, sendo fundamental para isso a modalidade contínua adotada nos últimos anos. Ampliou-se a divulgação dos artigos sobre COVID-19 em diversas redes sociais e no site do JBP, inclusive com a criação de uma área específica dos manuscritos sobre o tema no site. Os autores principais de artigos de destaque sobre COVID-19 gravaram *podcasts* e forneceram resumos para a divulgação desses artigos. Solicitou-se a resubmissão de artigos originais como cartas ao editor e ampliou-se o número de editoriais sobre COVID-19, principalmente aqueles relacionados

a "*hot topics*". Houve a submissão de artigos sobre COVID-19 ao JBP com qualidade variada, sendo alguns estudos confirmatórios, que reproduziram resultados semelhantes aos publicados em outros manuscritos, de pouco interesse para o Jornal. Vale destacar o papel fundamental do corpo editorial na avaliação inicial dos artigos sobre COVID-19 submetidos ao JBP, com necessidade de rápida resposta. Saliencia-se ainda a dificuldade que houve para se encontrar revisores para alguns artigos, reforçando-se aqui a importância da estratégia adotada pelo JBP de indicar como parte do corpo de avaliadores pesquisadores em início de carreira, porém já com alguma experiência na área. Condutas adotadas pelo JBP para recompensar de alguma forma o trabalho dos revisores incluem o convite para a escrita de editoriais, agradecimentos e sua inclusão na lista de revisores divulgada anualmente, assim como a inclusão de créditos na plataforma *Publons*.

Por fim, devemos agradecer a todos os autores, revisores, corpo editorial, funcionários e diretoria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, que foram fundamentais para o ótimo andamento e evolução do JBP nesta gestão, principalmente tendo em vista todos os desafios proporcionados pela pandemia da COVID-19. Buscou-se manter o JBP como um periódico que priorizasse aspectos clínicos e voltados à prática do Pneumologista e de áreas relacionadas, inclusive da COVID-19, além de se procurar uma elevação da qualidade dos artigos, contribuindo para a evolução da ciência na área e para uma maior internacionalização do Jornal.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2020 Mar 13; cited 2022 Nov 1]. 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>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2022 Oct 28; cited 2022 Oct 28]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura M, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):791-803. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472>
- Raynaud M, Goutaudier V, Louis K, Al-Awadhi S, Dubourg Q, Truchot A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on publication dynamics and non-COVID-19 research production. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):255. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01404-9>
- Schönhaut L, Costa-Roldán I, Oppenheimer I, Pizarro V, Han D, Díaz F. Scientific publication speed and retractions of COVID-19 pandemic original articles. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e25. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.25>
- Khatte A, Naughton M, Dambha-Miller H, Redmond P. Is rapid scientific publication also high quality? Bibliometric analysis of highly disseminated COVID-19 research papers. *Learn Publ*. 2021;34(4):568-577. <https://doi.org/10.1002/leap.1403>
- National Library of Medicine. PubMed.gov [homepage on the Internet] Bethesda: National Library of Medicine; c2022 [cited 2022 Nov 1]. Search: COVID and Brazil. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COVID+AND+Brazil&sort=date>
- National Library of Medicine. PubMed.gov [homepage on the Internet] Bethesda: National Library of Medicine; c2022 [cited 2022 Nov 1]. Search: COVID. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COVID&sort=date>
- Putman MS, Ruderman EM, Niforatos JD. Publication Rate and Journal Review Time of COVID-19-Related Research. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2290-2291. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.017>
- Clarivate. Journal Citation Reports [homepage on the Internet]. c2022 [cited 2022 Nov 1]. Browse journals. Available from: <https://jcr.clarivate.com/jcr/browse-journals>
- Clarification of Mortality Rate and Data in Abstract, Results, and Table 2. *JAMA*. 2020;323(20):2098. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7681>
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [retraction of: *Lancet*. 2020 May 22;]. *Lancet*. 2020;395(10240):1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
- Suart C, Neuman K, Truant R. The impact of the COVID-19 pandemic on perceived publication pressure among academic researchers in Canada. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269743>
- Araujo-Filho JAB, Sawamura M, Costa AN, Cerri GG, Nomura CH. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis?. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200114. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114>
- Baratella E, Crivelli P, Marrocchio C, Bozzato AM, Vito A, Madeddu G, et al. Severity of lung involvement on chest X-rays in SARS-coronavirus-2 infected patients as a possible tool to predict clinical progression: an observational retrospective analysis of the relationship between radiological, clinical, and laboratory data. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20200226. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200226>
- Chate RC, Fonseca EKUN, Passos RBD, Teles GBDS, Shoji H, Szarf G. Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200121. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200121>



Heterogeneidade na doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide: hora de separar?

Leticia Kawano-Dourado^{1,2,3}, Karina Bonfiglioli⁴

A doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide (DPI-AR) é a segunda principal causa de morte em pacientes com AR; a taxa de mortalidade em 5 anos é de 35%.⁽¹⁾ A prevalência de DPI-AR varia muito (de 1% a 30%), dependendo das características dos pacientes com AR e de como a AR é definida.^(1,2) A DPI-AR tem um espectro de manifestações que vão desde inflamação (dano alveolar difuso agudo, pneumonia em organização ou pneumonia intersticial não específica) até fibrose, que se manifesta mais comumente em forma de pneumonia intersticial usual (PIU). Curiosamente, as evidências acumuladas até aqui sugerem que PIU-AR distingue uma subpopulação de pacientes com AR nos quais os fatores de risco, o prognóstico e possivelmente a resposta ao tratamento podem ser diferentes dos observados em pacientes com DPI-AR não PIU.

A PIU-AR apresenta relação com o polimorfismo rs35705950 do promotor do gene *MUC5B*, o mesmo (e maior) fator de risco genético de fibrose pulmonar idiopática; a DPI-AR não PIU, por sua vez, não apresenta relação com esse polimorfismo.⁽³⁾ O perfil molecular associado à PIU-AR também é diferente daquele associado à DPI-AR não PIU, o que significa expressão proteica diferente, provavelmente em virtude de diferentes vias patogênicas.⁽⁴⁾ De modo semelhante, estabeleceu-se uma relação entre a atividade da doença articular e a incidência de DPI-AR não PIU; entretanto, ainda não se sabe se a atividade da doença articular apresenta relação com a PIU-AR.⁽⁵⁾

Os estudos sobre a DPI-AR diferem entre si no que diz respeito à proporção de pacientes com PIU-AR em comparação com a de pacientes com DPI-AR não PIU, o que pode explicar, pelo menos parcialmente, os achados divergentes.

Neste número do JBP, Rosseti-Severo et al. relatam os fatores de risco de DPI-AR em um estudo realizado em um único centro.⁽⁶⁾ Dos 134 pacientes com AR

submetidos a TCAR de tórax e prova de função pulmonar, 36% apresentavam DPI-AR, a qual se relacionou com idade > 62 anos e atividade da doença articular de moderada a alta.⁽⁶⁾ A DPI-AR não foi classificada em PIU-AR e DPI-AR não PIU.⁽⁶⁾ Curiosamente, os achados de Rosseti-Severo et al.⁽⁶⁾ são consistentes com os de estudos anteriores.^(5,7) Por exemplo, em um estudo realizado por Sparks et al., mais de 80% da população do estudo foi composta por mulheres, e a pneumonia intersticial não específica correspondeu a mais de 80% do subfenótipo DPI-AR.⁽⁸⁾ No estudo de Rosseti-Severo et al., 89% da população do estudo foi composta por mulheres.⁽⁶⁾ Portanto, podemos especular que a maioria dos pacientes apresentava DPI-AR não PIU.

É importante mencionar que o grupo controle no estudo de Rosseti-Severo et al.⁽⁶⁾ foi composto por pacientes com AR sem DPI, o que significa que o grupo controle provavelmente incluiu pacientes com doença das vias aéreas associada à AR. É possível que isso explique o motivo pelo qual fatores de risco como tabagismo e presença de anticorpos da doença não se relacionaram com a DPI-AR no estudo.⁽⁶⁾

As evidências acumuladas até o momento sugerem que PIU-AR é significativamente diferente de DPI-AR não PIU. Portanto, deve-se ter isso em mente ao investigar os fatores de risco de doença incidente, a progressão da doença e a resposta ao tratamento. O relato sistemático da proporção de pacientes com PIU-AR em estudos sobre DPI-AR é um grande começo. No entanto, não podemos nos esquecer de que essa separação (subfenotipagem) pode ainda não ser suficiente para esclarecer a DPI-AR completamente.

“Você só encontra aquilo que está procurando”.

Mary Leakey

REFERÊNCIAS

1. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality [published correction appears in J Rheumatol. 2019 Feb;46(2):218]. J Rheumatol. 2019;46(4):360-369. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171315>
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1700-1706. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211138>
3. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2018;379(23):2209-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801562>
4. Kass DJ, Nouraei M, Glassberg MK, Ramreddy N, Fernandez K, Harlow L, et al. Comparative Profiling of Serum Protein Biomarkers in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis [published correction appears in Arthritis Rheumatol.

HCO Research Institute, Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil.

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

MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, Oslo, Norway.

Divisão de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

- 2020 Apr;72(4):597]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):409-419. <https://doi.org/10.1002/art.41123>
5. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1472-1482. <https://doi.org/10.1002/art.40904>
 6. Rosseti-Severo C, Chomiski C, Borba do Valle M, Escuissato D, Paiva E, Storrer K. Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2022;48(6):e20220145.
 7. Restrepo JF, del Rincón I, Batafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(9):1529-1536. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8>
 8. Esposito AJ, Sparks JA, Gill RR, Hatabu H, Schmidlin EJ, Hota PV, et al. Screening for preclinical parenchymal lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3234-3245. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab891>



Obesidade e asma: o ovo, a galinha ou os dois?

Kozeta Miliku^{1,2}, Theo J Moraes³, Padmaja Subbarao^{2,3,4}

O aumento simultâneo das epidemias de asma e obesidade infantis levando a um fenótipo combinado^(1,2) tem estimulado pesquisas que tentam responder o que vem primeiro: a obesidade ou a asma. A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que se caracteriza por episódios de sibilância, falta de ar e aperto no peito, enquanto a obesidade, também uma doença inflamatória, é caracterizada pelo excesso de gordura corporal. Em parte devido à complexidade dessas condições, prever com precisão o que vem primeiro ou se as duas condições se desenvolvem em conjunto continua sendo um desafio. Idealmente, para ajudar a definir o ovo ou a galinha, avaliações detalhadas sobre obesidade (por exemplo, medidas que refletem o crescimento ou a composição e a distribuição de gordura) e sobre fenótipos de asma (incluindo dados longitudinais de estudos de coorte de nascimento) são consideradas úteis.

Até agora, vários estudos tentaram resolver esse quebra-cabeça.⁽³⁻⁵⁾ No entanto, muito desse trabalho tem sido observacional e transversal em seu design. Além disso, a definição de obesidade e asma não é consistente entre os estudos, dificultando a comparação de resultados e a obtenção de conclusões sólidas. Na literatura existente, o IMC, a espessura das dobras cutâneas, o peso/idade e o percentual de gordura corporal são frequentemente usados como marcadores de obesidade. No entanto, esses marcadores, apesar de serem semelhantes na superfície, podem representar diferentes processos fisiológicos e metabólicos subjacentes. Por exemplo, o peso/idade pode refletir uma métrica de crescimento (por exemplo, o peso ao nascer pode ser usado como um marcador de crescimento intrauterino). Por outro lado, o percentual de gordura corporal pode ser uma medida de obesidade ou pode representar um marcador de gatilho inflamatório. Além disso, reconhece-se que as diferenças na adiposidade regional (por exemplo, adiposidade visceral ou massa esquelética) podem ter mais relevância para a asma quando comparadas às medidas de adiposidade corporal total.⁽⁶⁾ Há questões semelhantes na definição de asma. Embora seja claro que haja diferentes endótipos de asma, ela tem sido definida de forma inconsistente ao longo dos estudos. A maioria dos estudos define asma com base na presença de sibilância nos últimos 12 meses, e alguns requerem a presença de atopia ou o apoio de testes de função pulmonar ou usam um diagnóstico médico. A heterogeneidade acima dificulta uma compreensão clara da relação entre asma e obesidade.

Para aumentar a complexidade das definições, desenhos de estudo, populações e análises de dados também

são fatores que muitas vezes contribuem para achados inconsistentes. Embora se saiba que há diferenças de sexo⁽⁷⁻⁹⁾ e etnicidade⁽¹⁰⁾ na prevalência de asma e de obesidade durante diferentes estágios de desenvolvimento (por exemplo, puberdade), as análises estratificadas por sexo e idade são frequentemente negligenciadas. Apesar da heterogeneidade em desenhos, populações e estratégias de análise, os dados sugerem uma associação entre asma e obesidade, duas das principais causas de doenças crônicas.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Weissahn et al.⁽¹¹⁾ apresentaram dados da coorte longitudinal de nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas (RS). Os autores estudaram obesidade (definida pelos pontos de corte do IMC) e asma (definida como sibilância nos últimos 12 meses). Eles usaram análises bidirecionais com exposições coletadas nas idades de 11, 15 e 18 anos e desfechos medidos na idade de 22 anos. No geral, observou-se uma associação bidirecional entre obesidade e asma, com maior probabilidade na direção asma-obesidade, especialmente em mulheres. Os autores consideraram várias covariáveis em suas análises (incluindo história parental de asma, peso ao nascer, idade gestacional ao nascer, tabagismo, atividade física, uso de corticosteroides, etc.) e especularam sobre mecanismos potenciais para explicar seus achados. Os autores também discutiram análises semelhantes publicadas anteriormente de sua coorte em uma idade mais jovem e revelaram que adolescentes obesos tinham maior probabilidade de sibilância. Embora os resultados de Weissahn et al.⁽¹¹⁾ sejam muito intrigantes e incorporem informações à literatura existente, trabalhos futuros refinarão essas observações.

Especificamente, estudos que examinassem a associação obesidade-asma se beneficiariam de: a) dados longitudinais coletados desde o nascimento; b) fenótipos detalhados; c) um exame no início da vida para síndromes combinadas; d) amostras que definissem perfis/assinaturas inflamatórias; e) uso de abordagens de inteligência artificial e *machine learning* para definir trajetórias que levem tanto à asma/sibilância quanto à obesidade. O futuro parece promissor, pois estudos longitudinais de coorte de nascimento oferecem conjuntos de dados que auxiliarão a compreensão das trajetórias desde o início da vida e na evolução da asma e obesidade.^(12,13)

Embora haja especulações e falta de respostas sobre mecanismos de como a obesidade e a asma estão ligadas, os dados do nosso denominado *CHILD Cohort Study*⁽¹⁴⁾ sugerem que características de sibilância podem ser parcialmente relacionadas a pulmões menores como

1. Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, Toronto (ON) Canada.

2. Department of Medicine, McMaster University, Hamilton (ON) Canada.

3. Program in Translational Medicine, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto (ON) Canada.

4. Department of Physiology, University of Toronto, Toronto (ON) Canada.

consequência de peso extra nas vias aéreas,⁽¹⁵⁾ que ainda podem ser desencadeadas por inflamação ou ser um gatilho para inflamação. Esse último dado é uma suposição e demanda uma análise mais profunda dos marcadores inflamatórios agudos ou acumulados (por exemplo, PCR e GlycA). Será interessante entender se a inflamação aguda pode desencadear asma e obesidade simultaneamente ou se o acúmulo de

inflamação desencadeia um deles primeiro. Empregar uma abordagem de curso da vida para identificar fatores de risco críticos e rotas que alterem a fisiologia de um indivíduo para aumentar os riscos de asma e obesidade acabará se traduzindo no desenvolvimento de intervenções precoces para promover a saúde ao longo da vida. Então, o que vem primeiro, obesidade ou asma? Por enquanto, podemos dizer os dois.

REFERÊNCIAS

1. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(10):713-724. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00185-7)
2. Redd SC, Mokdad AH. Invited commentary: obesity and asthma—new perspectives, research needs, and implications for control programs. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):198-202. <https://doi.org/10.1093/aje/kw155.3.198>
3. Chen Z, Salam MT, Alderete TL, Habre R, Bastain TM, Berhane K, et al. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1181-1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>
4. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):406-415. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg175>
5. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*. 2001;56(11):835-838. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.11.835>
6. Mensink-Bout SM, Santos S, van Meel ER, Oei EH, de Jongste JC, Jaddoe VVW, et al. General and Organ Fat Assessed by Magnetic Resonance Imaging and Respiratory Outcomes in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):348-355. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0942OC>
7. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):191-197. <https://doi.org/10.1093/aje/kw155.3.191>
8. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2582-2588. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.21.2582>
9. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3):323-329. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00455.x>
10. Moraes TJ, Sears MR, Subbarao P. Epidemiology of Asthma and Influence of Ethnicity. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618568>
11. Weissshahn NK, Oliveira PD, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Menezes AMB. The bidirectional association between wheezing and obesity during adolescence and the beginning of adulthood in the 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2022;48(6):e20220222.
12. Dai R, Miliku K, Gaddipati S, Choi J, Ambalavanan A, Tran MM, et al. Wheeze trajectories: Determinants and outcomes in the CHILd Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(6):2153-2165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.039>
13. Reyna ME, Petersen C, Dai DLY, Dai R, Becker AB, Azad MB, et al. Longitudinal body mass index trajectories at preschool age: children with rapid growth have differential composition of the gut microbiota in the first year of life. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(7):1351-1358. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01117-z>
14. Subbarao P, Anand SS, Becker AB, Befus AD, Brauer M, Brook JR, et al. The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILd) Study: examining developmental origins of allergy and asthma. *Thorax*. 2015;70(10):998-1000. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207246>
15. Miliku K, Reyna M, Rastogi D, Dai R, Becker A, Turvey SE, et al. Associations of Somatic Growth Patterns and Asthma Development: The CHILd Cohort Study. *DOHaD WORLD CONGRESS 2022; 2022 Aug 27-31; Vancouver, Canada; 2022*.



Fibrose cística é um fator de risco para infecção por COVID-19 ou suas complicações?

Rodrigo A Athanazio¹ 

Desde o início da pandemia de COVID-19, pneumologistas de todo o mundo tiveram que lidar com vários novos desafios e incertezas. Como se não bastasse a necessidade de se entender uma nova doença e como gerenciá-la, outro grande desafio foi avaliar o impacto da COVID-19 em pessoas com doenças respiratórias. Rapidamente, a presença de comorbidades respiratórias emergiu como um fator de risco independente para complicações relacionadas à infecção por SARS-CoV-2.⁽¹⁾ No entanto, será que todo paciente com doença respiratória crônica tem um risco maior de infecção e de evolução desfavorável relacionados ao novo coronavírus?

A comunidade relacionada à fibrose cística (FC) ficou muito preocupada com o impacto da COVID-19 em pacientes com FC, uma vez que outras infecções virais já haviam sido associadas a piores desfechos e um número considerável de pacientes com FC tem função pulmonar debilitada.⁽²⁾ Com as medidas de isolamento social sugeridas para controlar a pandemia, a maioria dos pacientes com FC adotou medidas preventivas estritas que incluíam o uso de máscaras e confinamento. Essas medidas, altamente recomendadas e benéficas para os pacientes, dificultaram a avaliação do real impacto da infecção por SARS-CoV-2 na população com FC.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Camargo et al.⁽³⁾ descreveram características clínicas e desfechos de casos incidentes de COVID-19 em adultos com FC não vacinados durante o primeiro ano da pandemia. A taxa de incidência cumulativa na coorte de FC foi semelhante à observada para a população geral quando ajustada para idade. Além disso, a gravidade da doença não pareceu ser influenciada negativamente pela presença de FC. Quase toda a amostra se recuperou completamente da infecção, com poucos pacientes precisando de internação, e houve apenas um óbito de um paciente com doença pulmonar avançada (VEF1 < 30% do valor previsto).

O primeiro grande estudo com 181 pacientes com FC diagnosticados com COVID-19 descreveu achados semelhantes.⁽⁴⁾ Nesse estudo, a infecção por SARS-CoV-2 mostrou um espectro de resultados semelhante ao observado na população em geral. Um curso clínico mais grave foi associado à idade avançada, diabetes relacionado à FC e pior função pulmonar no ano anterior à infecção, bem como em casos de receptores de órgãos transplantados.⁽⁴⁾ Camargo et al.⁽³⁾ destacaram a ausência de pacientes transplantados ou imunossuprimidos, o que pode ter reduzido a possibilidade de eventos desfavoráveis relacionados à infecção por SARS-CoV-2. Uma publicação mais recente e maior, com 1.452 casos de pacientes com FC infectados com SARS-CoV-2, confirmou que a

maioria dos pacientes com FC apresentava sintomas leves e boa recuperação após a infecção.⁽⁵⁾ No entanto, comorbidades como diabetes relacionado à FC, função pulmonar diminuída e imunossupressão mais uma vez se mostraram fatores de risco para complicações graves.⁽⁵⁾ Vários relatos e séries de casos confirmaram a associação de transplante pulmonar em pacientes com FC e formas graves de COVID-19.⁽⁶⁻⁸⁾ Esses dados reforçam que a imunossupressão relacionada ao transplante seria um fator contribuinte para um maior risco de complicações do que a própria FC. Entretanto, estamos longe de assumir que não há riscos relacionados à COVID-19 para pacientes com FC. É importante estar atento às constantes e rápidas mudanças relacionadas à pandemia. O início da vacinação, sem dúvida, reduziu o número de complicações e a gravidade das condições associadas à infecção por SARS-CoV-2. Todavia, o surgimento de novas variantes requer monitoramento constante de possíveis novas complicações.⁽⁹⁾

Mesmo vivenciando um cenário angustiante como o da pandemia de COVID-19, é preciso buscar aprendizados positivos durante o processo. A necessidade de distanciamento social permitiu o desenvolvimento de inúmeras ferramentas e estratégias para o acompanhamento de pacientes com FC por meio de telemedicina e telemonitoramento.⁽¹⁰⁾ Além disso, a maior adesão ao tratamento, o uso de máscaras e o distanciamento social foram associados a uma redução significativa no número de exacerbações.⁽¹¹⁾ Esses aprendizados devem ser incorporados ao novo cenário de manejo da FC a fim de manter uma melhor qualidade de vida e preservação da função pulmonar.

A pandemia do COVID-19 está longe de acabar. Novas variantes desencadearam novas ondas de infecção em todo o mundo. Apesar dos resultados positivos apresentados pela maioria da população com FC infectada com SARS-CoV-2 até agora, devemos manter os cuidados preventivos e implementar os aprendizados adquiridos. É importante ressaltar a relevância da vacinação, a adesão ao tratamento e o uso de máscaras, principalmente em ambientes hospitalares. O uso de máscaras, além de proteger contra infecções virais, é uma medida importante para evitar a contaminação cruzada por bactérias nas vias aéreas desses indivíduos. Os pacientes com FC não parecem apresentar um risco maior de infecção ou de desenvolver complicações relacionadas à COVID-19 quando comparados à população em geral. No entanto, isso não significa que não haja riscos. À medida que a pandemia evolui, surgem novas descobertas, assim como novos desafios. Diante disso, devemos nos lembrar de um lema importante: “prevenir é sempre o melhor remédio”.

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

REFERÊNCIAS

- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
- Wat D, Doull I. Respiratory virus infections in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(3):172-177. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(03\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(03)00059-9)
- Camargo CC, Jacobsen LB, Wilsmann J, Silveira MN, Rossi EP, Oliveira CT, et al. Clinical characteristics and outcomes of incident cases of COVID-19 in unvaccinated adult cystic fibrosis patients in southern Brazil: a prospective cohort study conducted during the first year of the COVID-19 pandemic. *J Bras Pneumol*. 2022;48(6):e20220265. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220265>
- McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, et al. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):868-871. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.10.003>
- Carr SB, McClenaghan E, Elbert A, Faro A, Cosgriff R, Abdrakhmanov O, et al. Factors associated with clinical progression to severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: A global observational study. *J Cyst Fibros*. 2022;21(4):e221-e231. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3990936>
- Myers CN, Scott JH, Criner GJ, Cordova FC, Mamary AJ, Marchetti N, et al. COVID-19 in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(6):e13364. <https://doi.org/10.1111/tid.13364>
- Messika J, Eloy P, Roux A, Hirschi S, Nieves A, Le Pavec J, et al. COVID-19 in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021;105(1):177-186. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003508>
- Athanazio RA, Costa AN, Carraro RM, Gonzalez D, Rached SZ, Samano MN, et al. Early COVID-19 infection after lung transplantation in a patient with cystic fibrosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2274. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2274>
- Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol*. 2022;32(4):e2313. <https://doi.org/10.1002/rmv.2313>
- Rad EJ, Mirza AA, Chhatwani L, Purington N, Mohabir PK. Cystic fibrosis telemedicine in the era of COVID-19. *JAMIA Open*. 2022;5(1):oac005. <https://doi.org/10.1093/jamiaopen/oac005>
- Patel S, Thompson MD, Slaven JE, Sanders DB, Ren CL. Patel S, Thompson MD, Slaven JE, Sanders DB, Ren CL. Reduction of pulmonary exacerbations in young children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):1271-1273. <https://doi.org/10.1002/ppul.25250>



Padrão reticular denso

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹ 

Uma mulher de 23 anos, sem sintomas respiratórios e com diagnóstico prévio de nefrite lúpica, foi submetida a TC de tórax, que evidenciou opacidades reticulares nos lobos pulmonares inferiores, dispostas em padrão de rede ramificada (Figura 1). O exame físico revelou eupneia. A auscultação cardiopulmonar foi normal, assim como o foram os resultados dos exames laboratoriais. O diagnóstico de ossificação pulmonar dendriforme foi feito com base nos achados da TC de tórax.

A ossificação pulmonar difusa é uma doença crônica rara caracterizada pela formação de osso maduro no parênquima pulmonar. A ossificação pulmonar difusa pode ser idiopática ou estar relacionada com diversas doenças pulmonares, cardíacas e sistêmicas. É classificada em nodular e dendriforme, sendo a primeira geralmente observada em casos de congestão crônica. A ossificação pulmonar difusa é um processo intersticial que ocorre em casos de doença pulmonar intersticial fibrosante. Pode evoluir para metaplasia óssea, que em estudos de imagem aparece na forma de densidades nodulares calcificadas dispostas em um padrão ramificado. Esse padrão tem sido observado principalmente em áreas de reticulação, e não de faveolamento.

A ossificação pulmonar dendriforme é caracterizada por espículas ramificadas intersticiais que contêm ocasionais

ilhotas de medula óssea com atividade osteoblástica e osteoclástica. Essas espículas formam um padrão contíguo e ramificado que se assemelha a galhos de árvores. Na maioria dos casos, são de alta atenuação, refletindo a ossificação subjacente. A ossificação pulmonar dendriforme geralmente não é detectada na radiografia de tórax, sendo tipicamente diagnosticada em exame post-mortem. A TC de tórax com janela apropriada pode revelar minúsculas opacidades calcificadas na periferia dos pulmões. A aquisição de cortes finos e a projeção de intensidade máxima melhoram a detecção de pequenos focos de alta atenuação.⁽¹⁻³⁾

O padrão de ossificação pulmonar dendriforme pode ser detectado por exames de imagem em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves. Já se descreveu também a relação entre ossificação pulmonar dendriforme e aspiração recorrente, e há relatos de pneumotórax causado por ossificação pulmonar dendriforme.⁽¹⁻³⁾ A ossificação pulmonar dendriforme foi recentemente relacionada à pneumonia em organização cicatricial.⁽³⁾ Essa forma distinta de pneumonia em organização pode se manifestar em forma de opacidades lineares persistentes que simulam a pneumonia intersticial fibrosante. Também pode aparecer em forma de focos de ossificação em estudos de imagem e anatomopatológicos, além de ter sido relatada em pacientes com pneumonia por COVID-19.⁽²⁾

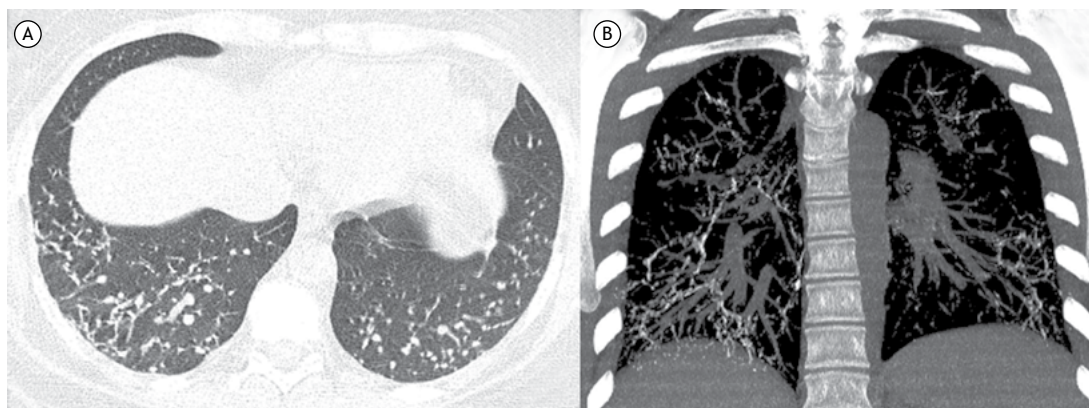


Figura 1. Em A, TC axial de tórax sem contraste com janela para o pulmão, mostrando opacidades reticulares nos lobos pulmonares inferiores. Em B, reconstrução coronal com janela óssea e projeção de intensidade máxima, mostrando calcificações intersticiais dispostas em padrão de rede ramificada.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Souza AS Jr, Franquet T, Müller NL. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):273-282. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840273>
2. Torres PPTES, Rabahi MF, Marchiori E. Dendriform pulmonary ossification in coronavirus disease 2019 pneumonia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55:e0621. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0621-2021>
3. Bin Saeedan M, Farver C, Mehta AC, Yadav R. Cicatricial Organizing Pneumonia with Dendriform Pulmonary Ossification: An Unusual Cause for a Recurrent Pneumothorax. *Case Rep Pulmonol*. 2019;2019:2379145. <https://doi.org/10.1155/2019/2379145>

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.



Modelos de regressão linear e logística: quando utilizá-los e como interpretá-los?

Horacio Matias Castro^{1,2} , Juliana Carvalho Ferreira^{1,3}

CENÁRIO PRÁTICO

Uma análise secundária⁽¹⁾ do estudo denominado “*Integrating Palliative and Critical Care*”, ensaio randomizado de *cluster*, foi realizada para explorar as diferenças no recebimento de elementos de cuidados paliativos entre pacientes que morreram na UTI com doença pulmonar intersticial (DPI) ou DPOC em comparação com aqueles que morreram de câncer. Os autores utilizaram dois métodos de análise de regressão múltipla: regressão linear para estimar o impacto da DPOC e da DPI, em comparação com o do câncer, no tempo de internação na UTI, e regressão logística para avaliar os efeitos da DPOC e da DPI sobre a presença ou ausência de elementos de cuidados paliativos. Todos os modelos de regressão foram ajustados para fatores de confusão (idade, sexo, status de minoria, escolaridade, entre outros) da associação entre o diagnóstico do paciente e os desfechos em cuidados paliativos.

INTRODUÇÃO

As regressões linear e logística são métodos estatísticos amplamente utilizados para avaliar a associação entre variáveis em pesquisa médica. Esses métodos estimam se existe associação entre a variável independente (também chamada de preditor, exposição ou fator de risco) e a variável dependente (desfecho).⁽²⁾

A associação entre duas variáveis é avaliada por meio da análise de regressão simples. No entanto, em muitos cenários clínicos, mais de uma variável independente pode estar associada ao desfecho, podendo haver necessidade de controle de variáveis de confusão. Quando mais de duas variáveis independentes estão associadas ao desfecho, utiliza-se a análise de regressão múltipla. A análise de regressão múltipla avalia o efeito independente de cada variável sobre o desfecho, ajustando para o efeito das outras variáveis incluídas no mesmo modelo de regressão.

QUANDO UTILIZAR REGRESSÃO LINEAR OU LOGÍSTICA?

O fator determinante do tipo de análise de regressão a ser utilizado é a natureza da variável de desfecho. A regressão linear é utilizada para variáveis de desfecho contínuas (dias de hospitalização ou VEF₁, por exemplo), e a regressão logística é utilizada para variáveis de desfecho categóricas, como óbito. As variáveis independentes podem ser contínuas, categóricas ou uma combinação das duas.

Em nosso exemplo, os autores queriam saber se havia relação entre câncer, DPOC e DPI (doença de base, a variável independente) e dois diferentes desfechos. Um desfecho era contínuo (tempo de internação na UTI), e o outro, categórico (presença ou ausência de elementos de cuidados paliativos). Portanto, foram construídos dois modelos: um modelo linear para examinar a associação entre a doença de base (doença pulmonar crônica ou câncer) e o tempo de internação na UTI, e uma análise de regressão logística para examinar a associação entre a doença de base e o recebimento de elementos de cuidados paliativos.

COMO INTERPRETAR OS RESULTADOS DA ANÁLISE DE REGRESSÃO?

Os modelos de regressão são realizados em pacotes estatísticos, e os resultados de saída (*output*) incluem vários parâmetros, que podem ser complexos de interpretar. Os clínicos que estão aprendendo os fundamentos dos modelos de regressão devem se concentrar nos parâmetros-chave apresentados no Quadro 1.

Em nosso exemplo, a doença de base — DPOC, DPI ou câncer (categoria de referência)— é a variável independente, e o tempo de internação na UTI e o recebimento de elementos de cuidados paliativos são os desfechos de interesse. Além disso, os modelos de regressão também incluíram outras variáveis independentes consideradas potenciais fatores de confusão, como idade, sexo e status de minoria. No modelo de regressão linear, o tempo de internação na UTI para os pacientes com DPI foi maior do que para aqueles com câncer ($\beta = 2,75$; IC95%: 0,52-4,98; $p = 0,016$), o que significa que, em média, ter DPI aumentou o tempo de internação na UTI em 2,75 dias em comparação com o tempo de internação na UTI entre os pacientes com câncer. No modelo de regressão logística, os autores constataram que a probabilidade de haver qualquer documentação da avaliação da dor nas últimas 24 h de vida era menor para os pacientes com DPI do que para aqueles com câncer (OR = 0,43; IC95%: 0,19-0,97; $p = 0,042$), o que significa que ter DPI diminui em mais da metade as chances de documentação da avaliação da dor.

PONTOS-CHAVE

- Regressão linear e regressão logística são métodos estatísticos importantes para testar relações entre variáveis e quantificar a direção e a força da associação.

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

2. Pulmonary Medicine Department, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

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

Quadro 1. Parâmetros mais importantes em análises de regressão e suas interpretações.

Parâmetros	Regressão linear	Regressão logística
Direção e força da associação entre a variável independente e a variável dependente (desfecho)	Coefficiente beta: Descreve a mudança média (esperada) na variável de desfecho para cada mudança de uma unidade na variável independente para variáveis contínuas, ou a mudança média na variável de desfecho para uma categoria da variável independente em comparação com a categoria de referência para variáveis categóricas.	OR: A OR para uma variável independente contínua é interpretada como a mudança nas chances de ocorrência do desfecho para cada aumento de uma unidade na variável independente. A OR para variáveis independentes categóricas é interpretada como o aumento ou diminuição nas chances entre duas categorias (homens vs. mulheres, por exemplo). OR = 1: sem associação; OR > 1: associação positiva ou fator de risco; e OR < 1: associação negativa ou fator de proteção
Exemplo (para variável independente contínua)	O aumento esperado no VEF ₁ para cada aumento de um centímetro na estatura	O aumento esperado nas chances de óbito para cada aumento de um ano na idade entre pacientes com sepse
Exemplo (para variável independente categórica)	O aumento esperado no VEF ₁ para homens em comparação com mulheres da mesma estatura e idade	O aumento esperado nas chances de óbito para homens em comparação com mulheres entre pacientes com COVID-19
Precisão da estimativa	O IC95% do coeficiente beta	O IC95% da OR
Significância estatística	O valor de p (significativo quando < 0,05)	O valor de p (significativo quando < 0,05)

- A regressão linear é utilizada com desfechos contínuos, e a regressão logística é utilizada com desfechos categóricos.
- Esses procedimentos requerem experiência na construção de modelos de regressão e, geralmente, a assistência de um bioestatístico.

REFERÊNCIAS

1. Brown CE, Engelberg RA, Nielsen EL, Curtis JR. Palliative Care for Patients Dying in the Intensive Care Unit with Chronic Lung Disease Compared with Metastatic Cancer. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):684-689. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201510-667OC>

2. Bzovsky S, Phillips MR, Guymer RH, Wykoff CC, Thabane L, Bhandari M, et al. The clinician’s guide to interpreting a regression analysis. *Eye (Lond)*. 2022;36(9):1715-1717. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-01949-z>



Doença das pequenas vias aéreas: quando a “zona silenciosa” fala

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

CONTEXTO

As vias aéreas humanas consistem em aproximadamente 23 gerações de tubos que se ramificam dicotomicamente da traqueia até os alvéolos. A partir da geração 8 a jusante, as pequenas vias aéreas (< 2 mm de diâmetro) carecem de suporte cartilaginoso, sendo mais facilmente compressíveis/colapsáveis. Dado o aumento exponencial do número de vias aéreas, há um rápido aumento da área total de seção transversal; portanto, a velocidade do fluxo aéreo diminui, e a resistência das pequenas vias aéreas compreende apenas 10-20% da resistência total das vias aéreas. Segue-se que anormalidades funcionais extensas na chamada “zona silenciosa” podem não ser detectadas por testes de função pulmonar de rotina.⁽¹⁾

VISÃO GERAL

Paciente do sexo masculino, 68 anos, não fumante (índice de massa corporal = 41,2 kg/m²) foi encaminhado para avaliação respiratória por dispneia insidiosa aos esforços e tosse seca. Havia sido submetido a transplante de células-tronco hematopoieticas há aproximadamente um ano no contexto de leucemia mieloblástica aguda. Não havia evidências clínicas ou laboratoriais de doença do enxerto contra o hospedeiro. A espirometria não revelou obstrução, e o FEF_{25-75%} estava reduzido em proporção a uma CVF baixa. A pletismografia mostrou uma tendência a baixos volumes pulmonares “estáticos” e alta resistência específica das vias aéreas. Em conjunto, esses resultados foram considerados ambíguos em um indivíduo gravemente obeso⁽²⁾ com histórico de lobectomia superior direita por doença congênita. Dada a preocupação com uma bronquiólite obliterante incipiente, ele foi encaminhado para exames mais sensíveis de doença das pequenas vias aéreas (SAD, do inglês *small airway disease*), cujos resultados foram os seguintes: aumento do *slope* da fase III e da capacidade de fechamento (lavagem de N₂ em respiração única), aumento da heterogeneidade da ventilação nas vias aéreas acinares em relação às vias aéreas condutoras (lavagem de N₂ em respirações múltiplas) e aumento da diferença entre a

resistência a 5 Hz e a 20 Hz (oscilometria de impulso). Como pode ser visto no Quadro 1, esses resultados são consistentes com SAD. Apesar do leve aprisionamento gasoso sem atenuação em mosaico na TC de tórax, a consistência dos achados funcionais levou à terapia imunossupressora. Na consulta de acompanhamento de três meses, constatou-se resolução dos sintomas e melhora uniforme em todos os marcadores funcionais de SAD.

O diagnóstico de SAD pode ser clinicamente relevante nos estágios iniciais de várias doenças pulmonares obstrutivas, incluindo asma,⁽³⁾ fibrose cística e DPOC. Testes de SAD também podem revelar anormalidades insuspeitas das vias aéreas na sarcoidose e em algumas doenças pulmonares intersticiais, como pneumonite de hipersensibilidade e pneumonia intersticial não específica. A detecção de SAD pode alterar o manejo em doenças do tecido conjuntivo (artrite reumatóide, doença mista, por exemplo), doenças inflamatórias intestinais, transplante de medula óssea e pulmão, transtornos de imunodeficiência comum variável, panbronquiólite difusa e doenças relacionadas a exposições ambientais a poluentes, alérgenos e drogas.⁽⁴⁾ Conforme aqui descrito, a SAD insidiosa pode ser uma complicação tardia do transplante de células-tronco hematopoieticas, mesmo na ausência de doença do enxerto contra o hospedeiro. O tratamento imediato e agressivo é fundamental para melhorar a sobrevida.⁽⁵⁾

MENSAGEM CLÍNICA

Embora os testes fisiológicos que interrogam a “zona silenciosa” não estejam amplamente disponíveis, eles podem fornecer informações valiosas nos casos em que o diagnóstico e a quantificação da SAD podem ter impacto na decisão clínica. A falta de valores de referência confiáveis e de pontos de corte para anormalidade continua sendo um problema: em muitas circunstâncias, a piora longitudinal — ou a melhora na resposta ao tratamento — é mais útil. Se for possível, a combinação de técnicas (Quadro 1) melhora ainda mais a acurácia diagnóstica.

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.

Quadro 1. Técnicas selecionadas para o diagnóstico e quantificação da gravidade da doença das pequenas vias aéreas.

Fundamentos das técnicas	Base lógica para variáveis-chave	Ressalvas e limitações
Espirometria Fluxo de ar anormalmente lento em relação ao volume expiratório forçado sinaliza obstrução das vias aéreas. O ar das vias aéreas maiores proximais é expirado mais cedo e em maior velocidade, enquanto o ar das vias aéreas menores distais é expirado mais tarde e em velocidade mais lenta.	• $\downarrow$ FEF_{25-75%} À medida que o volume pulmonar cai, as pequenas vias aéreas doentes colapsam mais cedo e mais perto do alvéolo. Isso reduz o fluxo expiratório máximo que pode ser alcançado na expiração média a tardia. • $\downarrow$ VEF₃/CVF e/ou $\uparrow$ 1 – (VEF₃/CVF) Ao considerar os fluxos por um período mais longo, VEF₃ inclui uma maior fração das pequenas vias aéreas, estimando-se a proporção crescente de unidades com constantes de tempo mais longas. • $\downarrow$ VEF₁/VEF₆ e/ou $\downarrow$ VEF₃/VEF₆ O uso de VEF₆ pode reduzir o impacto da variabilidade da CVF nessas relações, • $\uparrow$ diferença CV lenta (CVL)-CVF Na presença de SAD, mais ar é exalado quando há menos compressão das vias aéreas durante a manobra lenta. Isso pode levar a VEF₁/CVL baixa apesar de VEF₁/CVF preservada.	Os efeitos broncodilatadores da inspiração profunda podem aumentar os volumes expiratórios forçados, mascarando uma broncoconstrição (leve). O FEF _{25-75%} em particular, é altamente dependente da CVF: alterações na CVF afetarão marcadamente essa parte da curva fluxo-volume. Nenhuma dessas variáveis é específica da SAD; além disso, são a) relativamente insensíveis à doença precoce, b) redundantes à VEF ₁ /CVF na doença mais avançada; e c) dependentes de esforço. Há falta de valores de referência para a VEF ₁ /CVL: essa relação diminui com o envelhecimento mais rapidamente do que a VEF ₁ /CVF, potencialmente superdiagnosticando a obstrução em idosos.
Pletismografia $\uparrow$ alterações na pressão da caixa em relação a variações na pressão da boca (“alveolar”) ao final da expiração corrente sinalizam $\uparrow$ volume pulmonar (CRF): o VR é dado por CRF – VRE. $\uparrow$ alterações na pressão necessária para gerar fluxo indicam $\uparrow$ resistência das vias aéreas em um determinado volume pulmonar (sR _{aw}).	• $\uparrow$ VR e/ou $\uparrow$ VR/CPT O VR e a VR/CPT se elevam na presença de fechamento prematuro das vias aéreas e aprisionamento aéreo. A VR/CPT pode ser um marcador mais útil de aprisionamento gasoso, pois a CPT pode estar aumentada na doença pulmonar obstrutiva. • $\uparrow$ sR_{aw} ou $\downarrow$ 1/sR_{aw} (sG_{aw}) AsR_{aw} e a sG_{aw} podem estar anormais na presença de SAD generalizada. O VEF₁ é sensível a alterações que ocorrem a montante do ponto de estrangulamento, enquanto a sR_{aw} é sensível a alterações na resistência em qualquer ponto das vias aéreas. A sR_{aw} pode se alterar sem alteração significativa no VEF₁.	O VR não é medido diretamente: erros na CI pré-expiração e/ou na CVL podem levar a um VR falsamente elevado. Relação VR/CPT elevada na presença de CPT preservada pode ser observada em pacientes com fraqueza da musculatura expiratória. A sR _{aw} e a sG _{aw} são muito sensíveis a patologia das vias aéreas centrais, mas menos sensíveis a alterações periféricas (a menos que haja SAD generalizada). Ambas têm amplos limites de normalidade.
Lavagem de N₂ em respiração única Após a inalação de O ₂ a 100%, o N ₂ exalado é medido a partir da CPT até o VR. Na fase I, o N ₂ exalado não é detectado (V _{0 ana}). Posteriormente, o N ₂ exalado sobe rapidamente (fase II), seguido de um “platô” alveolar que se eleva lentamente (fase III). Na fase IV, o N ₂ exalado aumenta quando as unidades mais ventiladas se fecham e as regiões menos ventiladas (menos expostas ao O ₂ ; portanto, mais ricas em N ₂) se esvaziam.	• $\uparrow$ slope da fase III Slope da fase III achatado indica que todas as unidades receberam a mesma quantidade de O₂, esvaziando-se simultaneamente. Slope da fase III íngreme indica o esvaziamento sequencial de unidades com diferentes concentrações de N₂ em virtude de doença esparsa. • $\uparrow$ volume acima do VR no qual se inicia a fase IV (capacidade de fechamento) Quanto maior a capacidade de fechamento como fração da CV, mais precoce será o fechamento das pequenas vias aéreas dependentes da gravidade. Portanto, quanto maior a capacidade de fechamento, maior a tendência de aprisionamento gasoso.	O gradiente de pressão pleural pode contribuir para diferenças regionais na concentração de N ₂ : diferenças regionais na complacência do espaço aéreo podem criar diferenças no tempo necessário para encher e esvaziar diferentes regiões pulmonares. Alterações em qualquer geração das vias aéreas condutoras podem afetar o slope da fase III. A capacidade de fechamento aumenta com o aumento da pressão intra-abdominal, a idade, a diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar e da doença pulmonar parenquimatosa pulmonar associada à baixa complacência.

Continua...▶

Quadro 1. Técnicas selecionadas voltadas ao diagnóstico e quantificação da gravidade da doença das pequenas vias aéreas. (Continuação...)

Fundamentos das técnicas	Base lógica para variáveis-chave	Ressalvas e limitações
Lavagem de N₂ em respirações múltiplas Após a inalação de O₂ a 100%, respirações sequenciais simples são seguidas à medida que o N₂ é progressivamente eliminado. Enquanto os <i>slopes</i> da fase III das respirações iniciais são fortemente influenciados pela S_{acin}, acredita-se que o aumento progressivo dos <i>slopes</i> subsequentes seja influenciado pela S_{cond}.	• ↑ índice de depuração pulmonar - Quanto maiores as trocas pulmonares (equivalentes de CRF) necessárias para remover o gás traçador (N₂) para 1/40 da concentração original, menor a eficiência da mistura gasosa em todo o pulmão, ou seja, baixa homogeneidade da ventilação global. • S_{acin} e S_{cond} • ↑ S_{acin} indica falta de homogeneidade da ventilação distal aos bronquíolos terminais, ou seja, nas pequenas vias aéreas. Como tal, é frequentemente observado em fumantes com VEF₁ preservado. Por outro lado, a S_{cond} está mais intimamente relacionada com a sG_{aw} e os fluxos expiratórios forçados, ou seja, a função das vias aéreas maiores.	Há dados conflitantes sobre se a S_{cond} é de fato uma melhor métrica de SAD em comparação com a S_{acin} em diferentes doenças obstrutivas das vias aéreas, controvérsias técnicas sobre a melhor abordagem para medir o <i>slope</i> da fase III em respirações múltiplas e o efeito variável de diferentes volumes correntes. Existe dependência crítica de uma correspondência temporal precisa entre o sensor de fluxo e o analisador de gases.
Oscilometria de impulso Oscilações do fluxo aéreo são geradas artificialmente por um alto-falante em frequências de 2 Hz a 30 Hz e sobrepostas aos fluxos naturais em volume corrente. A resistência representa a impedância às alterações do fluxo aéreo. Em frequências altas, as oscilações podem ser “bloqueadas” no nível das vias aéreas maiores estreitadas. Em frequências mais baixas, as oscilações podem passar pelas vias aéreas maiores, refletindo a resistência de todo o pulmão. A reatância representa a impedância às alterações de volume.	• ↑ R₅ – R₂₀ - Como a R₅ reflete a resistência de toda a árvore traqueobrônquica, onde a R₂₀ é influenciada principalmente pelo calibre das grandes vias aéreas, a diferença entre elas tem viés para refletir as propriedades funcionais das pequenas vias aéreas. • ↓ X₅ - Como a capacidade dos pulmões de armazenar energia capacitiva é conspícua principalmente nas pequenas vias aéreas, baixa reatância a baixas frequências sinaliza SAD. • ↑ AX - AX é a integração da magnitude da reatância respiratória a baixas frequências entre 5 Hz e a frequência ressonante, ou seja, quando a pressão de insuflação e o recuo elástico se cancelam na transição da distensão passiva para o alongamento ativo. AX está mais relacionada à complacência respiratória e, portanto, à permeabilidade das pequenas vias aéreas. AX está intimamente correlacionada com R₅ – R₂₀.	Os resultados variam de acordo com o fabricante. As medidas de oscilometria de impulso são influenciadas por artefatos extratorácicos das vias aéreas superiores (deglutição, fechamento da glote). Elastância ou capacitância referem-se às propriedades de retorno de energia do pulmão, como circuitos elétricos, e não rigidez durante a insuflação (mais intuitivo para os médicos). Portanto, a reatância em frequências mais baixas se alteraria na mesma direção na fibrose, no enfisema ou na SAD, ou seja, se tornaria ainda mais negativa. Consequentemente, a direção da alteração da reatância não diferencia entre doenças obstrutivas e restritivas.

↓: diminuição do(a); VEF₁: volume expiratório forçado no terceiro segundo; ↑: aumento do(a); VEF₆: volume expiratório forçado no sexto segundo; SAD: *small airway disease* (doença das pequenas vias aéreas); CRF: capacidade residual funcional; VRE: volume de reserva expiratório; sR_{aw}: resistência específica das vias aéreas; sG_{aw}: condutância específica das vias aéreas; CI: capacidade inspiratória; V_{D_{ana}}: espaço morto anatômico; S_{acin}: heterogeneidade da ventilação nas vias aéreas acinares; S_{cond}: heterogeneidade da ventilação nas vias aéreas condutoras; R₅: resistência a 5 Hz; R₂₀: resistência a 20 Hz; X₅: reatância a 5Hz; e AX: área de reatância.

REFERÊNCIAS

1. Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest*. 1969;48(6):1097-1106. <https://doi.org/10.1172/JCI106066>
2. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Obesity: how pulmonary function tests may let us down. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3):e20200116. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200116>
3. Jackson N, Rafique J, Singh D. Identifying small airway dysfunction in asthma in clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200046. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200046>
4. Burgel PR, Bergeron A, de Blic J, Bonniaud P, Bourdin A, Chanez P, et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):131-147. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001313>
5. Busmail A, Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, et al. A Systematic Review on Pulmonary Complications Secondary to Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cureus*. 2022;14(5):e24807. <https://doi.org/10.7759/cureus.24807>



Associação bidirecional entre sibilância e obesidade durante a adolescência e início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil

Nícolas Kickhofel Weissshahn¹, Paula Duarte de Oliveira¹,
Fernando César Wehrmeister¹, Helen Gonçalves¹,
Ana Maria Baptista Menezes¹

1. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS), Brasil.

Recebido: 14 junho 2022

Aprovado: 30 agosto 2022

Estudo realizado no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação bidirecional entre sibilância e obesidade durante a adolescência e início da vida adulta em uma coorte no sul do Brasil. **Métodos:** Este estudo longitudinal prospectivo utilizou dados da coorte de nascimentos de 1993 em Pelotas, Brasil. As seguintes variáveis de desfecho foram medidas aos 22 anos de idade: sibilância autorreferida nos últimos 12 meses e obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²). As seguintes variáveis de exposição foram medidas aos 11, 15 e 18 anos: sibilância autorreferida (sem sibilos ou presença do sintoma em 1, 2 ou 3 acompanhamentos) e obesidade (não obesos ou obesos em 1, 2 ou 3 acompanhamentos). Regressões logísticas simples e ajustada estratificadas por sexo foram utilizadas nas análises. A categoria de referência foi definida como participantes que não apresentavam sibilância ou obesidade. **Resultados:** Um total de 3.461 participantes tinham dados sobre sibilância e 3.383 sobre IMC. Aos 22 anos, a prevalência de sibilância foi de 10,1% (IC95%: 9,1; 11,2) e obesidade, 16,2% (IC95%: 15,0; 17,6). Em mulheres, a presença de sibilância em dois acompanhamentos apresentou 2,22 vezes (IC95%: 1,36; 3,61) maior chance de desenvolver obesidade aos 22 anos. Enquanto isso, a presença de obesidade em dois acompanhamentos resultou em 2,03 vezes (IC95%: 1,05; 3,92) maior chance de sibilância aos 22 anos. Não foram encontradas associações entre sibilância e obesidade em homens. **Conclusões:** Os dados obtidos sugerem uma possível associação bidirecional positiva entre sibilância e obesidade, com maiores razões de chance na direção sibilância para obesidade em mulheres e na categoria de ocorrência da exposição em dois acompanhamentos.

Palavras-chave: Asma, IMC, Ruídos respiratórios, Sibilância, Peso Corporal.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a literatura tem mostrado uma associação positiva entre sibilância e obesidade.⁽¹⁻³⁾ Além disso, a Global Initiative for Asthma (GINA) reitera anualmente a importância de pesquisas nessa área, uma vez que pacientes obesos asmáticos apresentam pior controle da doença e um maior ônus e frequência de sintomas, interferindo na qualidade de vida.⁽⁴⁾

Uma revisão sistemática propôs a possibilidade da obesidade ser um fator de risco ou modificador de efeito para o status de sibilância.⁽⁵⁾ No entanto, a literatura é inconsistente em assumir uma direção para a associação ou a possibilidade de causas comuns entre asma e obesidade.^(6,7) Para esclarecer a relação entre essas doenças e propor estratégias de manejo e prevenção, é necessário compreender a contribuição de cada doença na associação em diferentes populações com distintos aspectos socioeconômicos e ambientais.^(8,4)

A análise bidirecional da associação entre sibilância e obesidade em estudos longitudinais pode ser considerada uma abordagem recente na literatura. Alguns estudos longitudinais bidirecionais⁽⁹⁻¹¹⁾ indicaram que a obesidade

provavelmente precede o início da asma. Granell et al.⁽¹¹⁾ propuseram que para cada incremento de 1 kg/m² no Índice de Massa Corporal (IMC), o risco de desenvolver asma na infância aumenta em 55%. Em contrapartida, Zhang et al.⁽¹²⁾ verificaram que crianças diagnosticadas com asma em um determinado acompanhamento tiveram uma chance aproximadamente 40% maior de se tornarem obesas no acompanhamento subsequente. Portanto, a direcionalidade da associação entre essas doenças permanece incerta.^(6,7)

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi explorar a associação bidirecional entre sibilância e obesidade em uma coorte no sul do Brasil, investigando as associações entre a) a presença de sibilância na adolescência (11, 15 e 18 anos) e a presença de obesidade aos 22 anos e b) a presença de obesidade na adolescência (11, 15 e 18 anos) e a presença de sibilância aos 22 anos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo e de base populacional da coorte de nascimentos de 1993 em Pelotas, Brasil. Em 1993, todos os nascidos vivos

Correspondência para:

Nícolas Kickhofel Weissshahn. Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, Pelotas (RS) – Brazil; CEP: 96020-220; Telefone/Fax: +55 (53) 3284 – 1300; Celular: +55 (53) 98103 – 6733; E-mail: weissshahn.n@gmail.com.

cujas famílias residiam na zona urbana de Pelotas foram elegíveis para o estudo e, posteriormente, acompanhados em diferentes idades por 22 anos. As análises incluíram: a) participantes que responderam perguntas sobre sibilância nos acompanhamentos realizados aos 11, 15 e 18 anos de idade e com medidas antropométricas aos 22 anos, e b) participantes com medidas antropométricas aos 11, 15 e 18 anos de idade e com informações sobre sibilância coletadas no acompanhamento aos 22 anos. Maiores detalhes sobre a metodologia da coorte podem ser encontrados em publicações anteriores.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Para investigar a associação bidirecional, as variáveis de interesse neste estudo foram sibilância (chiado no peito) e IMC. A variável sibilância foi definida de acordo com o "International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee"⁽¹⁶⁾ e mensurada por meio de um questionário validado para a população brasileira.⁽¹⁷⁾ Tratada como variável binária, os participantes foram considerados com presença de sibilância após resposta afirmativa à pergunta referente aos 12 meses que antecederam a consulta de acompanhamento: "*Desde <MÊS> do ano passado, tu tiveste chiado no peito?*". A variável IMC (peso/altura²) foi dicotomizada utilizando os pontos de corte que caracterizam a presença de obesidade. Os participantes que apresentaram IMC $\geq + 2$ escores z aos 11 e 15 anos e IMC ≥ 30.0 kg/m² aos 18 e 22 anos foram considerados obesos.⁽¹⁸⁾ Nos acompanhamentos aos 11 e 15 anos de idade, o peso dos participantes foi medido duas vezes usando uma balança digital (Tanita, precisão de 100 gramas), enquanto aos 18 e 22 anos, o peso foi obtido usando o sistema de rastreamento de composição corporal BOD POD® (BOD POD® Composition System; COSMED, Albano Laziale, Itália). A altura dos participantes foi medida com um estadiômetro.

Para a análise bidirecional, foram utilizadas as seguintes combinações: a) presença de síbilo aos 11, 15 e 18 anos como exposição e "obesidade aos 22 anos" como desfecho, e b) obesidade aos 11, 15 e 18 anos como exposição e "síbilos no acompanhamento aos 22 anos" como desfecho. As variáveis de exposição foram geradas para a presença de sibilância e obesidade e foram categorizadas da seguinte forma: ausência de exposição nos três acompanhamentos, um acompanhamento (presença de exposição em um dos três acompanhamentos); dois acompanhamentos (presença de exposição em dois dos três acompanhamentos); sempre apresentando a exposição (presença de exposição nas três visitas de acompanhamento).

As covariáveis coletadas no acompanhamento perinatal foram: sexo (masculino/feminino), cor da pele (branca/preta/outra), peso ao nascer (gramas), idade gestacional ao nascer (semanas), escolaridade materna durante a gestação (anos), tabagismo materno durante a gestação (sim/não), história familiar (pai e/ou mãe) de asma (sim/não) e renda familiar (salários mínimos). No acompanhamento aos 11 anos, as covariáveis de interesse foram: renda

familiar (em Reais) e tabagismo parental (nunca/ex-fumante/fumante). Para caracterizar a amostra no acompanhamento aos 22 anos, foram avaliadas as seguintes covariáveis: escolaridade (anos), índice de bens (quintis), tabagismo (nunca fumou/ex-fumante/fumante), atividade física total (lazer e deslocamento) ≥ 150 min/semana (sim/não) e uso de corticoides nos últimos três meses (sim/não).

As variáveis categóricas foram descritas como frequências relativas e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). De acordo com as variáveis do acompanhamento perinatal, o teste do qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar a amostra da coorte original e as amostras incluídas nas análises. As prevalências de obesidade e sibilância aos 22 anos foram descritas de acordo com as variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde, e foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste do qui-quadrado para tendências lineares de acordo com as variáveis independentes.

Para testar a associação simples e ajustada entre os desfechos sibilância e obesidade aos 22 anos de idade de acordo com a exposição (obesidade e sibilância dos 11 aos 18 anos, respectivamente), foram utilizadas regressões logísticas estratificadas por sexo, independentemente da significância do teste de interação. As variáveis de confusão foram determinadas *a priori* e incluídas simultaneamente nos modelos analíticos. Elas foram definidas como: cor da pele, peso ao nascer, idade gestacional, escolaridade materna durante a gestação, tabagismo materno durante a gestação, história familiar de asma, renda familiar e tabagismo parental no acompanhamento aos 11 anos. O valor-p das análises de associação foi dado pelo Teste de Wald. Adotou-se um nível de significância de 5% e as análises foram realizadas no software Stata 16.0 (Stata Corp. LP, College Station, TX, EUA).

Os acompanhamentos da coorte de 1993 foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pelotas, sendo o protocolo mais recente o de nº 1.250.366, aos 22 anos. Todos os participantes ou responsáveis foram informados sobre os objetivos do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes do início da coleta de dados, de acordo com a Declaração de Helsinque.

RESULTADOS

A coorte de 1993 é composta por 5.249 nascidos vivos, com taxas de acompanhamento de 87,5%, 85,7%, 81,4% e 76,3% aos 11, 15, 18 e 22 anos, respectivamente. Foram incluídos neste estudo 3.461 participantes com informações completas sobre sibilância dos 11 a 18 anos de idade e 3.383 participantes com dados sobre IMC dos 11 a 18 anos. Não foram observadas diferenças na distribuição das características perinatais entre a amostra da coorte original e as amostras incluídas nas análises (Tabela 1).

As prevalências de obesidade e sibilância nos últimos 12 meses no acompanhamento aos 22 anos

segundo variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde estão apresentadas na Tabela 2. A prevalência de obesidade foi de 16,2% (IC95%: 15,0; 17,6). As maiores prevalências de obesidade, com significância estatística, foram observadas em participantes do sexo feminino em oposição aos do sexo masculino (18,5% versus 13,7%), cor da pele preta (19,1% versus 15,1% com cor da pele branca), história familiar de asma (18,6% versus 15,1% sem história familiar) e participantes cujos pais eram ex-fumantes no acompanhamento aos 11 anos de idade (17,9% versus 13,5% naqueles cujos pais eram não fumantes). A prevalência de obesidade foi de 17,9% no quintil mais pobre do índice de bens aos 22 anos, enquanto no quintil mais rico foi de 10,8%. Além disso, os participantes com 12 ou mais anos de estudo apresentaram menor prevalência de obesidade (12,1%) quando comparados às demais categorias.

A prevalência de sibilância nos últimos 12 meses foi de 10,1% (IC95%: 9,1; 11,2). As maiores prevalências

de sibilância, com significância estatística, foram observadas em participantes cujas mães tinham menor escolaridade (11,9% versus 8,9% das mães com mais anos de estudo), fumaram durante a gravidez (12,1% versus 9,2% nas não fumantes), e em participantes com história parental de asma (14,7% versus 7,8% sem história parental de asma). Em relação às variáveis referentes aos próprios participantes, foi encontrada uma maior prevalência de sibilância aos 22 anos naqueles participantes com menos anos de estudo (18,3% versus 8% com mais anos de estudo), no quintil mais pobre em relação ao dos mais ricos (12,9% versus 7,7%), entre os fumantes (20,1% versus 7,7% nos não fumantes), entre os obesos (14% versus 9,5% nos não obesos) e entre os que relataram o uso de corticoides nos últimos três meses em relação aos que não faziam uso desses medicamentos (19,3% versus 8,5%) (Tabela 2).

Durante o período dos 11 aos 18 anos, foram realizados três acompanhamentos na coorte de nascimentos de

Tabela 1. Distribuição das características de linha de base da coorte original e das amostras incluídas nas análises. Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

	Coorte Original (n = 5.249) % (IC 95%)	Sibilância dos 11 aos 18 anos (n = 3.461) % (IC 95%)	Incluídas nas análises ^a		
			Valor-p*	Obesidade dos 11 aos 18 anos (n = 3.383) % (IC 95%)	Valor-p*
Sexo			0,098		0,249
Masculino	49,6 (48,2;51,0)	47,8 (46,1;49,5)		48,3 (46,6;50,0)	
Feminino	50,4 (49,0;51,7)	52,2 (50,5;53,9)		51,7 (50,0;53,3)	
Peso ao nascer (gramas)			0,521		0,277
< 2.500	10,3 (9,5;11,1)	9,5 (8,5;10,5)		9,5 (8,6;10,6)	
2.500 - 2.999	26,4 (25,2;27,6)	26,0 (24,6;27,5)		25,6 (24,1;27,1)	
3.000 - 3.499	38,8 (37,5;40,1)	39,0 (37,4;40,6)		38,8 (37,1;40,4)	
≥ 3.500	24,5 (23,4;25,7)	25,5 (24,0;26,9)		26,1 (24,7;27,7)	
Idade gestacional (semanas)			0,222		0,178
≤ 36	11,5 (10,6;12,4)	10,2 (9,2;11,3)		10,1 (9,1;11,3)	
37 - 38	20,0 (18,9;21,2)	20,1 (18,7;21,5)		20,1 (18,6;21,5)	
≥ 39	68,5 (67,1;69,8)	69,7 (68,0;71,3)		69,8 (68,1;71,4)	
Escolaridade materna durante a gestação (anos)			0,262		0,121
0 - 4	28,0 (26,8;29,2)	26,6 (25,2;28,1)		26,1 (24,6;27,6)	
5 - 8	46,2 (44,9;47,6)	47,9 (46,2;49,6)		48,0 (46,3;49,7)	
≥ 9	25,8 (24,6;26,9)	25,4 (24,0;26,9)		25,9 (24,4;27,4)	
Tabagismo materno durante a gestação			0,590		0,406
Não	66,6 (65,3;67,9)	67,2 (65,6;68,7)		67,5 (65,9;69,0)	
Sim	33,4 (32,1;34,7)	32,8 (31,3;34,4)		32,5 (31,0;34,1)	
Renda familiar (salários mínimos)			0,407		0,064
≤ 1	18,8 (17,8;19,9)	18,1 (16,8;19,4)		16,9 (15,7;18,2)	
1,1 - 3	41,8 (40,5;43,2)	41,5 (39,8;43,1)		42,1 (40,4;43,8)	
3,1 - 6	23,5 (22,3;24,6)	25,2 (23,8;26,7)		25,7 (24,2;27,2)	
6,1 - 10	8,4 (7,7;9,2)	8,0 (7,2;9,0)		8,3 (7,4;9,4)	
≥ 10	7,5 (6,8;8,2)	7,2 (6,4;8,1)		7,0 (6,2;7,9)	

^aAmostra de sibilância dos 11 aos 18 anos: participantes com informações sobre sibilância nos últimos 12 meses nos acompanhamentos aos 11, 15 e 18 anos e informações sobre obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) aos 22 anos de idade; Amostra de obesidade dos 11 aos 18 anos: participantes com informações sobre obesidade (IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ +2 escores z) aos 11, 15 e 18 anos e informações sobre sibilância nos últimos 12 meses no acompanhamento aos 22 anos de idade.*Teste do qui-quadrado de Pearson; nível de significância de 5% - comparação entre a coorte original e as amostras incluídas nas análises.

Tabela 2. Prevalência de obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e sibilância nos últimos 12 meses no acompanhamento aos 22 anos de idade de acordo com as variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde na Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

	Obesidade aos 22 anos ^a (n = 3.461)		Sibilância aos 22 anos ^b (n = 3.383)	
	% (IC 95%)	Valor-p*	% (IC 95%)	Valor-p*
Sexo		<0,001		0,154
Masculino	13,7 (12,1;15,5)		10,9 (9,5;12,6)	
Feminino	18,5 (16,8;20,5)		9,4 (8,1;10,9)	
Cor da pele		0,029		0,111
Branca	15,0 (13,5;16,6)		9,5 (8,3;10,9)	
Preta	19,1 (15,9;22,8)		12,7 (10,0;15,9)	
Outra	18,2 (15,5;21,2)		10,1 (8,1;12,5)	
Escolaridade materna durante a gestação (anos)		0,007		0,035
0 - 4	17,4 (15,1;20,2)		11,9 (10,0;14,3)	
5 - 8	17,5 (15,7;19,5)		9,8 (8,4;11,4)	
≥ 9	12,6 (10,5;15,0)		8,9 (7,1;11,1)	
Tabagismo materno durante a gestação		0,100		0,011
Não	15,5 (14,1;17,1)		9,2 (8,1;10,5)	
Sim	17,8 (15,6;20,2)		12,1 (10,2;14,2)	
História familiar de asma		0,011		<0,001
Não	15,1 (13,6;16,7)		7,8 (6,8;9,1)	
Sim	18,6 (16,4;21,0)		14,7 (12,8;17,0)	
Tabagismo parental no acompanhamento aos 11 anos		0,024		0,126
Nunca	13,5 (11,4;15,9)		9,1 (7,4;11,2)	
Ex-fumante	17,9 (15,5;20,6)		9,2 (7,5;11,4)	
Fumante	17,1 (15,3;19,2)		11,3 (9,8;13,1)	
Escolaridade aos 22 anos		0,001		<0,001
0 - 4	15,2 (8,8;24,9)		18,3 (11,3;28,1)	
5 - 8	18,5 (16,0;21,2)		14,4 (12,2;17,0)	
9 - 11	17,8 (15,8;19,9)		8,4 (7,1;10,0)	
≥ 12 anos	12,1 (10,1;14,3)		8,0 (6,5;9,9)	
Índice de bens aos 22 anos (quintis)		<0,001		0,020
1º (mais pobre)	17,9 (15,1;21,1)		12,9 (10,6;15,8)	
2º	18,7 (15,8;21,9)		9,6 (7,6;12,2)	
3º	17,8 (15,1;20,1)		9,2 (7,2;11,6)	
4º	15,9 (13,3;18,9)		11,3 (9,1;14,0)	
5º (mais rico)	10,8 (8,6;13,5)		7,7 (5,9;10,0)	
Tabagismo aos 22 anos		0,080		<0,001
Nunca	15,4 (14,0;16,9)		7,7 (6,7;8,9)	
Ex-fumante	19,6 (15,7;24,3)		11,7 (8,7;15,5)	
Fumante	17,9 (14,9;21,3)		20,1 (16,9;23,7)	
Atividade física total ≥ 150 min/semana (lazer e deslocamento) aos 22 anos		0,089		0,120
Não	17,7 (15,6;19,9)		9,1 (7,6;10,8)	
Sim	15,4 (13,9;17,0)		10,8 (9,5;12,2)	
Obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) aos 22 anos		-		0,002
Não	-		9,5 (8,4;10,7)	
Sim	-		14,0 (11,3;17,2)	
Sibilância nos últimos 12 meses aos 22 anos		0,011		-
Não	15,6 (14,3;17,0)		-	
Sim	20,9 (17,0;25,5)		-	
Uso de corticoides nos últimos 3 meses no acompanhamento aos 22 anos		0,783		<0,001
Não	16,1 (14,7;17,5)		8,4 (7,4;9,5)	
Sim	16,7 (13,2;20,8)		19,3 (15,6;23,7)	
Total	16,2 (15,0;17,6)		10,1 (9,1;11,2)	

*Teste do qui-quadrado de Pearson ou teste do qui-quadrado para tendências lineares. Nível de significância de 5%.

^aAmostra de sibilância dos 11 aos 18 anos: participantes com informações sobre sibilância nos últimos 12 meses nos acompanhamentos aos 11, 15 e 18 anos e informações sobre obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) aos 22 anos de idade. ^bAmostra de obesidade dos 11 aos 18 anos: participantes com informações sobre obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq +2$ escores z) aos 11, 15 e 18 anos e informações sobre sibilância nos últimos 12 meses no acompanhamento aos 22 anos de idade.

1993. Enquanto a prevalência geral de sibilância em pelo menos uma das consultas de acompanhamento foi de 23,2% (IC95%: 21,8; 24,6), 2,4% (IC95%: 1,9; 2,9) sempre relataram a presença do sintoma. Quanto à obesidade, a prevalência geral em pelo menos um acompanhamento foi de 11,4% (IC95%: 10,3; 12,5) e 3,7% (IC95%: 3,2; 4,4) eram obesos em todos os acompanhamentos. Na estratificação por sexo, a prevalência de obesidade nas duas categorias supracitadas foi maior em homens (13,8% e 4,7%, respectivamente). O mesmo não foi observado entre as mulheres (Figura 1).

A associação entre a presença de sibilância dos 11 aos 18 anos de idade e obesidade aos 22 anos de acordo com o sexo pode ser observada na Tabela 3. Não houve associação entre sibilância e obesidade em homens. Por outro lado, nas mulheres, a presença de sibilância dos 11 aos 18 anos foi positivamente associada a obesidade aos 22 anos na análise simples. Posteriormente, nas análises ajustadas, a categoria sibilância em dois acompanhamentos manteve essa associação com um IC95% que não incluiu a referência. As mulheres que apresentaram sibilância em dois acompanhamentos tiveram 2,22 vezes (IC95%: 1,36; 3,61) mais chances de desenvolver obesidade aos 22 anos quando comparadas às participantes que não apresentaram sibilância ($p = 0,002$).

Na Tabela 4, observamos uma associação entre obesidade dos 11 aos 18 anos e a presença de sibilância aos 22 anos de acordo com o sexo. Não foram observadas associações para o sexo masculino. Em mulheres, a presença de obesidade em dois acompanhamentos foi positivamente associada a presença de sibilância autorrelatada aos 22 anos, embora sem significância estatística. As participantes do sexo feminino também tiveram 2,03 vezes (IC95%: 1,05;

3,92) maiores chances de desenvolver sibilância aos 22 anos do que aquelas que não apresentaram obesidade nos acompanhamentos de interesse ($p = 0,101$).

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar a associação bidirecional entre sibilância e obesidade na adolescência e no início da idade adulta. De acordo com nossas análises, aproximadamente um terço dos participantes apresentou sibilância em pelo menos um dos acompanhamentos na adolescência e cerca de 10% apresentou sibilância no início da idade adulta. Por outro lado, cerca de um quinto dos participantes foram classificados como obesos em pelo menos um acompanhamento entre 11 e 18 anos e cerca de 16% eram obesos aos 22 anos. Além disso, uma associação bidirecional positiva entre sibilância e obesidade foi observada mesmo após ajuste para variáveis de confusão. Nas participantes do sexo feminino, a presença de sibilância autorreferida em dois acompanhamentos entre 11 e 18 anos aumentou a chance de ser obesa aos 22 anos. Por sua vez, a presença de obesidade em dois acompanhamentos aumentou as chances de participantes do sexo feminino de apresentarem sibilância aos 22 anos de idade.

Ao analisar a distribuição das variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e de saúde em participantes que apresentavam sibilância ou obesidade aos 22 anos, observaram-se desigualdades demográficas e sociais. Houve uma maior prevalência dos desfechos entre os participantes com menor escolaridade, que pertenciam aos quintis mais pobres do índice de bens e que eram de cor de pele preta. Malta et al.⁽¹⁹⁾ relataram resultados semelhantes ao analisar as desigualdades socioeconômicas na prevalência de doenças crônicas

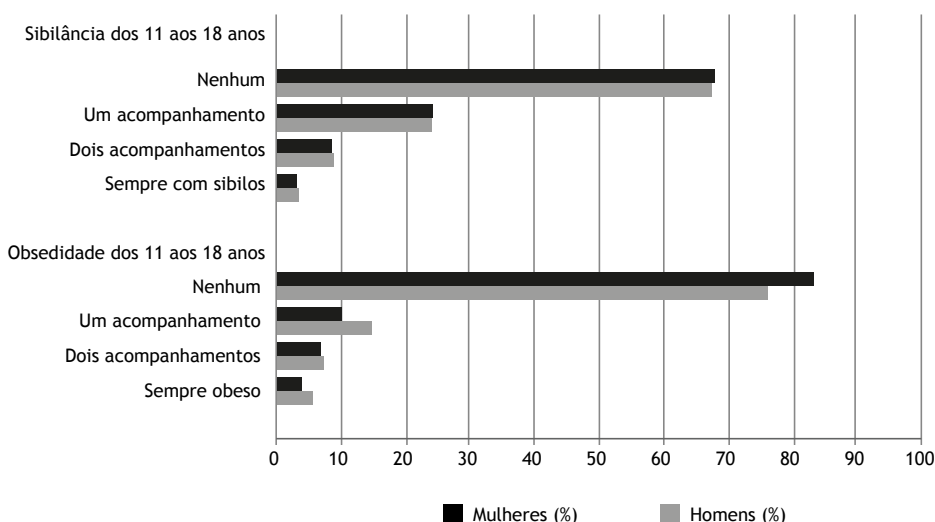


Figura 1. Prevalência de obesidade e sibilância nos últimos 12 meses durante a adolescência na Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. Amostra de sibilância dos 11 aos 18 anos: participantes com informações sobre sibilância nos 12 meses anteriores aos acompanhamentos aos 11, 15 e 18 anos e informações sobre obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) no acompanhamento aos 22 anos de idade. Amostra de obesidade dos 11 aos 18 anos: participantes com informações sobre obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq +2$ escores z) aos 11, 15 e 18 anos e informações sobre sibilância nos 12 meses anteriores ao acompanhamento aos 22 anos de idade.

Tabela 3. Associação entre sibilância dos 11 aos 18 anos de idade e obesidade aos 22 anos. Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

	Obesidade aos 22 anos ^b			
	Simple		Ajustada	
	RC (IC 95%)	Valor-p*	RC (IC 95%)	Valor-p*
Sibilância dos 11 aos 18 anos ^a				
Homens (n = 1.533)		0,807		0,357
Sem sibilos	1,00		1,00	
Um acompanhamento	0,87 (0,59;1,28)		0,80 (0,52;1,23)	
Dois acompanhamentos	0,98 (0,54;1,76)		0,80 (0,42;1,53)	
Sempre com sibilos	1,10 (0,42;2,88)		0,89 (0,30;2,63)	
Mulheres (n = 1.709)		0,001		0,002
Sem sibilos	1,00		1,00	
Um acompanhamento	1,34 (1,00;1,80)		1,28 (0,91;1,79)	
Dois acompanhamentos	1,89 (1,21;2,96)		2,22 (1,36;3,61)	
Sempre com sibilos	2,04 (0,93;4,50)		1,64 (0,68;3,99)	

RC: Razão de Chances; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância 5%.* Valor-p pelo teste de Wald. ^aSibilância nos 12 meses anteriores aos acompanhamentos aos 11, 15 e 18 anos de idade; ^b Obesidade: IMC ≥ 30 kg/m². Ajustada para cor da pele, peso ao nascer, idade gestacional, escolaridade materna durante a gestação, tabagismo materno durante a gestação, história familiar de asma, renda familiar aos 11 anos de idade, tabagismo parental no acompanhamento aos 11 anos de idade.

Tabela 4. Associação entre obesidade dos 11 aos 18 anos de idade e sibilância aos 22 anos. Coorte de Nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil.

	Sibilância aos 22 anos ^b			
	Simple		Ajustada	
	RC (IC 95%)	Valor-p*	RC (IC 95%)	Valor-p*
Obesidade dos 11 aos 18 anos ^a				
Homens (n = 1.545)		0,553		0,308
Não obeso	1,00		1,00	
Um acompanhamento	0,87 (0,51;1,47)		0,88 (0,49;1,56)	
Dois acompanhamentos	1,03 (0,50;2,12)		1,33 (0,61;2,90)	
Sempre obeso	1,44 (0,69;2,99)		1,55 (0,70;3,40)	
Mulheres (n = 1.708)		0,054		0,101
Não obesa	1,00		1,00	
Um acompanhamento	1,56 (0,92;2,64)		1,41 (0,77;2,58)	
Dois acompanhamentos	1,88 (1,03;3,42)		2,03 (1,05;3,92)	
Sempre obesa	1,10 (0,39;3,14)		0,98 (0,29;3,31)	

RC: Razão de Chances; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Nível de significância de 5%.*Valor-p pelo teste de Wald. ^aObesidade (IMC ≥ 30 kg/m² ou $\geq +2$ escores z) avaliada nos acompanhamentos aos 11, 15 e 18 anos de idade; ^bSibilância nos 12 meses anteriores ao acompanhamento aos 22 anos de idade. Ajustada para cor da pele, peso ao nascer, idade gestacional, escolaridade materna durante a gestação, tabagismo materno durante a gestação, história familiar de asma, renda familiar aos 11 anos de idade, tabagismo parental no acompanhamento aos 11 anos de idade.

não transmissíveis em adultos brasileiros usando dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, reforçando a importância de monitorar indicadores de desigualdade em saúde e implementar políticas públicas que abordem essa questão.

Em relação às variáveis comportamentais, as maiores prevalências de sibilância ou obesidade aos 22 anos estiveram atreladas às categorias de exposição ao tabagismo. Vários estudos demonstraram associações positivas entre a exposição ao tabagismo e obesidade ou sibilância.^(20,21) Uma meta-análise envolvendo 79 estudos mostrou que a exposição ao tabagismo durante a gravidez ou no período pós-natal (pai, mãe ou familiar) aumentou o risco de sibilância na infância e adolescência.⁽²¹⁾

Um documento contendo estratégias globais para o manejo e prevenção da asma (GINA) sugere a possibilidade de um fenótipo para asma, conhecido

como “asma com obesidade”, uma vez que indivíduos obesos asmáticos apresentam sintomas respiratórios mais graves e maior dificuldade no controle da doença.⁽⁴⁾ Nossos resultados mostraram que a maior prevalência de obesidade foi entre os participantes que relataram sibilância nos últimos 12 meses e que tinham história familiar de asma. Além disso, houve maior prevalência de sibilância nos participantes obesos quando comparados aos não obesos.

A literatura mostra uma possível associação positiva entre asma e obesidade, embora principalmente em estudos transversais,^(1,22,23) que são sujeitos a viés de causalidade reversa. Estudos longitudinais são necessários para verificar a direção da associação;^(3,10,24) no entanto, poucos estudos documentam a associação bidirecional, indicando que essa abordagem precisa ser mais explorada.^(9-12,25)

No presente estudo, verificamos que a presença de sibilância em dois acompanhamentos aumentou a chance de ser obeso aos 22 anos de idade em aproximadamente 120% quando comparado aos participantes sem sibilância (Tabela 3, mulheres). Zhang et al.⁽¹²⁾ também observaram que crianças diagnosticadas com asma em um determinado acompanhamento tiveram 1,38 vezes (IC95%: 1,12; 1,71) mais chances de se tornarem obesas no acompanhamento subsequente de seu estudo quando comparadas a crianças sem asma. A literatura é incerta quanto aos possíveis mecanismos causais associados a exposição à asma e a incidência de obesidade. Em geral, as hipóteses apontam para atividade física reduzida,⁽²⁶⁾ o uso contínuo de medicação para controle da asma,⁽²⁷⁾ um potencial distúrbio metabólico relacionado a resistência à insulina e leptina⁽²⁸⁾ e exposição ao tabagismo.⁽²⁹⁾ Ressalta-se que existem possíveis fatores genéticos comuns a ambas as doenças associados a genes com efeitos pleiotrópicos, como receptores β 2-adrenérgicos (ADRB2), vitamina D (VDR), leptina (LEP), proteína quinase C alfa (PRKCA) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α).⁽³⁰⁾

Nossos resultados também mostraram que a obesidade aumenta a chance de ocorrência de sibilância e são corroborados pelos estudos longitudinais bidirecionais com randomização mendeliana de Granell et al.⁽¹¹⁾ e Xu et al.,⁽⁹⁾ que verificaram que para cada aumento de 1 a 4,8 kg/m² no IMC, os indivíduos apresentaram de 1,18 (IC95%: 1,11; 1,25) a 1,55 (IC95%: 1,16; 2,07) vezes maior risco de desenvolver asma. Em geral, a direção da associação da obesidade para asma é mais estudada e descrita na literatura. Contudo, os mecanismos relacionados à plausibilidade da associação não estão bem definidos, mas a literatura aponta a inflamação sistêmica da obesidade como um fator causal para a inflamação das vias respiratórias e, consequentemente, sibilância. Em outras palavras, os adipócitos seriam uma possível fonte de citocinas pró-inflamatórias.⁽³¹⁾

Na mesma população incluída neste estudo, aos 11 e 15 anos, Noal et al.⁽²⁾ verificaram que o risco de sibilância persistente foi 80% maior em adolescentes obesos quando comparados aos eutróficos aos 11 anos, assim como entre aqueles que estavam no tercil superior da soma das dobras cutâneas. Na faixa de 18 a 22 anos, Menezes et al.⁽³⁾ relataram que indivíduos obesos tinham 2 vezes (IC95%: 1,32; 3,03) mais chances de desenvolver sibilância aos 22 anos. As idades avaliadas anteriormente nesta mesma coorte referiam-se apenas a dois acompanhamentos (11 e 15 anos no estudo de Noal e 18 e 22 anos no de Menezes); é possível que a bidirecionalidade observada no presente estudo se deva ao maior período de análise (11, 15, 18 e 22 anos).

Em um estudo prospectivo de base populacional realizado com adolescentes e jovens adultos na Noruega, Egan et al.⁽²⁵⁾ também encontraram uma possível associação bidirecional positiva entre asma e obesidade. No entanto, foi significativa apenas para o sexo masculino, em que os adolescentes que apresentaram obesidade tiveram 1,80 vezes

(IC95%: 1,02; 3,18) mais chances de diagnóstico ou sintomas de asma autorreferidos em 11 anos de acompanhamento, e os adolescentes que relataram sintomas ou diagnóstico de asma tiveram 1,90 vezes (IC95%: 1,12; 3,24) mais chances de desenvolver obesidade. Em nosso estudo, apesar de observarmos uma associação estatisticamente significativa entre sibilância e obesidade apenas nos participantes do sexo feminino, não é possível inferir que o sexo seja um modificador de efeito da associação devido a falta de significância, o que pode estar relacionado ao tamanho amostral das categorias de exposição e o poder da análise para o sexo masculino; outro ponto é que os homens têm uma porcentagem de tecido adiposo menor do que as mulheres, fato que pode distorcer a medida do efeito para um efeito nulo. Corroborando nossos achados, uma meta-análise de estudos longitudinais prospectivos realizada por Beuther et al.⁽³²⁾ sobre sobrepeso, obesidade e incidência de asma mostrou que a associação não foi modificada pelo sexo.

Ao analisar as medidas de efeito entre as categorias de exposição para sibilância e obesidade dos 11 aos 18 anos, em alguns casos houve aumento nos valores de medida de efeito à medida que a exposição aumentava. No entanto, não é possível afirmar que houve efeitos dose-resposta em todas as associações testadas. Entretanto, uma meta-análise de estudos longitudinais mostrou que a incidência de asma aumentou em torno de 50% quando os indivíduos apresentavam sobrepeso/obesidade com efeitos dose-resposta.⁽³²⁾

Algumas limitações podem ser apontadas neste estudo, como a utilização do sintoma sibilância como "proxy" para o diagnóstico de asma; entretanto, em estudos epidemiológicos com amostras grandes, essa medida é comumente utilizada.⁽¹⁶⁾ É possível que a sibilância nos últimos 12 meses esteja sujeita a viés de informação; no entanto, a subestimação consequente não teria um efeito substancial.⁽¹⁷⁾ De acordo com o estudo SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), os sintomas respiratórios são preditores confiáveis de asma; a sibilância como único sintoma apresentou a melhor sensibilidade (74,7%), valor preditivo negativo (99,3%) e índice de Youden (0,62). Quanto às combinações de sintomas, a associação da sibilância com dois dos três sintomas (dispneia noturna, aperto no peito e tosse) foi a melhor ferramenta para o diagnóstico de asma.⁽³³⁾ Além disso, os períodos entre os acompanhamentos (aproximadamente 3 anos) e o tempo de avaliação das variáveis (sibilos nos últimos 12 meses e IMC no momento da coleta de dados) estão sujeitos a flutuações nos desfechos, podendo haver perda de algumas informações; portanto, não é possível afirmar que as medidas de ocorrência e efeito não foram subestimadas.

Por outro lado, pontos fortes deste estudo incluem o desenho prospectivo de 22 anos de acompanhamento em uma amostra de base populacional. O período de acompanhamento prolongado permite observar o efeito cumulativo das exposições sobre os desfechos estudados. As altas taxas de acompanhamento, sendo a

menor aos 22 anos (aproximadamente 75%), reduzem a possibilidade de vies de seleção, confirmado pelos resultados da Tabela 1.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou uma possível associação bidirecional positiva entre sibilância e obesidade, com maiores valores de medida de efeito na direção sibilância para obesidade, mesmo após ajustes

para fatores de confusão. Tal associação parece ser mais evidente no sexo feminino e para a categoria presença de sibilância/obesidade em dois acompanhamentos na adolescência. Estudos futuros devem avaliar se existem pontos críticos para idades específicas que levam aos desfechos, para esclarecer os aspectos ainda obscuros da associação sibilância/obesidade.

REFERÊNCIAS

- Lu KD, Billimek J, Bar-Yoseph R, Radom-Aizik S, Cooper DM, Anton-Culver H. Sex differences in the relationship between fitness and obesity on risk for asthma in adolescents. *J Pediatr*. 2016;176:36-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.050>. PMID: PMC5003726.
- Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC, Perez-Padilla R, Araújo CL, et al. Is obesity a risk factor for wheezing among adolescents? A prospective study in southern Brazil. *J Adolesc Health*. 2012;51(6):S38-S45. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.08.016>. PMID: PMC3500686.
- Menezes AMB, de Oliveira PD, Blumenberg C, Sanchez-Angarita E, Niño-Cruz GI, Zabert I, et al. Longitudinal association of adiposity with wheezing and atopy at 22 years: the 1993 Birth Cohort, Pelotas, Brazil. *J Asthma Allergy*. 2018;11:283-291. <https://doi.org/10.2147/JAA.S183699>. PMID: 30555245.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022: 1-225. Available from: www.ginasthma.org. Accessed on: 05/18/2022.
- Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes*. 2019;14(9):e12532. <https://doi.org/10.1111/jipo.12532>. PMID: 31033249.
- Miethe S, Karsonova A, Karalov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):685-693. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.011>. PMID: 33032723.
- Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):34-43. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000537>. PMID: 33032723.
- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6). Epub 2017 Sep 11. PMID: 28911920.
- Xu S, Gilliland FD, Conti DV. Elucidation of causal direction between asthma and obesity: a bi-directional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(3):899-907. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz070>. PMID: 31005996.
- Chen YC, Fan HY, Huang YT, Huang SY, Liou TH, Lee YL. Causal relationships between adiposity and childhood asthma: bi-directional Mendelian Randomization analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(1):73-81. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0160-8>. PMID: 30026589.
- Granel R, Henderson AJ, Evans DM, Smith GD, Ness AR, Lewis S, et al. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001669. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001669>. PMID: 24983943.
- Zhang Y, Chen Z, Berhane K, Urman R, Chatzi VL, Breton C, et al. The dynamic relationship between asthma and obesity in schoolchildren. *Am J Epidemiol*. 2020;189(6):583-591. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz257>. PMID: 31712801.
- Victora CG, Barros FC, Halpern R, Menezes AMB, Horta BL, Tomasi E, et al. Longitudinal study of the mother and child population in an urban region of southern Brazil, 1993: methodological aspects and preliminary results. *Rev Saude Publica*. 1996;30(1):34-45. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101996000100005>.
- Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1082-8. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu077>. PMID: 24729426.
- Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1389-1390e. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx249>. PMID: 29240909.
- Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):52-66. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0285052.x>. PMID: 9988448.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspiatz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-382. PMID: 10028486.
- Ayvas G, Çimen AR. Methods for body composition analysis in adults. *The Open Obesity Journal*. 2011; 3:62-9. <https://doi.org/10.2174/1876823701103010062>.
- Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Silva AGD, Szwarcwald CL, Barros MBA. Socioeconomic inequalities related to noncommunicable diseases and their limitations: National Health Survey, 2019. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24(2):e210011. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210011.supl.2>. PMID: 34910065.
- Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L. Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(2):109-118. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.03.002>. PMID: 32199860.
- Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2196>. PMID: 22430451.
- Forno E, Han YY, Libman IM, Muzumdar RH, Celedón JC. Adiposity and asthma in a nationwide study of children and adults in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):322-330. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201709-723OC>. PMID: 29144884.
- Myung J, Lee H, Kim TH, Han E. Relationships between self-reported asthma and pulmonary function and various measures of obesity. *J Asthma*. 2018;55(7):741-749. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1362701>. PMID: 28800274.
- Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, Wysocki T, Lima JJ, Finkel TH, et al. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182119. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2119>. PMID: 30478238.
- Egan KB, Ettinger AS, DeWan AT, Holford TR, Holmen TL, Bracken MB. Longitudinal associations between asthma and general and abdominal weight status among Norwegian adolescents and young adults: the HUNT Study. *Pediatr Obes*. 2015;10(5):345-52. <https://doi.org/10.1111/jipo.271>. PMID: 25405952.
- Ritz T, Rosenfield D, Steptoe A. Physical activity, lung function, and shortness of breath in the daily life of individuals with asthma. *Chest*. 2010;138(4):913-8. <https://doi.org/10.1378/chest.08-3073>. PMID: 20472861.
- Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(1):CD001384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001384.pub2>. PMID: 14973969.
- Arshi M, Cardinal J, Hill RJ, Davies PS, Wainwright C. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology*. 2010;15(5):779-84. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01767.x>. PMID: 20456670.
- Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen YC, Gopinath B, et al. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking—a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1593-606. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu150>. PMID: 25080528.
- Danielewicz H. What the genetic background of individuals with asthma and obesity can reveal: is β 2-adrenergic receptor gene polymorphism important? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(3):104-10. <https://doi.org/10.1089/ped.2014.0360>. PMID: 25276484.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023>. PMID: 15867843.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1717OC>. PMID: 17234901.
- Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Lieblich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J*. 2001;17(2):214-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.1720214>. PMID: 11334122.



Características clínicas e desfechos de casos incidentes de COVID-19 em adultos não vacinados com fibrose cística no sul do Brasil: estudo prospectivo de coorte realizado durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19

Cristiane Christ Camargo^{1,2}, Letícia Bauer Jacobsen³, Jaqueline Wilsmann³, Michelle Nunes Silveira^{1,2}, Bruna Ziegler^{1,2}, Elis de Pellegrin Rossi¹, Carla Tatiana Oliveira¹, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{1,2}

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

Recebido: 19 julho 2022.

Aprovado: 12 setembro 2022.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Ainda não há informações suficientes sobre as características clínicas e desfechos de pacientes com fibrose cística (FC) e COVID-19 no Brasil. O objetivo deste estudo foi descrever a incidência cumulativa de COVID-19 em pacientes com FC, bem como suas características clínicas e desfechos. **Métodos:** Estudo prospectivo de coorte com adultos com FC não vacinados, realizado na cidade de Porto Alegre, no sul do Brasil, durante o primeiro ano da pandemia de SARS-CoV-2. A evolução clínica da COVID-19 foi avaliada por meio da *WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement* (escala ordinal de evolução clínica, elaborada pela OMS). O desfecho primário foi o número de casos incidentes de COVID-19. **Resultados:** Entre 30 de abril de 2020 e 29 de abril de 2021, 98 pacientes com FC foram incluídos no estudo. Dezesete pacientes receberam diagnóstico de COVID-19. Nos pacientes com FC, a incidência cumulativa anual de COVID-19 foi de 17,3%, semelhante à observada na população geral, ajustada pela idade (18,5%). Os sintomas mais comuns no momento do diagnóstico de COVID-19 foram tosse (em 59%), dispneia (em 53%), fadiga (em 53%) e febre (em 47%). Apenas 6 (35%) dos pacientes necessitaram de hospitalização, e 3 (17,6%) necessitaram de suporte de oxigênio. Apenas 1 paciente necessitou de ventilação mecânica e, posteriormente, morreu. **Conclusões:** Durante o primeiro ano da pandemia de SARS-CoV-2 no sul do Brasil, a taxa de incidência cumulativa de COVID-19 foi semelhante nos pacientes com FC e na população geral. Mais de 50% dos pacientes com FC e infecção por SARS-CoV-2 apresentaram manifestações clínicas leves, sem necessidade de internação hospitalar, e quase toda a amostra se recuperou completamente da infecção, à exceção de 1 paciente, que apresentava doença pulmonar avançada e morreu.

Descritores: Fibrose cística; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 surgiu na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, como uma pneumonia de origem desconhecida. Em fevereiro de 2020, a OMS declarou o surto do novo coronavírus uma emergência internacional de saúde pública.⁽¹⁾ Os desfechos de saúde de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 variam desde a ausência de sintomas até doença grave e óbito.⁽²⁾ Além de idade avançada, a presença de comorbidades parece ser um dos fatores de risco de doença grave por infecção pelo SARS-CoV-2.⁽³⁻⁵⁾

A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva causada por mutações do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*, regulador

de condutância transmembrana em fibrose cística). A FC é mais comum em indivíduos caucasianos e acomete predominantemente os pulmões, prejudicando a depuração mucociliar das vias aéreas.^(6,7) Em pacientes com FC, as vias aéreas tornam-se suscetíveis a inflamação dramática e infecção crônica.⁽⁸⁾ A infecção persistente das vias aéreas inferiores, acompanhada de inflamação, é a principal causa de morbidade e mortalidade, e contribui para o declínio da função pulmonar.⁽⁷⁾

As exacerbações pulmonares têm impacto na sobrevida de pacientes com FC, reduzindo a qualidade de vida relacionada à saúde, afetando negativamente o sono e o desempenho neurocomportamental e aumentando os custos de cuidados de saúde.⁽⁹⁾ As exacerbações

Endereço para correspondência:

Cristiane Christ Camargo. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: cristianeccamargo@gmail.com ou cccamargo@hcpa.edu.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA; Processo n. 2020-0225). LBJ é bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Conselho

Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Processo n. 36257).

pulmonares são geralmente causadas por bactérias tipicamente associadas à doença, tais como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e complexo *Burkholderia cepacia*.⁽¹⁰⁾ Vírus são comumente encontrados durante as exacerbações respiratórias, particularmente o influenza A, o influenza B e o rinovírus.⁽¹¹⁾ Em comparação com as exacerbações não virais, as exacerbações virais estão associadas a piores escores de gravidade e qualidade de vida.⁽⁹⁾ Durante a pandemia de gripe A (H1N1) em 2009, a infecção pelo vírus influenza A (H1N1) apresentou relação com morbidade transitória, porém significativa, na maioria dos pacientes com FC. Em um pequeno número de pacientes com FC e doença pulmonar grave, a gripe apresentou relação com deterioração respiratória, necessidade de ventilação mecânica e até mesmo óbito.⁽¹²⁾

Deve-se considerar que o risco de manifestações graves em caso de infecção por SARS-CoV-2 seja maior em pacientes com FC. Surpreendentemente, porém, os resultados de estudos que foram realizados em 2020 e que investigaram a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com FC mostraram que a taxa de infecção foi menor em pacientes com FC que na população geral.⁽⁸⁾

O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi diagnosticado em 26 de fevereiro de 2020,^(13,14) e o primeiro caso de COVID-19 no estado do Rio Grande do Sul, no sul do Brasil, foi diagnosticado em 10 de março de 2020.⁽¹⁵⁾ Ainda não há informações suficientes sobre as características clínicas e os desfechos de pacientes com FC e diagnóstico de COVID-19 no Brasil.

O objetivo deste estudo prospectivo de coorte foi descrever a incidência cumulativa, as características clínicas e os desfechos de casos incidentes de COVID-19 em adultos não vacinados com FC durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo realizado entre 30 de abril de 2020 e 29 de abril de 2021, no qual se descreveram as características clínicas e desfechos dos casos incidentes de COVID-19 em uma coorte de 98 pacientes com FC acompanhados no programa para adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é um hospital universitário terciário em Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, na região Sul do Brasil.

No estado do Rio Grande do Sul, as medidas de isolamento social para limitar a disseminação do SARS-CoV-2 foram implantadas em 17 de março de 2020. Após a implantação das medidas, todos os serviços de saúde buscaram formas de restringir a circulação de indivíduos, evitando consultas médicas eletivas, procedimentos eletivos e exames complementares. Os pacientes em acompanhamento no ambulatório de FC do HCPA passaram a ser monitorados por meio de consulta telefônica. Um grupo de WhatsApp com

pacientes e profissionais de saúde foi criado para fornecer recomendações de saúde durante a pandemia de COVID-19. Um questionário de saúde foi enviado a todos os pacientes com FC a cada duas semanas para coletar informações sobre sintomas respiratórios, queixas consistentes com COVID-19 ou diagnóstico de COVID-19, uso de antibióticos orais, necessidade de atendimento de emergência e necessidade de internação hospitalar. Essas informações foram coletadas prospectivamente e monitoradas pela equipe multidisciplinar de saúde.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico de FC baseado nas características clínicas e no resultado positivo do teste de cloreto no suor (> 60 mmol/L) ou, no caso de pacientes cujo resultado do teste do suor tenha sido limítrofe, na presença de mutação sabidamente causadora da doença em cada cópia do gene *CFTR*⁽¹⁶⁾; e idade ≥ 17 anos antes de 30 de abril de 2020. Todos os pacientes participantes foram monitorados no programa para adultos com FC do HCPA durante a pandemia de COVID-19. O desfecho primário do estudo foi o número de casos incidentes de COVID-19 ao longo de um ano.

Medidas e procedimentos do estudo

Um membro de nosso grupo de pesquisa analisou todos os prontuários médicos eletrônicos dos pacientes do HCPA. Foram registrados no início do estudo dados referentes às seguintes variáveis: idade; sexo; etnia; idade no momento do diagnóstico de FC; presença de mutação F508del (homozigótica ou heterozigótica); IMC; estado pancreático; diabetes relacionado à FC; história de hemoptise maciça com necessidade de embolização arterial brônquica; pneumotórax; diagnóstico prévio de aspergilose broncopulmonar alérgica; doença hepática relacionada à FC; transplante de fígado e/ou pulmão; infecção crônica por *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. aureus* sensível a meticilina, *S. aureus* resistente a meticilina e/ou micobactérias não tuberculosas; e uso de dornase alfa inalatória, colistimetato de sódio inalatório, tobramicina inalatória e/ou azitromicina oral. Além disso, os resultados mais recentes da espirometria e do teste de caminhada de seis minutos foram analisados para que se pudesse registrar a CVF, o VEF₁, a relação VEF₁/CVF, a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e a saturação de oxigênio. A CVF e o VEF₁ foram expressos em litros (L) e em porcentagem dos valores previstos para a idade, a estatura e o sexo.⁽¹⁷⁾

No presente estudo, a definição de insuficiência pancreática foi o uso de enzimas, ao passo que a definição de suficiência pancreática foi o não uso de enzimas. A definição de infecção crônica foi três ou mais isolados positivos durante os 12 meses anteriores. A definição de diabetes relacionado à FC foi o uso de insulina.

Nosso grupo de pesquisa registrou as informações clínicas dos pacientes e as respostas ao questionário de saúde entre 30 de abril de 2020 e 29 de abril de 2021, identificando os casos incidentes de COVID-19.

Os critérios para o diagnóstico de COVID-19 foram resultado positivo do teste de RT-PCR em *swabs* nasais e faríngeos, achados de TC de tórax consistentes com COVID-19 e/ou diagnóstico clínico firme de COVID-19 feito em ambiente hospitalar. Até o fim do estudo, em 29 de abril de 2021, nenhum dos pacientes participantes havia sido vacinado contra a COVID-19. A evolução clínica da COVID-19 foi avaliada por meio da *WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement* (escala ordinal de evolução clínica, elaborada pela OMS).⁽¹⁸⁾ A definição de óbito foi a morte por qualquer motivo.

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (Protocolo n. 2020-0225) e pela Plataforma Brasil (Protocolo n. 33225520400005327). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado no momento do recrutamento. O estudo foi realizado em conformidade com as normas internacionais e nacionais para a realização de estudos clínicos com seres humanos (Declaração de Helsinque e a regulamentação governamental brasileira – Plataforma Brasil).

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra não foi calculado a priori. O tamanho da amostra foi igual ao número de casos incidentes de COVID-19 durante o estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 22.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA). Realizamos uma análise descritiva das variáveis do estudo. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada por meio de gráficos quantil-quantil e do teste de Shapiro-Wilk. Os dados qualitativos foram expressos em forma de número de casos e proporção. Os dados quantitativos foram expressos em forma de média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As comparações categóricas foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado com correção de Yates (conforme apropriado) ou do teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t ou do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Para calcular a incidência cumulativa, o número de novos casos de COVID-19 foi dividido pelo total de indivíduos da população em risco no período de estudo (1 ano); a incidência cumulativa também foi calculada em intervalos de 6 meses. A taxa de incidência cumulativa anual de COVID-19 no estado do Rio Grande do Sul também foi calculada, sendo ajustada pela idade.⁽¹⁹⁾ O teste do qui-quadrado de independência foi usado para comparar os pacientes com FC e a população geral quanto à incidência cumulativa anual de COVID-19.

RESULTADOS

De um total de 130 pacientes acompanhados no programa para adultos com FC do HCPA, 98 foram incluídos no estudo. Doze pacientes não quiseram participar, e 20 não puderam realizar o monitoramento

clínico remoto (Figura 1). Entre 30 de abril de 2020 e 29 de abril de 2021, 17 pacientes com FC receberam diagnóstico de COVID-19. Destes, 14 apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 no teste de RT-PCR e 3 apresentaram sintomas clínicos consistentes com COVID-19 e sorologia positiva para SARS-CoV-2. Dos 3 pacientes, 2 apresentaram achados típicos de COVID-19 na TC de tórax. Até o fim do estudo, em 29 de abril de 2021, nenhum dos pacientes participantes havia sido vacinado contra a COVID-19.

As características dos participantes no início do estudo são apresentadas na Tabela 1. A maioria (67%) dos pacientes participantes era do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de $29,2 \pm 8,8$ anos, e a mediana da idade no momento do diagnóstico foi de 3 anos. A média do IMC foi de $21,7 \pm 2,7$ kg/m². Vinte e um por cento dos pacientes eram homozigotos para a mutação F508del, e 33% eram heterozigotos. Setenta e nove por cento apresentavam insuficiência pancreática exócrina, 25% apresentavam diabetes relacionado à FC, 30% apresentavam doença hepática relacionada à FC, e 70% apresentavam infecção crônica por *P. aeruginosa*. A média do VEF₁ em % do previsto foi de $59,3 \pm 25,2\%$, e a média da DTC6 em % do previsto foi de $69,8 \pm 13,5\%$. Quatro pacientes haviam sido submetidos a transplante de pulmão, e 1 havia sido submetido a transplante de fígado.

Em 29 de abril de 2021, foram registrados no estado do Rio Grande do Sul 1.091.191 casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2, com taxa de incidência cumulativa anual ajustada pela idade = 18,5%.⁽¹⁶⁾ Nos pacientes com FC, a incidência cumulativa anual foi de 17,3%, e a incidência cumulativa no primeiro e segundo semestre foi de 4,1% e 13,3%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os pacientes com FC e a população geral quanto à incidência cumulativa anual de COVID-19 ($p = 0,738$). Não houve diferença entre os pacientes com FC e a população geral quanto ao risco de infecção por SARS-CoV-2 (OR: 0,94; IC95%: 0,64-1,37 vs. OR: 1,06; IC95%: 0,75-1,50).

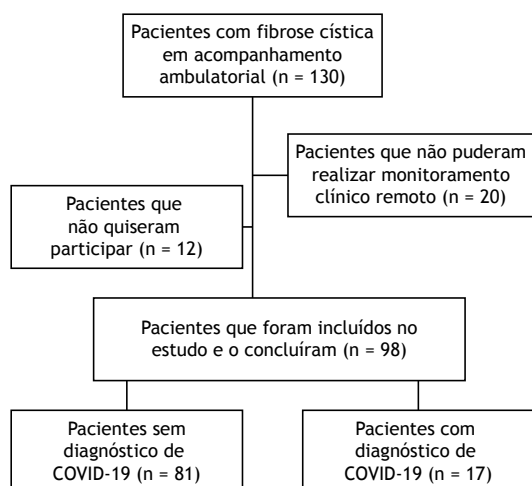


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes.

Tabela 1. Características dos participantes no início do estudo e comparação dos pacientes com e sem COVID-19.^a

Características	Total (N = 98)	Grupos		p*
		COVID-19 (n = 17)	Sem COVID-19 (n = 81)	
Idade, anos	29,2 ± 8,8	28,2 ± 9,3	29,4 ± 8,72	0,598
Sexo				0,500
Masculino	32 (33)	2 (6)	30 (94)	
Etnia				1,000
Branca	98 (100)	17 (17,5)	81 (82,6)	
Idade no momento do diagnóstico de FC	3 (0-17)	8 (0-23)	3 (0-17)	0,652
IMC, kg/m ²	21,7 ± 2,7	19,8 ± 2,5	22,1 ± 2,6	0,001
Mutação F508del				0,028
Homozigota	21 (21)	5 (24)	16 (76)	
Heterozigota	33 (34)	1 (3) [†]	32 (97) [†]	
Outras	44 (45)	11 (25)	33 (75)	
Insuficiência pancreática	77 (79)	12 (16)	65 (84)	0,515
DRFC	24 (25)	2 (8)	22 (92)	0,228
Pneumotórax	1 (1)	0	1 (100)	1,000
Hemoptise maciça (> 100 mL)	19 (19)	4 (21)	15 (79)	0,736
Embolização arterial brônquica	8 (8)	2 (25)	6 (75)	0,624
ABPA	17 (17,3)	3 (17,6)	14 (82,4)	1,000
Doença hepática relacionada à FC	28 (30)	5 (18)	23 (82)	1,000
Transplante de fígado	1 (1)	0	1 (100)	1,000
Transplante de pulmão	4 (4)	0	4 (100)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67 (70)	12 (18)	55(82)	0,770
SASM	60 (62)	11 (18)	49 (82)	0,777
SARM	9 (9,4)	1 (11)	8 (89)	1,000
<i>Burkholderia cepacia</i>	22 (23)	4 (18)	18 (82)	0,757
MNT	6 (6,3)	0	6 (100)	0,585
Dornase alfa	84 (86)	13 (15,5)	71 (84,5)	0,257
Colistimetato de sódio inalatório	51(52)	7 (13,7)	44 (86)	0,472
Tobramicina inalatória	33 (34)	5 (15)	28 (85)	0,899
Azitromicina	75 (76,5)	13 (17)	62 (83)	1,000
CVF, % do previsto	75,5 ± 21,8	73,9 ± 20,0	75,9 ± 22,3	0,740
VEF ₁ , % do previsto	59,3 ± 25,2	60,9 ± 28,1	59,0 ± 24,7	0,779
VEF ₁ /CVF, %	76,9 ± 16,1	77,5 ± 21,1	76,8 ± 15,0	0,877
SpO ₂ , %	94 (2,5)	95 (2,8)	94 (2,5)	0,239
DTC6, % do previsto	69,81 ± 13,47	64,36 ± 12,89	70,94 ± 13,43	0,142

FC: fibrose cística; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; SASM: *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MNT: micobactérias não tuberculosas; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aDados apresentados em forma de n (%), média ± dp ou mediana (IIQ). *Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. [†]Residual ajustado padrão > 1,96 ou < -1,96 (implica proporções significativamente diferentes).

A distribuição dos casos de COVID-19 no período de estudo é apresentada na Figura 2.

A comparação entre pacientes com e sem COVID-19 é apresentada na Tabela 1. O IMC foi menor nos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (19,8 ± 2,5 kg/m²) do que naqueles sem infecção por SARS-CoV-2 (22,1 ± 2,6 kg/m²; p = 0,001). Houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à proporção de mutações F508del (homozigóticas, heterozigóticas e outras mutações; p = 0,028), com menor proporção de heterozigose nos pacientes com COVID-19. Não houve diferença entre os grupos quanto à CVF em %

do previsto (73,9 ± 20,0% vs. 75,9 ± 22,3%; p = 0,740), VEF₁ em % do previsto (60,9 ± 28,1% vs. 59,0 ± 24,7%; p = 0,779) e DTC6 em % do previsto (64,4 ± 12,9% vs. 70,9 ± 13,4%; p = 0,142). Não houve diferenças entre os grupos quanto às demais variáveis. Nenhum dos pacientes submetidos a transplante de pulmão apresentou infecção por SARS-CoV-2.

A Tabela 2 mostra os principais sintomas no momento do diagnóstico de COVID-19, o manejo dos pacientes e o suporte respiratório. Os sintomas mais comuns no momento do diagnóstico de COVID-19 foram tosse (em 59%), dispneia (em 53%), fadiga (em 53%),

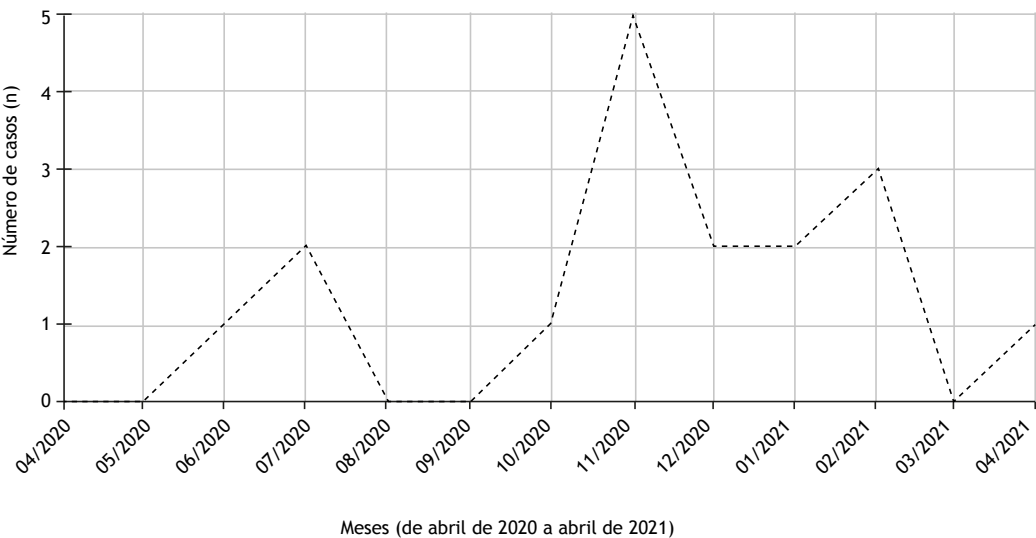


Figura 2. Distribuição de casos de COVID-19 durante o período de estudo.

Tabela 2. Principais sintomas no momento do diagnóstico, manejo e suporte respiratório em pacientes com fibrose cística e COVID-19.

Variáveis	n (%)
Sintomas no momento do diagnóstico	
Febre	8 (47)
Dispneia	9 (53)
Tosse	10 (59)
Aumento do volume de escarro	7 (41)
Fadiga e/ou astenia	9 (53)
Cefaleia	4 (23,5)
Mialgia e/ou artralgia	4 (23,5)
Ageusia e/ou anosmia	4 (23,5)
Hemoptise	1 (5,8)
Náusea, vômito e/ou diarreia	4 (23,5)
Manejo dos pacientes	
Ambulatório	11 (64,7)
Hospitalização	6 (35)
Enfermaria	5 (83)
UTI	1 (16)
Suporte respiratório	
Oxigenoterapia adicional	3 (17,6)
Ventilação não invasiva	1 (5,8)
Oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo	0
Ventilação invasiva	1 (5,8)
ECMO	0

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation* (oxigenação por membrana extracorpórea).

febre (em 47%) e aumento do volume de escarro (em 41%). Apenas 6 pacientes (35%) necessitaram de hospitalização. Três pacientes (17,6%) necessitaram de suporte de oxigênio durante a internação hospitalar. Apenas 1 paciente necessitou de internação na UTI e ventilação não invasiva, seguida de intubação endotraqueal e ventilação mecânica. O paciente em questão morreu.

A *WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement for COVID-19* (escala ordinal de evolução clínica da COVID-19, elaborada pela OMS) é apresentada na Figura 3. Sete pacientes (41%) receberam nota 1 (sem limitação de atividades), 4 (23,5%) receberam nota 2 (limitação de atividades), 3 (17,6%) receberam nota 3 (hospitalizados, sem oxigenoterapia), 2 (11,8%) receberam nota 4 (oxigênio por máscara ou cânula nasal) e 1 (5,9%) recebeu nota 8 (óbito). O paciente que morreu apresentava doença pulmonar avançada ($VEF_1 = 29\%$ do previsto) e estava na lista de espera para transplante de pulmão.

DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo de coorte realizado no sul do Brasil entre abril de 2020 e abril de 2021, descrevemos a apresentação clínica e os desfechos de casos incidentes de COVID-19 em adultos com FC não vacinados durante o primeiro ano da pandemia de SARS-CoV-2. A taxa de incidência cumulativa em nossa coorte de pacientes com FC foi de 17,3% durante o período de estudo, semelhante à observada na população geral do estado do Rio Grande do Sul, que foi de 18,5% (ajustada pela idade).⁽¹⁹⁾ Quando comparamos as características clínicas dos participantes do estudo, observamos que aqueles com COVID-19 apresentavam IMC mais baixo e uma proporção menor de mutações F508del heterozigóticas do que aqueles sem COVID-19. Mais de 50% dos pacientes com FC infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram manifestações clínicas leves, sem necessidade de internação hospitalar. Quase toda a amostra se recuperou completamente da infecção, à exceção de 1 paciente, que apresentava doença pulmonar avançada e morreu.

Outros estudos mostraram que a incidência de infecção por SARS-CoV-2 durante a primeira onda foi menor em pacientes com FC do que na população geral,⁽²⁰⁻²⁶⁾ tendo sido menor nos estudos supracitados

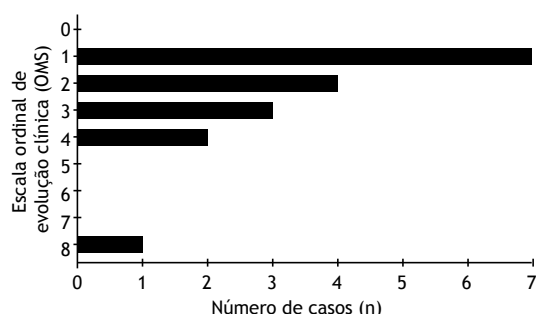


Figura 3. *The World Health Organization Ordinal Scale for Clinical Improvement (for COVID-19)* — escala ordinal de evolução clínica (para COVID-19), elaborada pela Organização Mundial da Saúde. 0: sem evidências clínicas ou virológicas de infecção; 1: sem limitação de atividades; 2: limitação de atividades; 3: paciente hospitalizado, sem oxigenoterapia; 4: oxigênio por máscara ou cânula nasal; 5: ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo; 6: intubação e ventilação mecânica; 7: ventilação + suporte orgânico adicional (vasopressores, terapia de substituição renal ou oxigenação por membrana extracorpórea); e 8: óbito.

do que no presente estudo. Um dos primeiros relatos sobre a baixa taxa de incidência de infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com FC foi publicado por Colombo et al. em abril de 2020.⁽²⁰⁾ Em um estudo retrospectivo multinacional, Cosgriff et al.⁽²¹⁾ estimaram que a incidência de COVID-19 em pacientes com FC na faixa etária de 15 a 57 anos foi de 0,07%, contra 0,15% na população geral. Entre 1º de março e 30 de junho de 2020, Corvol et al.⁽²³⁾ realizaram um grande estudo prospectivo na França com pacientes com FC na faixa etária de 9 a 60 anos e observaram uma incidência de COVID-19 = 0,41%, 93% menor do que a observada na população geral. Em um estudo de coorte multicêntrico prospectivo realizado entre fevereiro e julho de 2020, no qual 50% dos pacientes tinham idade ≥ 18 anos, Colombo et al.⁽²⁵⁾ relataram que a incidência cumulativa de infecção por SARS-CoV-2 foi de 2,4/1.000 habitantes. No entanto, em um estudo retrospectivo no qual se investigou o 38-country European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (Registro de Pacientes da Sociedade Europeia de Fibrose Cística, composta por 38 países), Naehrlich et al.⁽²⁶⁾ relataram que a incidência de infecção confirmada por SARS-CoV-2 em pessoas com FC foi de 2,70 casos por 1.000 habitantes, que não foi significativamente diferente da incidência de infecção por SARS-CoV-2 na população geral. Quando a incidência foi analisada por faixa etária, a incidência de infecção por SARS-CoV-2 foi significativamente maior em pessoas com FC do que na população geral para aqueles com menos de 15 anos de idade, aqueles na faixa etária de 15 a 24 anos e aqueles na faixa etária de 25 a 49 anos.⁽²⁶⁾

Existem várias explicações possíveis para a alta taxa de incidência cumulativa de COVID-19 em pessoas com FC no presente estudo. Em primeiro lugar, os testes no início de 2020 ficaram muito restritos a casos sintomáticos com sintomas respiratórios mais graves. Portanto, muitos casos de infecção assintomática ou leve na população geral provavelmente não foram

detectados. Em segundo lugar, as pessoas com FC podem ter sido testadas com mais frequência do que a população geral em virtude da maior vigilância e de rotinas já estabelecidas de cuidados. Em terceiro lugar, o presente estudo incluiu apenas adultos com FC, os quais geralmente apresentam doença pulmonar mais grave do que pacientes mais jovens com FC. Consequentemente, adultos com FC geralmente tomam medidas precoces para tratar os sintomas respiratórios e realizar o teste de infecção por SARS-CoV-2. Em quarto lugar, este foi um estudo prospectivo, e o estado de saúde de todos os pacientes foi monitorado de perto.

Existem três centros de FC no estado do Rio Grande do Sul, todos os quais em Porto Alegre (a capital do estado), e nosso centro é o maior. Além disso, o Centro para Adultos com FC do HCPA é um dos maiores centros de FC para adultos no Brasil. Como quase todos os pacientes acompanhados no Centro para Adultos com FC do HCPA residiam no estado do Rio Grande do Sul na época, consideramos que essa amostra composta por adultos com FC era representativa da população adulta de pacientes com FC no estado do Rio Grande do Sul.

Quando comparamos as características clínicas dos pacientes, observamos que aqueles com COVID-19 apresentavam IMC menor do que aqueles sem COVID-19. Esse achado sugere a presença de doença mais grave em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Novamente, isso poderia indicar que pessoas com doença mais grave geralmente tomam medidas precoces para realizar o teste de infecção por SARS-CoV-2.⁽²⁶⁾ O estudo de Colombo et al.⁽²⁵⁾ comparou pacientes cujo teste molecular foi positivo (casos) àqueles cujo teste molecular foi negativo (controles). Diferentemente de nosso estudo, os controles eram mais velhos que os casos, ao passo que os dois grupos eram comparáveis no tocante ao sexo, genótipo do *CFTR*, comorbidades, terapia de manutenção da FC e função respiratória antes da infecção por SARS-CoV-2.

No presente estudo, os principais sintomas no momento do diagnóstico foram tosse, dispnéia, fadiga/astenia, febre e aumento do volume de escarro. Esses sintomas são consistentes com os comumente apresentados pela população geral e com os achados relatados em outras coortes de pacientes com FC e COVID-19.^(23,24,27)

A COVID-19 foi leve em mais de 50% de nossos pacientes: apenas 1 paciente apresentou doença grave com necessidade de suporte ventilatório e internação na UTI, e posteriormente morreu. Dos demais pacientes hospitalizados, 3 não necessitaram de nenhum tipo de suporte respiratório. Isso é surpreendente porque infecções virais tendem a ter desfechos piores em pacientes com FC. No entanto, é importante observar que, em nosso estudo, havia apenas 4 pacientes que haviam sido submetidos a transplante de pulmão e apenas 1 que havia sido submetido a transplante de fígado. McClenaghan et al.⁽²⁸⁾ relataram que 11 dos 181 indivíduos analisados em seu estudo foram admitidos na UTI. Destes, 7 haviam sido submetidos a transplante. Um total de 7 pacientes morreram,

3 dos quais haviam sido submetidos a transplante. Corvol et al.⁽²³⁾ relataram que 19 de 31 pacientes foram hospitalizados, e 11 haviam sido submetidos a transplante. Em nossa coorte, nenhum dos pacientes submetidos a transplante de pulmão ou fígado adquiriu COVID-19, e isso poderia explicar por que a morbidade e a mortalidade foram baixas em nosso estudo.

Nosso estudo tem diversas limitações. Em primeiro lugar, a investigação foi realizada em um único centro. Em segundo lugar, de um total de 130 pacientes com FC acompanhados em nosso centro, apenas 98 foram incluídos no estudo. Em terceiro lugar, a estratégia de restringir os testes durante a primeira fase da pandemia de COVID-19 — apenas os pacientes sintomáticos realizaram o teste de PCR, e o uso de testes sorológicos foi limitado — pode ter resultado em uma subestimação da taxa de infecção, especialmente na população geral. Em quarto lugar, nosso estudo representa a situação durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19, antes da vacinação contra a doença.

Em suma, durante o primeiro ano da pandemia de SARS-CoV-2 no sul do Brasil, a taxa de incidência cumulativa de COVID-19 em pacientes com FC foi de 17,3%, semelhante à observada na população geral (ajustada pela idade), que foi de 18,5%. Mais de 50% dos pacientes com FC e infecção por SARS-CoV-2 apresentaram manifestações clínicas leves, sem

necessidade de internação hospitalar. Quase toda a amostra se recuperou completamente da infecção, à exceção de 1 paciente, que apresentava doença pulmonar avançada e morreu.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CCC: concepção e desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito e elaboração das tabelas; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. LBJ, JW e MNS: coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. BZ: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. CTMO: revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final para publicação. EPR: análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação. PTRD: concepção e desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito e elaboração das figuras; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final para publicação.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [updated 2020 Feb 12; cited 2021 Apr 4]. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Global research and innovation forum. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum)
- Mitchell A, Chivele I, editors. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). BMJ Best Practice. BMC Publishing Group; 2021.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published correction appears in JAMA. 2021 May 25;325(20):2120]. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- 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)
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA [published correction appears in Science 1989 Sep 29;245(4925):1437]. *Science*. 1989;245(4922):1066-1073. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
- 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)
- Fainardi V, Longo F, Chetta A, Esposito S, Pisi G. Sars-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020035.
- Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-216. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006512>
- Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-808. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>
- Wat D, Gelder C, Hibbitts S, Cafferty Y, Bowler I, Pierrepont M, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(4):320-328. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.12.002>
- Viviani L, Assael BM, Kerem E; ECFS (A) H1N1 study group. Impact of the A (H1N1) pandemic influenza (season 2009-2010) on patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(5):370-376. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.06.004>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA [updated 2022 Jun 30 cited 2022 Jun 30]. Portos, aeroportos e fronteiras. Coronavírus. Linha do tempo. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/linha-do-tempo>
- Biernath A. Um ano de coronavírus no Brasil: os bastidores da descoberta do primeiro caso oficial. BBC News Brasil [homepage on the Internet]. 2021 Feb 25. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-56189539>
- Brasil. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Porto Alegre: Secretaria de Vigilância em Saúde; c2020 [updated 2020 Mar 10; cited 2020 Mar 10]. Confirmado o primeiro caso de novo coronavírus no Rio Grande do Sul. Available from: <https://saude.rs.gov.br/confirmado-o-primeiro-caso-de-novo-coronavirus-no-rio-grande-do-sul>
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation [published correction appears in J Pediatr. 2017 May;184:243]. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
- 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>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet].

- Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Feb 18; cited 2020 Apr 22]. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. Available from: <https://www.who.int/publications/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>
19. Brasil. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Porto Alegre: Secretaria de Vigilância em Saúde; c2021 [updated 2022 Apr 12; cited 2021 Apr 29]. Boletim Epidemiológico Covid-19. Available from: <https://coronavirus.rs.gov.br/informe-epidemiologico>
 20. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):e35-e36. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6)
 21. Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):355-358. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.012>
 22. Bezzerri V, Lucca F, Volpi S, Cipolli M. Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection?. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00909-1>
 23. Corvol H, de Miranda S, Lemonnier L, Kemgang A, Reynaud Gaubert M, Chiron R, et al. First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Med*. 2020;9(11):3624. <https://doi.org/10.3390/jcm9113624>
 24. Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM, Cortell-Aznar I, Ruiz de Valbuena-Maiz M, Diab-Caceres L, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. *Respir Med*. 2020;170:106062. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106062>
 25. Colombo C, Alicandro G, Daccó V, Gagliano V, Morlacchi LC, Casciaro R, et al. SARS-CoV-2 infection in cystic fibrosis: A multicentre prospective study with a control group, Italy, February-July 2020. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251527>
 26. Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kasmi I, Harutyunyan S, Pfleger A, et al. Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. *J Cyst Fibros*. 2021;20(4):566-577. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.03.017>
 27. Mathew HR, Choi MY, Parkins MD, Fritzler MJ. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):173. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01528-0>
 28. McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, et al. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):868-871. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.10.003>



Estado funcional de pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19 no sul do Brasil: um estudo de coorte prospectivo

Giovana Morin Casassola¹, Caroline Jacoby Schmidt¹,
Guilherme Hoff Affeldt², Debora Sana Morais¹,
Letícia Krás Borges Alvarenga¹, Cristina Miller¹, Bruna Ziegler¹

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

Recebido: 24 agosto 2022.

Aprovado: 27 setembro 2022.

Estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi de avaliar o estado funcional de crianças diagnosticadas com COVID-19 no momento da internação e as associações com suas características clínicas. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo foi realizado com crianças diagnosticadas com COVID-19 internadas em um hospital terciário. A funcionalidade dos pacientes foi avaliada por meio da Escala de Estado Funcional (FSS) pediátrica. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 62 crianças com idade mediana de 3 anos, das quais 70% apresentavam alguma comorbidade antes do diagnóstico de COVID-19. O tempo mediano de internação foi de nove dias, período no qual cinco pacientes vieram a óbito. A avaliação da FSS da amostra mostrou que aproximadamente 55% apresentavam alguma alteração funcional. O grupo de pacientes com os maiores escores na FSS teve um maior tempo de internação ($p = 0,016$), necessitou de mais oxigenoterapia ($p < 0,001$), ventilação mecânica ($p = 0,001$) e internações em unidade de terapia intensiva ($p = 0,019$) e tinha mais comorbidades cardíacas ($p = 0,007$), neurológicas ($p = 0,003$) e respiratórias ($p = 0,013$). Na análise multivariada, observou-se uma associação entre a variável dependente tempo de internação e o escore total da FSS ($\beta = 0,349$, $p = 0,004$) e a presença de comorbidades ($\beta = 0,357$, $p = 0,004$). **Conclusões:** Verificou-se que mais da metade das crianças internadas devido à COVID-19 apresentaram algum nível de alteração funcional. Maiores alterações no estado funcional foram associadas à presença de comorbidades prévias, maior necessidade de suporte ventilatório e maior tempo de internação.

Palavras-chave: COVID-19, coronavírus, pediatria, desempenho físico funcional, estado funcional.

INTRODUÇÃO

Em novembro de 2019, iniciou-se um surto de pneumonia de etiologia desconhecida em Wuhan, na China, que foi então identificado como um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2.^(1,2) Os primeiros casos da doença na população pediátrica surgiram no início da pandemia.⁽³⁾

A maioria dos casos dessa infecção na população pediátrica é assintomática ou apresenta sintomas leves.⁽³⁻⁵⁾ No entanto, a presença de comorbidades prévias é um fator de risco para o desenvolvimento de doença grave.⁽⁶⁾ Estudos mostram que metade dos casos de pacientes internados por COVID-19 em unidades de terapia intensiva (UTI) e quase 80% daqueles hospitalizados tinham pelo menos uma comorbidade antes da internação.^(4,6) Além disso, aproximadamente 46% dos pacientes pediátricos com COVID-19 necessitam de hospitalização e cerca de 10% requerem cuidados intensivos; a taxa de mortalidade é de 5,7%.^(3,4,7,8)

Foi demonstrado que a COVID-19 causa várias sequelas, incluindo comprometimento das funções respiratórias e musculares, redução da funcionalidade e dificuldade

em realizar tarefas diárias.^(9,10) Tais alterações podem se manifestar em crianças como perda de marcos motores e atrasos no desenvolvimento motor.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Dentre os diversos profissionais que atuam no tratamento da COVID-19, os fisioterapeutas estão envolvidos no tratamento, prevenção e reabilitação das alterações funcionais causadas pela doença. Portanto, a avaliação do estado funcional de pacientes com COVID-19 no momento da admissão hospitalar poderia contribuir para a triagem de pacientes mais graves e auxiliar na fisioterapia durante a internação.

Poucos estudos analisam o perfil funcional de crianças internadas com COVID-19. A população pediátrica costuma apresentar sintomas leves da doença, mas crianças com comorbidades prévias são mais propensas a desenvolver casos graves de COVID-19, necessitando assim de internação. Portanto, o perfil funcional dessas crianças deve ser avaliado para preparar o sistema de saúde para sua admissão, bem como intensificar as práticas preventivas e planejar melhores estratégias fisioterapêuticas para o tratamento adequado.

Correspondência para:

Bruna Ziegler. Rua Travessa Miranda e Castro 70/204, Bairro Santana, Porto Alegre, RS, CEP 90040-280.

Tel.: 55 (051) 99122-1192. E-mail: brunaziegler@yahoo.com.br.

Apoio financeiro: Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE), HCPA.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi de investigar a prevalência de alterações funcionais em pacientes pediátricos diagnosticados com COVID-19 admitidos na unidade de internação pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo em crianças diagnosticadas com COVID-19 internadas no HCPA no período de março de 2020 a junho de 2021. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob Protocolo nº 48189021400005327, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do HCPA.

A coleta de dados clínicos e sociodemográficos foi realizada com auxílio de prontuário eletrônico, e as variáveis analisadas foram: data de internação, etnia/cor da pele, sexo, idade, peso, presença de comorbidades (cardíacas, respiratórias, neurológicas, metabólicas e/ou oncológicas), testes laboratoriais (proteína C reativa, dímeros D e contagem de linfócitos, leucócitos e plaquetas), a necessidade de suporte ventilatório (oxigenoterapia, cânula nasal de alto fluxo (CNAF) não invasiva, ventilação mecânica não invasiva (VNI) e ventilação mecânica invasiva (VM)), estado funcional avaliado usando a Escala de Estado Funcional (FSS), a gravidade do envolvimento por COVID-19 (Ordinal Scale for Clinical Improvement), o tempo de internação e a ocorrência de óbito. Esta última foi definida como um paciente que veio a óbito por qualquer motivo.

Foram incluídos no estudo pacientes pediátricos de ambos os sexos, com idade inferior a 18 anos, com resultado positivo no teste de transcrição reversa - reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para SARS-CoV-2,^(13,14) internados no HCPA. Aqueles que se recusaram a participar e casos de reinfecção foram excluídos.

De acordo com o protocolo institucional para o manejo de pacientes com COVID-19, foram internados indivíduos com sintomas moderados a graves, bem como pacientes com comorbidades prévias devido à exacerbação da doença de base. A oxigenoterapia foi indicada para pacientes com saturação periférica de oxigênio (SpO_2) < 93%, frequência respiratória (FR) aumentada de acordo com a idade e/ou sinais de esforço respiratório. Em casos de SpO_2 < 93% com oxigenoterapia suplementar > 5 L/min sem sinais de falência múltipla de órgãos, foi indicado o uso de CNAF. A VNI foi indicada para casos de insuficiência respiratória hipoxêmica sem resposta satisfatória à oxigenoterapia isolada e/ou CNAF. Pacientes com instabilidade hemodinâmica com necessidade de drogas vasoativas, insuficiência respiratória independente do suporte fornecido na enfermaria, necessidade de VM invasiva e outras disfunções orgânicas foram transferidos para a UTI. Os critérios para uso de VM invasiva foram: síndrome respiratória aguda grave, SpO_2 < 93% usando CNAF ou VNI, relação PaO_2/FiO_2 < 200 e sinais evidentes de desconforto respiratório. Os

critérios para alta hospitalar foram considerados como a melhora da SpO_2 e FR para níveis basais ou limites aceitáveis, com estabilidade do quadro do paciente, por pelo menos 12 horas (idealmente 24 horas).

A funcionalidade dos pacientes foi avaliada por meio da FSS pediátrica, que foi traduzida e validada para a população pediátrica brasileira.⁽¹⁵⁾ Essa escala avalia os seguintes domínios: estado mental, funcionamento sensorial, comunicação, funcionamento motor, alimentação e estado respiratório. Cada domínio recebe uma pontuação final que varia de 1 a 5, onde 1 é considerado "normal" e 5, "disfunção muito grave". Os escores totais variaram de 6 a 30, nos quais os resultados puderam ser categorizados como funcionalidade adequada (6–7 pontos), disfunção leve (8–9 pontos), disfunção moderada (10–15 pontos), disfunção grave (16–21 pontos) e disfunção muito grave (22–30 pontos).^(15,16) Esses dados foram coletados a partir das avaliações fisioterapêuticas registradas nos prontuários eletrônicos dos pacientes do estudo no momento da internação. A análise do estado funcional faz parte da avaliação padrão do serviço de fisioterapia do hospital e é realizada sempre nas primeiras 24 horas de internação. Antes do início do estudo, todos os fisioterapeutas envolvidos passaram por treinamento específico.

A gravidade da COVID-19 foi classificada usando a Ordinal Scale for Clinical Improvement da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽¹⁷⁾ Essa escala possui domínios que variam de 0 a 8 pontos, nos quais os resultados podem ser categorizados como não infectado (0 pontos), acompanhamento ambulatorial (1–2 pontos), internação com doença leve (3–4 pontos), internação com doença grave (5–7 pontos) e óbito (8 pontos).

O estado funcional também foi avaliado por meio da escala de Lansky,⁽¹⁸⁾ destinada a indivíduos menores de 16 anos, na qual são avaliados o desempenho e o bem-estar do paciente, incluindo sua capacidade de realizar atividades diárias e capacidade funcional. A pontuação em uma escala ordinal varia de 10 a 100, onde 10 representa uma criança que não sai da cama e 100, uma criança plenamente ativa.

O tamanho amostral foi calculado por meio da versão online do instrumento PSS Health.⁽¹⁹⁾ O escore médio da FSS foi estimado com uma margem de erro absoluta de 2,5 pontos e um nível de confiança de 95%. Com base em um desvio padrão (DP) esperado da FSS de 8,9 pontos²⁰ (estimado a partir do intervalo interquartil), o tamanho da amostra foi definido como 52 participantes. Considerando uma perda de 15%, um total de 62 indivíduos foram recrutados.

Todas as variáveis foram expressas em número de casos (proporção), mediana e intervalo interquartil (IIQ) (percentil 25 e percentil 75). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. Os indivíduos foram classificados em dois grupos para análise: escore FSS ≤ 9 pontos e escore FSS ≥ 10 pontos. As comparações não paramétricas entre os grupos foram realizadas por meio do teste U

de Mann-Whitney. A análise de correlação de Spearman (dados não paramétricos) foi usada para correlações entre o escore global da FSS e outras variáveis clínicas. Realizou-se regressão linear univariada e multivariada, considerando o logaritmo do tempo de internação como variável dependente por apresentar distribuição assimétrica. Todos os dados foram armazenados em uma planilha do Microsoft Office Excel 2019 e analisados por meio do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 18.0, adotando-se um nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Um total de 62 crianças não vacinadas diagnosticadas com COVID-19 foram incluídas no estudo; 39 (62,9%) eram do sexo masculino e a idade mediana era de 3 anos (0,4–10). Aproximadamente 70% ($n = 43$) dos pacientes já apresentavam alguma comorbidade antes do diagnóstico de COVID-19. Cerca de 8% foram diagnosticados com COVID-19 no momento da hospitalização devido à patologia de base e estavam assintomáticos. O tempo mediano de internação dos pacientes foi de nove dias (5–23); 26 pacientes necessitaram de suporte ventilatório durante a internação (41,9%) e cinco vieram a óbito (8,1%). Os dados de caracterização da amostra estão apresentados na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra a comparação entre os grupos de pacientes com $FSS \leq 9$ pontos (funcionalidade preservada ou disfunção leve) e $FSS \geq 10$ pontos (disfunção moderada, grave ou muito grave). O grupo de pacientes com $FSS \geq 10$ pontos teve um maior tempo de internação ($p = 0,016$), necessitou de mais oxigenoterapia ($p < 0,001$) e ventilação mecânica ($p = 0,001$), mais internações na UTI ($p = 0,019$) e apresentaram mais comorbidades cardíacas ($p = 0,007$), neurológicas ($p = 0,003$) e respiratórias ($p = 0,013$) do que as crianças com $FSS \leq 9$ pontos.

Foi observada uma correlação moderadamente significativa e positiva entre o escore total da FSS e o tempo de internação ($r = 0,607$, $p < 0,001$) e a gravidade da COVID-19 ($r = 0,575$, $p < 0,001$). O escore da FSS também foi inversamente correlacionada com o escore da escala de Lansky ($r = -0,664$, $p < 0,001$).

Apenas 11 crianças desta amostra necessitaram de ventilação mecânica invasiva e, consequentemente, utilizaram analgésicos sedativos e/ou bloqueadores neuromusculares. No entanto, a escala de funcionalidade foi avaliada nas primeiras 24 horas de internação, quando os pacientes ainda não haviam recebido ventilação mecânica invasiva, não apresentando interferência na avaliação inicial da funcionalidade.

Os dados de regressão linear univariada e multivariada considerando a variável dependente logaritmo do tempo de internação estão apresentados na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Neste estudo, relatamos a prevalência de alterações funcionais em pacientes pediátricos internados com

COVID-19 em um hospital do sul do Brasil. Em nossa amostra, 69,4% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade antes do diagnóstico de COVID-19. A avaliação com a FSS pediátrica mostrou que 53,2% dos indivíduos tinham alguma alteração funcional, sendo que 27,4% apresentavam alterações moderadas a muito graves. Na estratificação de nossos dados, pacientes com $FSS \geq 10$ pontos apresentaram uma maior prevalência de comorbidades prévias (respiratórias, neurológicas, cardíacas e metabólicas), um maior tempo de internação e necessitaram de mais suporte ventilatório e internações em UTI do que aqueles com $FSS \leq 9$ pontos. Na análise de correlação, observamos uma correlação moderadamente significativa e positiva entre o escore total da FSS, o tempo de internação e a gravidade da COVID-19, e uma correlação inversa com o escore da escala de Lansky. A análise univariada mostrou uma associação significativa entre o tempo de internação, o escore FSS, a presença de comorbidades, o escore da escala Lansky e a gravidade da COVID-19. Já a análise multivariada mostrou uma associação significativa entre o tempo de internação, o escore FSS e a presença de comorbidades.

Com base em nossos dados, os pacientes com maiores alterações funcionais ($FSS \geq 10$ pontos) foram os que apresentaram mais comorbidades (83,3%). A presença de comorbidades é um fator de risco para o desenvolvimento de formas mais graves da doença.⁽⁶⁾ O estudo de Woodruff et al. (2022)⁽²¹⁾ corrobora nossos achados ao demonstrar que mais de 50% dos pacientes pediátricos internados com COVID-19 apresentavam pelo menos uma comorbidade antes da admissão hospitalar. Conforme observado aqui, as comorbidades

Tabela 1. Caracterização dos indivíduos internados com COVID-19.

Variáveis	n = 62
Sexo masculino	39 (62,9%)
Brancos	51 (82,3%)
Idade (anos)	3,0 (0,4-10)
SpO ₂ admissão	98,5 (96-100)
FiO ₂ admissão	21 (21-21)
Tempo de internação (dias)	9 (5-23)
Comorbidades	43 (69,4%)
Assintomáticos	5 (8,1%)
Suporte ventilatório	26 (41,9%)
<i>Escala de Estado Funcional (FSS)</i>	
Funcionalidade adequada	28 (45,2%)
Disfunção leve	16 (25,8%)
Disfunção moderada	14 (22,6%)
Disfunção grave	1 (1,6%)
Disfunção muito grave	2 (3,2%)
<i>Ordinal Scale for Clinical Improvement</i> (pontos)	4 (3-5)
Escala de Lansky (pontos)	70 (40-85)
Óbitos	5 (8,1%)

Os dados foram expressos em n (%) ou mediana (percentil 25 – percentil 75). n = número de casos; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio.

Tabela 2. Comparação da amostra de indivíduos pediátricos internados com COVID-19 de acordo com a presença de alterações funcionais com base na FSS.

Variáveis	FSS ≤ 9 pontos n = 44	FSS ≥ 10 pontos n = 17	p
Sexo masculino	26 (59,1%)	13 (76,5%)	0,562
Peso (kg)	12,1 (6,4-36)	11,88 (6,9-21,9)	0,794
Idade (anos)	2 (0,4-10)	2,5 (0,4-9)	0,924
SpO ₂ admissão, %	99 (97-100)	98 (94-100)	0,487
FiO ₂ admissão, %	21 (21-21)	21 (21-28)	0,122
PaO ₂ /FiO ₂ admissão	161,5 (94,5-288,1)	109,9 (72,8-173,2)	0,346
Tempo de internação (dias)	7,5 (5-14)	21,5 (7-40)	0,016
Comorbidades	28 (63,6%)	15 (88,2%)	0,265
Comorbidade cardíaca	1 (2,3%)	5 (29,4%)	0,007
Comorbidade respiratória	5 (11,4%)	8 (47,1%)	0,013
Comorbidade neurológica	4 (9,1%)	8 (47,1%)	0,003
Comorbidade metabólica	6 (13,6%)	5 (29,4%)	0,275
Comorbidade oncológica	11 (25%)	1 (5,9%)	0,089
Imunossupressão	7 (15,9%)	1 (5,9%)	0,417
Traqueostomia	0 (0%)	4 (23,5%)	0,006
Suporte ventilatório			
Oxigenoterapia	17 (38,6%)	17 (100%)	<0,001
CNAF	7 (15,9%)	6 (35,3%)	0,176
VNI	3 (6,8%)	4 (23,5%)	0,180
VM	3 (6,8%)	8 (47,1%)	0,001
UTI admissão	11 (25%)	11 (64,7%)	0,019
Exames clínicos laboratoriais			
PCR	13,8 (1,8-54,9)	41,1 (7,3-112,9)	0,328
Dímeros D	1,4 (0,6-2,2)	1,1 (0,6-3,6)	0,957
Linfócitos	3,4 (1,9-6,4)	2,1 (0,8-3,1)	0,144
Leucócitos	9 (5,5-11,7)	7,8 (5,6-11,7)	0,816
Plaquetas	289 (192-418)	229 (143-326)	0,337
Óbitos	3 (6,8%)	2 (11,8%)	0,616

Os dados foram expressos em n (%) ou mediana (percentil 25 - percentil 75). FSS = Escala de Estado Funcional; n = número de casos; kg = quilogramas; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; CNAF = cânula nasal de alto fluxo; VNI = ventilação mecânica não invasiva; VM = ventilação mecânica invasiva; UTI = unidade de terapia intensiva; PCR = proteína C reativa.

Tabela 3. Regressão linear univariada e multivariada considerando a variável dependente tempo de internação (logaritmo).

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	β	IC	p	β	IC	p
FSS, pontos	0,397	0,036-0,159	0,002	0,349	0,028-0,143	0,004
Comorbidades	0,404	0,313-1,323	0,002	0,357	0,246-1,200	0,004
Escala de Lansky, pontos	-0,406	-0,024-0,006	0,002	-	-	-
Ordinal Scale for Clinical Improvement, pontos	0,327	0,055-0,460	0,014	-	-	-

β = coeficiente de regressão linear; IC = intervalo de confiança.

cardíacas, respiratórias, oncológicas e neurológicas são as mais prevalentes na literatura.^(21,22)

A maioria da amostra estudada apresentava pelo menos uma comorbidade antes do diagnóstico e internação por COVID-19. Apesar de não ter sido feito uma avaliação preliminar, as alterações de funcionalidade encontradas na admissão hospitalar podem estar relacionadas à presença de comorbidades prévias. Outros estudos sugerem que pacientes com doenças crônicas apresentam comprometimento do funcionamento, desempenho motor e independência.^(23,24) Kolman et

al. (2018)⁽²⁵⁾ demonstraram que o estado funcional e a mobilidade são preditores de saúde e qualidade de vida em pacientes neurológicos.

Nosso estudo mostrou que o grupo de pacientes com FSS ≥ 10 pontos apresentou um maior tempo de internação. O tempo de permanência no hospital relaciona-se à presença de patologias crônicas prévias, pois pacientes com comorbidades necessitam de mais assistência à saúde.⁽²⁶⁾ De acordo com a literatura, o tempo de internação em pacientes pediátricos com COVID-19 varia de 1 a 20 dias, e a presença

de comorbidades é observada em menos de 35% dos casos.⁽²⁷⁻²⁹⁾ O maior tempo de internação no presente estudo pode ser devido à maior prevalência de comorbidades e à complexidade da nossa amostra.

O estudo de Pollack et al., em 2009,⁽¹⁶⁾ evidenciou que maiores escores de FSS no momento da admissão hospitalar correlacionam-se com um maior tempo de internação e um maior uso de ventilação mecânica. Além disso, pacientes com escores mais altos na alta hospitalar tendem a ter piores desfechos clínicos nos três anos subsequentes.⁽³⁰⁾ Assim, a avaliação do estado funcional de pacientes pediátricos com COVID-19 durante a internação pode ser considerada um instrumento útil que pode auxiliar na fisioterapia de grupos de maior risco.

O grupo de crianças com FSS ≥ 10 pontos necessitou de mais oxigenoterapia, suporte por cânula nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva e ventilação mecânica invasiva. Semelhante a outros estudos, poucos casos de crianças evoluíram para a forma grave de COVID-19. Entretanto, a presença de comorbidades é um fator incisivo e está presente na maioria dos pacientes que necessitam de suporte ventilatório e internação em UTI.^(3,31-33)

O papel da COVID-19 nas alterações funcionais em crianças permanece incerto, visto que muitas apresentavam comorbidades prévias que contribuíram para tais alterações. A necessidade de internação em UTI também pode estar associada a comorbidades e históricos médicos complexos.⁽³⁴⁾ A COVID-19 pode exacerbar uma doença crônica coexistente ou ser um fator adicional no curso clínico grave de um paciente, além de alterar sua funcionalidade. Portanto, a influência de comorbidades e infecção por SARS-CoV-2 no desfecho clínico pode ser combinada.⁽²⁸⁾

Este estudo avaliou prospectivamente crianças hospitalizadas diagnosticadas com COVID-19 por um ano e quatro meses. Foi realizado em um único

centro, fato que pode limitar a generalização de seus achados para diferentes populações. Estudos adicionais são necessários para identificar resultados a longo prazo, bem como estudos multicêntricos envolvendo tamanhos amostrais maiores. Não foi avaliado o uso de medicamentos devido à heterogeneidade da amostra analisada. Isso pode ser considerado uma limitação do estudo, pois alguns medicamentos podem influenciar alguns domínios da escala de estado funcional. Apesar destas limitações, nosso estudo é um dos pioneiros na avaliação da funcionalidade de pacientes pediátricos diagnosticados e internados com COVID-19 no Brasil.

Em conclusão, foram encontradas alterações funcionais em aproximadamente 53% dos pacientes pediátricos internados com COVID-19 em um hospital do sul do Brasil. Maiores alterações no estado funcional foram associadas à presença de comorbidades prévias, maior necessidade de suporte ventilatório e maior tempo de internação. A FSS é indispensável para avaliar o estado funcional de pacientes pediátricos internados com COVID-19 pois é validado para a população brasileira, simples de aplicar e essencial para auxiliar no manejo fisioterapêutico.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Pesquisa bibliográfica: GMC, CJS, GHA, DSM, LKBA, CM e BZ; coleta de dados: GMC, CJS, GHA e BZ; delineamento do estudo: GMC, CJS, DSM, LKBA, CM e BZ; análise de dados: GMC, CJS e BZ; preparo do manuscrito: GMC, CJS, GHA, DSM, LKBA, CM e BZ; revisão do manuscrito: DSM, LKBA, CM e BZ.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os colaboradores e participantes do estudo. O financiamento foi obtido por meio do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

- Du H, Dong X, Zhang J-J, Cao Y-Y, Akdis M, Huang P-Q, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*. 2021;76(2):510-532. <https://doi.org/10.1111/all.14452>.
- Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):707-713. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
- Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 across the United States. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):176-184. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5052>.
- Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol*. 2020;128:104395. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>.
- Shkerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):868-873. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>.
- Sena GR, Lima TPF, Vidal SA, et al. Clinical characteristics and mortality profile of COVID-19 patients aged less than 20 years old in Pernambuco – Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(4):1507-1512. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1368>.
- Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>.
- da Silva e Silva CM, do Nascimento Andrade A, Nepomuceno B, et al. Evidence-based physiotherapy and functionality in adult and pediatric patients with COVID-19. *J Hum Growth Dev*. 2020;30(1). <https://doi.org/10.7322/JHGD.V30.10086>.
- Schaan CW, Vieira VS, Miller C, Peiter APD, Piccoli T, Cavion G, et al. Hospital physical therapy management in pediatric patients with COVID-19: Case reports. *Rev Paul Pediatr*. 2020;39:e2020238. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020238>.
- Pinto TF, Carvalho CRF. SARS CoV-2 (COVID-19): lessons to be learned by Brazilian Physical Therapists. *Braz J Phys Ther*.

- 2020;24(3):185-186. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.04.004>.
12. Boswell L, Weck M, Hayner A, Fjortoft T, Støen R, Adde L, et al. The impact of prolonged hospitalization on infant motor development compared with healthy controls. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(S5):79-80. https://doi.org/10.1111/dmcn.8_12886.
 13. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
 14. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135:104715. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104715>.
 15. Bastos VCS, Carneiro AAL, Barbosa MDSR, Andrade LB. Brazilian version of the Pediatric Functional Status Scale: Translation and cross-cultural adaptation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):301-307. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180043>.
 16. Pollack MM, Holubkov R, Glass P, Dean JM, Meert KL, Zimmerman J, et al. Functional status scale: New pediatric outcome measure. *Pediatrics*. 2009;124(1):e18-28. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1987>.
 17. World Health Organization. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. World Heal Organ. 2020;(February 18, 2020, Geneva, Switzerland).
 18. Lansky LL, List MA, Lansky SB, Cohen ME, Sinks LF. Toward the development of a play performance scale for children (PPSC). *Cancer*. 1985;56(7 Suppl):1837-1840. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851001\)56:7+<1837::AID-CNCR2820561324>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851001)56:7+<1837::AID-CNCR2820561324>3.0.CO;2-Z).
 19. Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and Sample Size for Health Researchers: a tool for calculating sample size and statistical power designed for health researchers. *Clin Biomed Res*. 2020;40(4):247-253. <https://doi.org/10.22491/2357-9730.109542>.
 20. Pereira GA, Schaan CW, Ferrari RS. Functional evaluation of pediatric patients after discharge from the intensive care unit using the Functional Status Scale. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):460-465. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170066>.
 21. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2022;149(1):e2021053418. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053418>.
 22. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020;146(4):e2020009399. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009399>.
 23. Netto ART, Wiesiolek CC, Brito PM, Rocha GA da, Tavares RMF, Lambertz KM. Functionality, school participation and quality of life of schoolchildren with cerebral palsy. *Fisioter Mov*. 2020;33. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ao29>.
 24. Camargos ACR, Lacerda TTB de, Barros TV, Silva GC da, Parreiras JT, Vidal TH de J. Relationship between functional independence and quality of life in cerebral palsy. *Fisioter Mov*. 2012;25(1). <https://doi.org/10.1590/s0103-51502012000100009>.
 25. Kolman SE, Glanzman AM, Prosser L, Spiegel DA, Baldwin KD. Factors that Predict Overall Health and Quality of Life in Non-Ambulatory Individuals with Cerebral Palsy. *Iowa Orthop J*. 2018;38:147-152. PMID: 30104938. PMCID: PMC6047378.
 26. Hudson SM. Hospital readmissions and repeat emergency department visits among children with medical complexity: an integrative review. *J Pediatr Nurs*. 2013;28(4):316-339. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2012.08.009>.
 27. Gonçalves ALN, Feitoza AC, Albuquerque LJV, Falcão ACAM, Rocha MAW, Novais DMGA, et al. COMORBIDADES ASSOCIADAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS POSITIVOS COM COVID-19. *Braz J Infect Dis*. 2021;25:101104. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101104>.
 28. Mania A, Pokorska-Spiwak M, Figlerowicz M, Pawłowska M, Mazur-Melewska K, Faltin K, et al. Pneumonia, gastrointestinal symptoms, comorbidities, and coinfections as factors related to a lengthier hospital stay in children with COVID-19—analysis of a paediatric part of Polish register SARSTER. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(3):196-204. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1995628>.
 29. Nallasamy K, Angurana SK, Jayashree M, Mathew JL, Bansal A, Singh MP, et al. Clinical Profile, Hospital Course and Outcome of Children with COVID-19. *Indian J Pediatr*. 2021;88(10):979-984. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03572-w>.
 30. Pinto NP, Rhinesmith EW, Kim TY, Ladner PH, Pollack MM. Long-Term Function after Pediatric Critical Illness: Results from the Survivor Outcomes Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3):e122-e130. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001070>.
 31. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):592-603. <https://doi.org/10.3906/SAG-2004-174>.
 32. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240-246. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.
 33. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* - NCBI Bookshelf. 2020.
 34. Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, Menard J, Hambleton IR. Covid-19 in children in the United States: Intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag Pract*. 2020;26(4):325-333. <https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000001190>.



Predição de risco para o prognóstico de Apneia Obstrutiva do Sono em pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica

Adriana Fontes Hora¹, Lara Maris Nápolis¹, Débora Strose Villaça¹,
Renata dos Santos¹, Thales Delmondes Galvão¹,
Sonia Maria Guimarães Togeiro¹, Lia Rita Bittencourt¹,
Luiz Eduardo Nery¹

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

Recebido: 27 setembro 2021.

Aprovado: 07 setembro de 2022.

Trabalho realizado em uma clínica
particular na cidade de São Paulo, (SP),
Brasil.

RESUMO

Objetivos: (i) Avaliar as medições antropométricas e as características clínicas e perfis de qualidade de vida dos pacientes estudados, (ii) determinar a ocorrência e severidade da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) por meio de polissonografia e (iii) identificar os melhores indicadores antropométricos e clínicos para prever a AOS em pacientes obesos que são candidatos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** Estudo prospectivo de observação conduzido em uma clínica particular, por meio de amostragem consecutiva de pacientes qualificados para cirurgia bariátrica com IMC ≥ 40 ou IMC de ≥ 35 kg/m² e comorbidades associadas à obesidade. **Resultados:** Inicialmente, 60 pacientes foram selecionados, dos quais 46 concordaram em participar de avaliação pré-operatória. A AOS foi observada em 76% dos pacientes, sendo que 59% deles apresentavam AOS de moderada a grave, com uma predominância de homens nesses grupos. Entre as variáveis que sugerem diferença estatística entre os grupos, a relação cintura/quadril (RCQ) foi o único fator clínico associado à pontuação no índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 , com um valor de corte de 0.95. Os resultados mostram que pacientes com uma pontuação acima de 0,95 têm três vezes mais probabilidade de apresentarem apneia de moderada a grave. **Conclusão:** O melhor fator de risco para o prognóstico de AOS de moderada a grave foi apresentado na pontuação de RCQ, com um valor de corte de 0,95 ou acima.

Descritores: Apneia Obstrutiva do Sono; Cirurgia bariátrica; Antropometria; Relação cintura/quadril.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a obesidade um dos dez maiores problemas de saúde pública no mundo, sendo descrita como uma doença cada vez mais frequente, cuja prevalência triplicou ao longo dos últimos 40 anos, afetando cerca de 13% da população adulta mundial e 18.9% dos adultos no Brasil.^(1,2)

Tal aumento na ocorrência de obesidade se relaciona a um aumento de outras comorbidades, incluindo a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), apresentando uma associação causal bem estabelecida. A obesidade e a AOS são problemas de saúde extremamente comuns, caracterizados por perturbação da homeostase de glicose, resistência à insulina, além de hipercolesterolemia e hiperlipidemia.⁽³⁻⁶⁾ A AOS é fortemente associada à adiposidade visceral, sendo que ambas as condições são relacionadas a complicações cardiovasculares e metabólicas.^(7,8) Em um estudo epidemiológico (EPISONO) envolvendo uma amostra representativa de adultos da capital de São Paulo, Brasil, a ocorrência de AOS foi detectada em 32.8% da população-alvo.⁽⁹⁾

Entre as várias opções terapêuticas para pacientes com obesidade grave, a cirurgia bariátrica/metabólica (CBM) é um procedimento restritivo e associado a uma má absorção que pode levar a uma perda de peso significativa, bem como modular o perfil metabólico do paciente.⁽¹⁰⁾ Diversos estudos têm mostrado que a prevalência de AOS em indivíduos que são candidatos à CBM é mais alta que na população em geral.⁽¹¹⁻¹³⁾ Entretanto, não se sabe se, em relação à população em geral, a ocorrência de AOS na população composta predominantemente de indivíduos jovens que buscam esse tipo específico de tratamento em São Paulo é diferente daquela descrita na literatura.

Embora seja o teste padrão ouro para o diagnóstico de AOS⁽¹⁴⁾ na prática clínica, nem sempre é possível oferecer a polissonografia (PSG) a todas as pessoas, seja pelo custo ou a disponibilidade de serviços capazes de fornecer um teste de PSG de alta qualidade. Dessa maneira, é necessário que se colem dados clínicos e antropométricos para a estratificação do paciente em relação ao alto risco de AOS, a fim de obter um encaminhamento para PSG. A revisão da literatura revela que ainda não foram

Endereço para correspondência:

Adriana Fontes Hora. Universidade Federal de São Paulo, Rua Coronel Lisboa, 966, Vila Clementino, CEP 04039-002, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: +55 (11) 5576-4848 voip 1494. E-mail: hdr21@yahoo.com.br

Apoio Financeiro: Private financial support of Gastro Obeso Center (GOC); AFIP (Associação de Fundo de Incentivo a Pesquisa).

descritas medidas ou critérios que possam cumprir com tal objetivo. Nesse sentido, alguns estudos têm sugerido medições da circunferência do pescoço e abdômen, bem como a relação cintura/quadril, como estratégias alternativas de avaliação ao uso somente de IMC, porém, sem determinarem um valor específico de corte para tal.^(3,15-17) Embora já existam inúmeros estudos que tenham abordado a prevalência da Apneia Obstrutiva do Sono em candidatos à cirurgia bariátrica, o principal atributo que difere este estudo dos demais é que aqui são objetivamente definidas medidas antropométricas que podem ser facilmente obtidas durante avaliação clínica, estabelecendo um ponto de corte para definir aqueles que deveriam ser encaminhados à polissonografia. Outros estudos não possuem tal objetividade ou clareza.

Portanto, os objetivos deste estudo envolvendo pacientes obesos qualificados para a intervenção com CBM em uma clínica particular são os seguintes: (i) avaliar as medições antropométricas e as características clínicas e perfis de qualidade de vida desses pacientes, (ii) determinar a ocorrência e severidade de AOS por meio de polissonografia e (iii) identificar os melhores indicadores antropométricos e clínicos para prever a ocorrência de AOS em indivíduos obesos.

MÉTODOS

A fim de alcançar os objetivos propostos mencionados, um estudo prospectivo de observação foi conduzido de junho de 2015 a outubro de 2018, por meio de uma amostragem consecutiva de pacientes qualificados para cirurgia bariátrica/metabólica em uma clínica particular, Gastro Obeso Center (GOB), na cidade de São Paulo, Brasil, com diagnóstico de obesidade e IMC ≥ 40 ou IMC de ≥ 35 kg/m², além de comorbidades associadas à obesidade. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, protocolo nº 503.590, aprovado em 12/20/2013, com um Certificado de Apresentação para Apreciação Ética, número 18258413.4.0000.5505.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: pacientes diagnosticados com obesidade e encaminhados para cirurgia bariátrica/metabólica com mais de 18 anos, tanto homens quanto mulheres, apresentando um índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 ou ≥ 35 kg/m² e comorbidades associadas e que tenham concordado em participar do estudo ao assinarem um consentimento livre e esclarecido.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados em relação às características dos indivíduos: privação do sono (<4 horas/noite); transtornos psiquiátricos que poderiam evitar a participação nos testes; insônia; diagnóstico de alcoolismo; trabalho em turnos; pacientes que estivessem fazendo uso de medicamentos neurolépticos ou hipnóticos; presença de doenças clínicas descompensadas; transtornos de aprendizagem que impedissem de completar os questionários e presença de transtornos de movimento (doenças neuromusculares, reumáticas ou ortopédicas), uma

vez que os questionários que abordam a qualidade de vida se referem a habilidades de movimento, além de pacientes submetidos a tratamento de AOS.

A avaliação clínica consiste em exames físicos que avaliam as características antropométricas dos pacientes, estado geral de saúde e comorbidades. Conduziu-se também uma revisão do histórico médico do paciente, a fim de serem obtidas informações a partir da ultrassonografia abdominal completa.

Para a classificação do *status* nutricional, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado em kg/m². As circunferências abdominal e de quadril foram avaliadas por meio de uma fita métrica com o paciente despido e em posição ereta. As medidas se deram ao nível do umbigo e sobre a porção mais larga do quadril, respectivamente. Esses dados foram então utilizados para calcular a relação cintura/quadril (RCQ). A circunferência do pescoço foi medida por meio de uma linha horizontal ao ponto médio da cartilagem tiroide.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Em relação aos tecidos macios, mediram-se as amígdalas palatinas e a classificação de Mallampati modificada foi avaliada.⁽¹⁸⁾

A Escala de Sonolência Epworth (ESE) é uma avaliação subjetiva acerca da sonolência diurna excessiva (SDE).^(19,20) A pontuação máxima é de 24 pontos, sendo que pacientes com uma pontuação acima de ou igual a 10 foram considerados sonolentos.

O Questionário de Berlim contém perguntas sobre sono, ronco, presença de pausas respiratórias, sonolência durante o dia, IMC e hipertensão arterial sistêmica. As respostas obtidas foram usadas para classificar o risco de AOS nos pacientes.⁽²¹⁻²³⁾

O Questionário sobre os Resultados Funcionais do Sono (FOSQ) mensura a qualidade de vida e foi projetado especificamente para pessoas com transtornos do sono.⁽²⁴⁾ Os resultados permitem que profissionais da saúde analisem como a terapia poderia melhorar a qualidade de vida do paciente com relação ao sono. Ao completarem o questionário periodicamente, os pacientes fornecem informações importantes sobre a efetividade do tratamento.

O *Medical Outcomes Short-Form Health Survey* (SF-36) é um questionário multidimensional que contém 36 itens, nas seguintes 8 escalas ou componentes: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens), além de uma pergunta relacionada a uma avaliação comparativa entre as condições de saúde atuais e anteriores. São avaliados aspectos de saúde tanto negativos (doença ou enfermidade) quanto positivos (bem-estar).⁽²⁵⁾

A PSG noturna foi conduzida no Instituto do Sono por meio de polissonografia digital (Embla ® N7000, Embla Systems, Inc., Broomfield, CO, EUA). Eletrodos superficiais foram utilizados para gravar os seguintes procedimentos: eletroencefalografia (EEG) (C3-A2, C4-A1, O2-A1, O1-A2), eletromiografia do queixo e da tíbia

anterior, eletro-oculograma bilateral e eletrocardiografia (eletrodo V1 modificado). A respiração foi monitorada utilizando uma cânula nasal medindo o fluxo por meio de um transdutor de pressão juntamente a um termistor. O esforço respiratório foi avaliado por pletismografia de indutância do tórax e abdômen.

A oximetria de pulso foi usada para medir a saturação de oxigênio. A posição corporal foi avaliada colocando o sensor sobre a região do osso esterno. Um microfone traqueal permitiu que o ronco fosse gravado.

Os estágios do sono, os eventos respiratórios, despertares e movimentos periódicos dos membros foram avaliados com base nos critérios da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM),⁽¹⁴⁾ bem como as pontuações tanto de apneias e hipopneias foram avaliadas de acordo com os respectivos protocolos recomendados.^(14,26)

Os seguintes parâmetros foram obtidos: latência do sono em minutos; latência do sono em minutos REM; tempo de sono total (TST) em minutos; eficiência do sono; estágios do sono (0, 1, 2, 3 e REM) calculados como uma porcentagem de TST; índice de despertar (ID) (por hora de sono); eventos respiratórios (apneias, hipopneias e despertares relacionados ao esforço respiratório); saturação de oxiemoglobina em porcentagem (basal, média, mínima e porcentagem de tempo de gravação total com $SpO_2 < 90\%$); índice de dessaturação de oxiemoglobina; índice de dessaturação de sono REM, índice de dessaturação de sono não REM e índice de dessaturação de oxigênio (IDO) = número total de dessaturações/tempo de sono total (min) x 60.

O cálculo amostral foi realizado utilizando o programa G Power com base em dados prévios de um estudo-piloto, com uma amplitude de efeito de $f: 0.25$ (Teste F (Manova)) e $p \leq 0,05$, bem como uma potência observada de 0,90 para comparar o ponto-base de IAH entre os quatro grupos, conforme descritos na avaliação polissonográfica: i) sem AOS, ii) com AOS leve ($\geq 5-15$), iii) com AOS moderada ($> 15-30$) e iv) com AOS grave (> 30). Portanto, o tamanho amostral necessário foi estimado em $n = 40$ voluntários, presumindo 20% de perda amostral, gerando uma amostra necessária de $n = 48$ voluntários.

A análise estatística foi conduzida no programa SPSS (IBM, SPSS Statistics para Windows, Versão 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para verificar a normalidade das variáveis contínuas. O escore Z foi usado para padronizar dados que não seguiram a curva de distribuição normal.

Para a caracterização dos grupos estudados, aplicou-se uma análise descritiva (média $\pm$ desvio-padrão). Para a análise das variáveis polissonográficas e dos questionários, o Modelo Linear Generalizado Univariado (GLM) foi empregado para comparar os grupos. A análise dos dados categóricos foi conduzida por meio do teste de Qui-quadrado e, quando necessário, Teste de Fisher.

O nível de significância adotado para este estudo foi de $\alpha \leq 0,05$. A curva de operação do receptor

(ROC) foi explorada e construída para estabelecer pontos de corte para as medições antropométricas como predição de risco para o prognóstico de AOS (considerando um IAH ≥ 15).

RESULTADOS

Inicialmente, 60 pacientes foram selecionados, dos quais 46 concordaram em participar da avaliação pré-operatória (dez preferiram não se submeter a exames médicos, três não se encaixaram nos critérios de inclusão devido à ausência de comorbidades associadas a um IMC abaixo de 40, além de um que foi excluído devido ao uso de neurolépticos).

A AOS foi observada em 76% dos pacientes na amostra deste estudo, 17% com apneia leve, 24% com moderada e 35% com grave. A Tabela 1 mostra os dados descritivos da amostra a partir da comparação dos seguintes quatro grupos: grupo grave, com os maiores valores de circunferência da cintura ($p=0,008$), RCQ ($p=0,03$), SDE ($p=0,04$), maior porcentagem de risco de apneia ($p=0,009$) e maior associação com esteatose hepática ($p=0,04$) e hipertensão arterial ($p=0,009$). O grupo de AOS leve apresentou uma maior prevalência de mulheres.

A Tabela 2 mostra a comparação das variáveis polissonográficas entre os quatro grupos: sem AOS e com AOS (leve, moderada ou grave). Na avaliação do Índice de Apneia Hipopneia (IAH), conforme esperado, foram indicadas diferenças significativas entre os grupos, uma vez que essa variável foi o critério de classificação para a estratificação do paciente ($p<0,001$) (Tabela 2).

A avaliação de estágios do sono indicou uma significância estatística apenas no estágio N1, com uma diferença estatística entre os grupos, sendo que a maior porcentagem ocorreu no grupo de AOS grave, que também apresentou um maior índice de despertares ($p<0,001$). O grupo de AOS grave também teve maiores valores para IAH, IAH REM, IAH NREM e IAH supino, seguido do grupo de AOS moderada ($p<0,001$). Já na avaliação da SpO_2 média ($p=0,002$), basal ($p=0,03$) e mínima ($p=0,001$), conforme a Tabela 2, o grupo de AOS grave apresentou menores níveis de saturação. Na avaliação de $SpO_2 < 90\%$, uma maior porcentagem de dessaturação foi encontrada no grupo de AOS grave em comparação aos outros grupos ($p<0,001$). Por sua vez, a avaliação do índice de dessaturação em relação a REM, não REM e índice de dessaturação oxigênio (IDO), mostrou que o grupo de AOS grave teve maiores índices, seguido do grupo de AOS moderada ($p<0,001$).

A análise da amostra total de pacientes obesos com AOS (categorias de moderada a grave, IAH ≥ 15) e com base na análise preliminar dos dados descritivos, as seguintes variáveis foram identificadas com diferença estatística entre os grupos: sonolência (ESE), circunferência abdominal e RCQ (ver Tabela 1). Já a análise dessas variáveis como fatores de risco de IAH ≥ 15 contemplou as variáveis antropométricas, sendo que a RCQ foi identificada como o melhor indicador,

Tabela 1. Dados descritivos da amostra.

Variáveis	Total (n = 46)	Sem AOS (n = 11)	AOS Leve (n = 8)	AOS Moderada (n = 11)	Grave AOS (n = 16)	P
Idade (anos)	39 ± 9	32 ± 7	40 ± 10	37 ± 7	40 ± 9	0.07
Feminino Gênero	26 (56.5%)	7 (63.6%)	8 (100%) [□]	5 (45.5%)	6 (37.5%)	0.02 [□]
Peso (kg)	120.0 ± 2.5	115.0 ± 15.0	110.0 ± 12.8	112.0 ± 23.0	130.5 ± 22.0	0.11
Altura (m)	1.6 ± 8.0	1.6 ± 9.0	1.6 ± 5.0	1.6 ± 10.0	1.7 ± 6.5	0.06
RCQ	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.06	0.85 ± 0.09 [*]	0.93 ± 0.08	0.95 ± 0.08	0.03 [*]
CCi (cm)	123.0 ± 13.6	117.0 ± 7.6 ^Δ	115.5 ± 6.0 [*]	118.0 ± 12.0	130.0 ± 14.0	0.008 ^{Δ*}
CC (cm)	38.0 ± 4.0	39.0 ± 3.0	35.9 ± 3.6	38.0 ± 4.0	40.0 ± 4.0	0.11
IMC (kg/m)	42.0 ± 5.0	41.0 ± 5.0	41.0 ± 4.0	40.8 ± 5.5	43.0 ± 5.0	0.54
Classificação Mallampati Modificada						
Grau 2	11 (23.9%)	5 (45.4%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	0.07
Grau 3	22 (47.8%)	4 (18.2%)	5 (22.7%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	
Grau 4	13 (28.3%)	2 (15.5%)	0 (0%)	3 (23.0%)	8 (61.5%)	
Amígdalas						
Grau 1	41 (89.1%)	11 (26.8%)	7 (17.1%)	10 (24.4%)	13 (31.7%)	0.41
Grau 2	5 (10.9%)	0 (0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	
HAS						
Sim	15 (32.6%)	1 (6.7%)	0 (0%) [*]	5 (33.3%)	9 (60.0%)	0.009 [□]
DM2						
Sim	4 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	0.27
DLP						
Sim	7 (15.1%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (42.8%)	0.70
Hipotireoidismo						
Sim	5 (10.9%)	0 (0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	0.56
Esteatose hepática						
Sim	38 (82.6%)	6 (15.8%)	7 (18.4%)	10 (26.3%)	15 (39.5%) [□]	0.04 [□]
Questionários						
ESE	13.0 ± 4.2	8.3 ± 2.3 ^Δ	12.0 ± 3.7	12.4 ± 5.2	14.7 ± 3.6	0.04 ^Δ
Berlim						
(Risco de AOS)	32 (69.6%)	2 (6.3%)	4 (12.5%)	10 (31.2%)	16 (50.0%) [□]	0.009 [□]
Qualidade de vida						
SF-36 total	39.9 ± 15.5	43.0 ± 17.5	39.5 ± 19.6	32.5 ± 7.0	44.0 ± 15.0	0.22
FOSQ Total	14.0 ± 3.0	14.7 ± 4.0	14.3 ± 3.0	15.0 ± 2.0	14.0 ± 4.0	0.96

CCi: circunferência da cintura; CC: circunferência cervical; RCQ: relação cintura/quadril; ESE: Escala de Sonolência Epworth; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DLP: dislipidemia, SF36: *Short-Form Health Survey*; FOSQ: Questionário sobre os Resultados Funcionais do Sono (FOSQ); IMC: Índice de Massa Corpórea. RCQ: * leve vs grave, p = 0,02; Circunferência abdominal: Δ sem AOS vs grave, p = 0,03; * leve vs grave, p = 0,02; ESE: Δ grupo sem AOS vs grave, p = 0,002; Gênero: × diferença estatística intragrupo AOS leve: feminino (8) vs. masculino (0); Berlin: × diferença estatística intragrupo AOS grave, sim (n: 16) vs não (n: 1); Esteatose hepática: × diferença estatística intragrupo grupo AOS grave, sim (n: 15) vs não (n: 1); HAS: * estatística diferença entre grupo AOS grave, sim (n: 9) vs AOS leve (n: 0).
Teste de Qui-quadrado/Fisher; p < 0.05; teste GLM Univariado.

possuindo uma área sob a curva de 0,77 (p = 0,02) com um valor de corte de 0,95. A circunferência do pescoço também se mostrou uma forte predição de risco para o prognóstico de AOS (AUC:0,59, p:0,30), mas não foi considerada um fator significativo. (Figura 1). A Figura 1 ilustra a RCQ como uma variável de predição de AOS de moderada a grave.

A Figura 2 demonstra a comparação de RCQ entre os grupos "sem AOS + leve" e "moderada + grave".

A Tabela 3 indica que na avaliação da RCQ em pacientes com AOS de moderada a grave (IAH > 15 eventos/h), 57% dos indivíduos com IAH > 15

apresentaram uma RCQ alterada (> 0,95) (positivo verdadeiro) e 19% dos voluntários com AOS leve ou sem AOS (IAH < 15) apresentaram uma RCQ > 0,95 (falso positivo).

Na Tabela 4, o VPP de RCQ demonstra que 83% dos pacientes com RCQ > 0,95 têm AOS (IAH > 15), com uma acurácia diagnóstica de 66%. A Tabela 4 mostra também a razão de probabilidade das variáveis, sendo tanto um teste positivo (RCQ > 0,95 na amostra com IAH > 15) quanto um teste negativo (RCQ < 0,95 na amostra com IAH > 15).

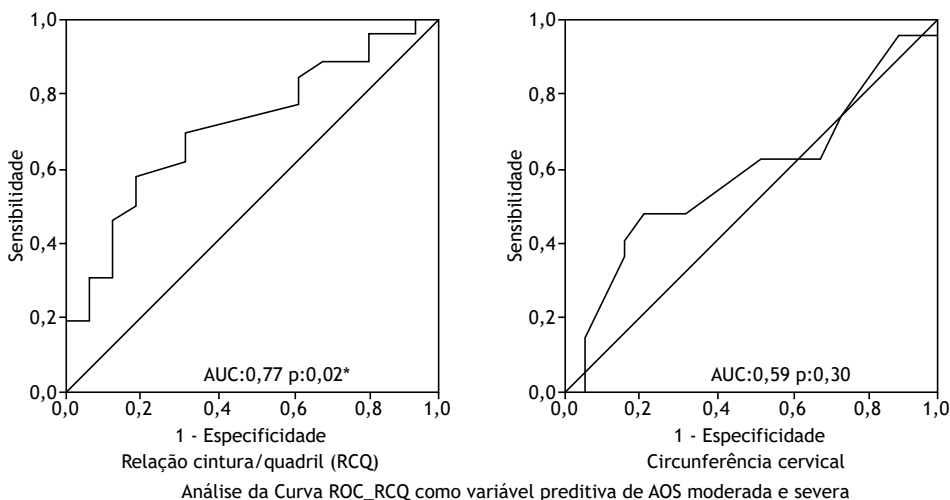
Tabela 2. Comparação de polissonografia entre grupos.

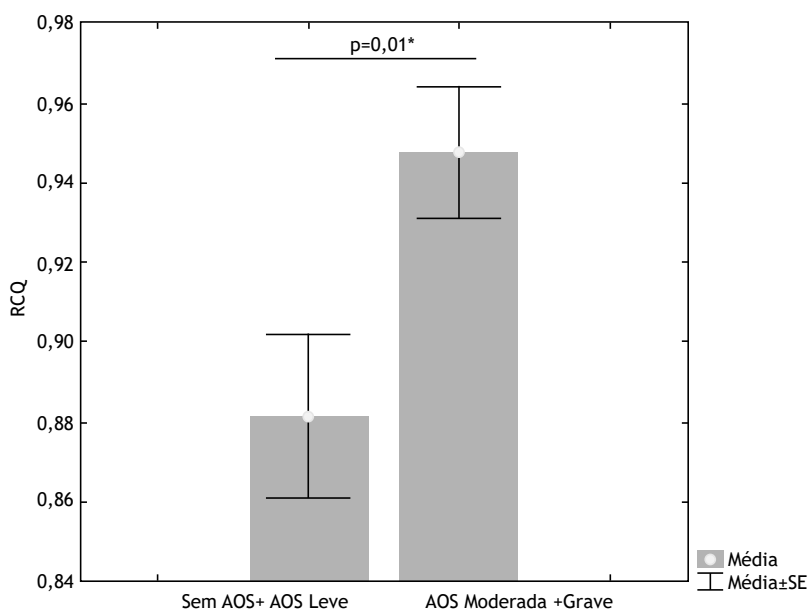
Variáveis	Total (n = 46)	Sem AOS (n = 11)	AOS Leve (n = 8)	AOS Moderada (n = 11)	AOS Grave (n = 16)	p
Eficiência do sono	82.6 ± 10.2	83.7 ± 9.6	86.0 ± 13.3	79.4 ± 14.6	83.4 ± 3.8	0.70
TST	341.3 ± 62.2	366.7 ± 79.0	329.0 ± 64.6	318.0 ± 70.0	346.0 ± 35.4	0.29
N1	12.4 ± 11.0	11.3 ± 13.3	8.2 ± 4.9	7.6 ± 2.9 °	18.6 ± 13.0	0.05 °
N2	51.8 ± 7.2	49.4 ± 8.9	52.5 ± 7.3	51.5 ± 4.0	53.4 ± 7.8	0.56
N3	18.6 ± 9.0	21.5 ± 9.3	21.0 ± 5.6	21.4 ± 6.6	13.5 ± 10.3	0.13
REM	17.0 ± 6.7	17.8 ± 8.6	18.2 ± 5.4	19.5 ± 5.8	14.5 ± 6.0	0.24
ID	25.7 ± 23.1	14.2 ± 15.2 Δ	12.8 ± 8.1 *	12.5 ± 5.0°	49.2 ± 22.2	<0.001 Δ*°
IAH	30.0 ± 30.5	2.2 ± 1.34 Δ#	10.0 ± 3.0 *	21.4 ± 4.4°	65.1 ± 29.9	<0.001 Δ*°#
IAH REM	39.2 ± 26.7	7.4 ± 8.41 Δ#	22.0 ± 9.1 * *	47.7 ± 17.9	62.0 ± 19.0	<0.001 Δ*°#
IAH NREM	30.4 ± 40.4	1.3 ± 1.0 Δ	7.6 ± 4.7 *	14.9 ± 5.2 °	72.4 ± 43.6	<0.001 Δ*°
IAH Supino	31.3 ± 31.9	2.7 ± 1.9 Δ#	12.2 ± 11.8 *	27.7 ± 8.6°	65.8 ± 30.0	<0.001 Δ*°#
IAH Não supino	7.2 ± 11.5	2.2 ± 4.8	1.2 ± 2.1	6.8 ± 7.5	14.6 ± 16.5	0.08
SpO ₂ Basal	94.3 ± 2.1	95.4 ± 1.2 Δ	94.5 ± 1.5	94.9 ± 2.0	93.2 ± 2.5	0.03 Δ
SpO ₂ Médio	92.2 ± 2.4	94.3 ± 0.8 Δ	92.9 ± 1.0 *	93.1 ± 1.7°	89.8 ± 4.6	0.002 Δ*°
SpO ₂ Min	81.1 ± 9.8	87.9 ± 3.4 Δ	85.7 ± 3.0 *	80.0 ± 9.5	74.9 ± 11.3	0.001 Δ*
SpO ₂ <90%	12.2 ± 21.8	0.5 ± 0.8 Δ	3.8 ± 7.2 *	4.4 ± 5.0 °	29.9 ± 29.4	<0.001 Δ*°
Ind dessat REM	32.8 ± 24.0	7.0 ± 7.3 Δ#	20.6 ± 9.5 * *	42.6 ± 10.0	52.5 ± 22.4	<0.001 Δ*°#
Ind dessat NREM	21.5 ± 27.6	1.00 ± 0.99 Δ	5.6 ± 4.1 *	16.0 ± 7.2 °	49.9 ± 30.2	<0.001 Δ*°
IDO	28.4 ± 31.0	2.1 ± 1.0 Δ	8.6 ± 3.0*	21.7 ± 8.3 °	61.0 ± 30.7	<0.001 Δ*°

N1: estágio do sono 1; N2: estágio do sono 2; N3: estágio do sono 3; REM: movimento rápido dos olhos; ID: Índice de despertar; SpO₂: saturação; min SpO₂: Mínima saturação; Ind dessat: Índice de dessaturação; IDO: Índice de dessaturação de oxigênio = número total de dessaturações/tempo de sono total (min) x 60.

Diferenças estatísticas entre grupos: Δ Sem AOS vs AOS grave; # Sem AOS vs AOS moderada * leve vs AOS grave; * AOS moderada vs AOS leve; ° AOS moderada vs AOS grave; N1: ° p = 0,05; Despertar: Δ, p <0,001; * p <0,001; ° p <0,001; IAH: Δ p <0,001; * p <0,001; ° p <0,001; # p: 0,02. Saturação média: Δ p: 0,002; ° p: 0,04; Saturação basal: Δ p: 0,04; Saturação mínima: Δ p: 0,002; * p: 0,02; Sat <90: Δ p: 0,001; * p: 0,01; ° p: 0,005; IAH Supino: Δ p <0,001; *, p <0,001; ° p <0,001; índice de dessaturação REM: Δ, p <0,001; * p <0,001; * p: 0,03; índice dessat NREM: Δ p <0,001; * p <0,001 *; ° p: 0,001; IDO: Δ p <0,001; * <0,001; ° p <0,001; IAH REM: Δ, p <0,001; * p <0,001; * p: 0,005; IAH NREM: Δ p <0,001; * p <0,001; ° p <0,001.

Teste GLM Univariado, p <0,05 * Bonferroni *post hoc*.


Figura 1. Análise da Curva ROC_RCQ como variável preditiva de AOS moderada e severa.



Modelo Linear Generalizado Univariado. * $p < 0,005$

Figura 2. Comparação de RCQ em pacientes com diferentes graus de gravidade de AOS. Modelo Linear Generalizado Univariado.

Tabela 3. Avaliação da associação entre RCQ e AOS de moderada a grave

	IAH <15	IAH > 15	Total***
RCQ <0,95	13 (81.3%)	11 (42.3%) **	24
RCQ > 0,95	3 (18.7%) **	15 (57.7%)	18

RCQ: relação cintura/quadril. Teste exato de Fisher. **diferença entre grupos AOS; ***4 não informados - RCQ.

Tabela 4. Razão de probabilidades de teste positivo e negativo em IAH >15 eventos/h amostras.

Variável	Sens.	Sp.	VPN	VPP	RP (+)	RP (-)	Acurácia
RCQ	57%	81%	54%	83%	3.07	0.52	66%
ESE	88%	76%	90%	72%	2.44	0.18	73%
Circunferência abdominal	33%	65%	33%	67%	0.95	1.02	54%
Circunferência do pescoço	77%	37%	80%	33%	1.24	0.59	68%

RCQ: relação cintura/quadril; ESE: Escala de Sonolência Epworth; Sens. = sensibilidade; Sp. = Especificidade; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; RP(+) = razão de probabilidade positiva; RP(-) = razão de probabilidade negativa.

DISCUSSÃO

De maneira resumida, a análise de uma amostra de pacientes encaminhados a uma clínica particular para intervenção com CBM permite concluir sobre uma predominância de mulheres jovens com obesidade mórbida, com um aumento da sonolência durante o dia, bem como maior volume de gordura visceral e da relação cintura/quadril (RCQ). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a esteatose hepática estão entre as comorbidades mais frequentemente encontradas. A AOS foi observada em 76% dos pacientes, dos quais

59% tinham AOS de moderada a grave, com uma predominância de homens ($p = 0,01$). Nas variáveis com diferença estatística entre os grupos, a RCQ foi o único indicador de um IAH ≥ 15 , com um valor de corte de 0,95 e uma acurácia de 66%, com maiores valores preditivos positivos que os valores preditivos negativos, mostrando-se, assim, como um forte fator de risco para a triagem prognóstica desses pacientes, além de três vezes mais probabilidade de apresentar um aumento em pacientes com apneia de moderada a grave.

O perfil amostral deste estudo se mostrou consistente com aquele descrito na literatura, envolvendo uma maior demanda pela parte de mulheres jovens para a cirurgia a fim de tratar a obesidade, bem como uma maior ocorrência de AOS entre as comorbidades.^(27,28) Uma revisão sistemática de pacientes qualificados para a cirurgia bariátrica realizada pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) indicou a prevalência de pacientes com uma média de idade de 41 anos, IMC médio de 48,6 kg/m², sendo 79% do sexo feminino e 60,8% hipertensos.⁽²⁹⁾ Uma meta-análise publicada por Chang et al. envolvendo um total de 161.756 candidatos à cirurgia bariátrica relatou a prevalência de participantes com um média de idade de 44,6 anos, sendo 79% do sexo feminino e com um IMC de 45,6 kg/m². Entre os estudos que oferecem informações sobre comorbidades relacionadas à obesidade, 26% dos pacientes tinham diabetes tipo 2, 47% hipertensão, 28% dislipidemia, 7% doenças cardiovasculares e 25% AOS.⁽³⁰⁾ Na amostra deste estudo, o perfil populacional consiste em pacientes com uma gravidade clínica mais baixa que aquelas descritas na literatura (33% com HAS, 9% com diabetes tipo 2, resistência à insulina e LDL mais alto observado em 57% e 72% da amostra, respectivamente), o que pode ser atribuído à origem dos pacientes, ou seja, um perfil socioeconômico mais privilegiado e mais fácil acesso ao tratamento cirúrgico. A prevalência de sonolência na amostra deste estudo, avaliada por meio da ESE, se mostrou semelhante à descrição apresentada na literatura.⁽³¹⁻³³⁾

A ocorrência de AOS observada neste estudo é semelhante àquelas reportadas em outros estudos.^(12,13,34) Pacientes com AOS de moderada a grave mostraram uma maior sonolência e mais alterações significativas do ponto de vista antropométrico e clínico, em comparação aos grupos sem AOS ou com AOS leve, sem qualquer diferença no IMC. Além disso, esses pacientes apresentaram uma maior dessaturação e valores de saturação de base, médios e mínimos mais baixos. Inversamente, ao serem comparadas as variáveis antropométricas, clínicas, de sonolência, qualidade de vida e polissonográficas dos grupos de indivíduos sem apneia com aqueles com apneia leve, não foram encontradas quaisquer diferenças estatisticamente significativas.

Esse cenário como um todo corrobora as crescentes evidências de que a AOS leve não é um fator de risco independente que seja significativo para comorbidades cardiovasculares e metabólicas, incluindo disfunção endotelial, sensibilidade barorreflexa reduzida, inflamação sistêmica, hipertensão arterial sistêmica e resistência à insulina.⁽³⁵⁻³⁸⁾ Para a AOS de moderada a grave, diversos estudos têm indicado uma associação com a morbidade cardiovascular e suas complicações.⁽³⁵⁻³⁸⁾ Interessante mencionar que é bastante conhecido o papel fundamental da hipóxia intermitente no desenvolvimento de variabilidade cardiovascular na AOS, propagando a produção de espécies de oxigênio reativo e resultando em estresse oxidativo e inflamação.⁽³⁹⁾

Os achados deste estudo demonstram maiores efeitos da AOS de moderada a grave sobre os pacientes, uma vez que tais dados refletem uma adiposidade visceral e potencial para complicações associadas.

A obesidade por si só é um fator de risco para a AOS. Amplos estudos epidemiológicos têm relatado uma relação dose-resposta conectando a prevalência de AOS ao IMC e ao aumento das circunferências do pescoço e abdômen.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Algumas variáveis já vinham sendo previamente usadas na prática clínica, mas não há uma medição padronizada na literatura que seja mais usada para um modelo preditivo em relação à AOS, com circunferência de pescoço e abdômen e relação cintura/quadril (RCQ), uma vez que são de fácil obtenção e demonstram uma acurácia melhor que outras medidas, tais como o IMC, que não inclui os padrões de distribuição de gordura.^(3,16,17,40)

Um dos achados mais importantes deste estudo diz respeito à RCQ como o melhor indicador para identificar pacientes com AOS de moderada a grave, com uma sensibilidade de 57% e especificidade de 81%. Conforme indicado nas Tabelas 3 e 4, 57% dos indivíduos com um IAH > 15 têm uma RCQ > 0,95 (positivo verdadeiro) e 19% têm um IAH < 15 com uma RCQ > 0,95 (falso positivo). Portanto, observou-se que a RCQ apresentou três vezes mais probabilidade de aumentar (> 0,95) na amostra com IAH > 15. Esse achado é de extrema importância clínica, uma vez que pode ser aplicado na triagem de pacientes com AOS de moderada a grave com maiores riscos cardiovasculares associados e, conseqüentemente, um maior risco cirúrgico.

Além disso, a prevalência de AOS na população para a cirurgia bariátrica é mais alta que para a população em geral. Embora permaneça como o padrão ouro para o diagnóstico desses pacientes, a polissonografia nem sempre é de fácil acesso para todos, demandando, assim, tempo para o agendamento, mesmo em grandes centros urbanos. Portanto, a medição da RCQ neste estudo se mostrou útil como representante da AOS de moderada a grave, além de, combinadamente a outros critérios clínicos, ser utilizada para o encaminhamento preferencial à polissonografia e a identificação de pacientes com uma AOS de maior gravidade.

Apesar do tamanho amostral pequeno em comparação a alguns outros estudos descritos na literatura, este estudo incluiu uma ampla avaliação de todos os parâmetros polissonográficos, não apenas aqueles relacionados a eventos respiratórios durante o sono. Ainda, outra limitação deste estudo foi a ausência de métodos de imagem para avaliar a via aérea superior, a fim de explicar melhor as diferenças individuais entre os pacientes. Nesse sentido, uma análise visual da via aérea foi realizada e nenhuma mudança foi identificada entre os grupos.

Este estudo demonstrou que a AOS foi observada em 76% dos pacientes, sendo que 59% destes apresentaram apneia de moderada a grave. Além disso, a RCQ foi o melhor indicador de AOS de moderada a grave, com um valor de corte de 0,95, com três

vezes mais probabilidade de mostrar um aumento nesse grupo de pacientes.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesse envolvidos neste estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AFH: administradora deste estudo, supervisora, escritora, investigadora. LMN: supervisão. DSV e RS: investigadoras. TDG: aquisição de financiamento/recursos. SMT e LRB: supervisão, redação. LEN: supervisão, redação, investigação.

REFERÊNCIAS

1. WHO: World Health Organization. Obesity and Overweight: Global Strategy On Diet, Physical Activity And Health. Geneva: WHO; 2003.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilante Brasil 2016. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde.
3. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1592-9. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00587.2005>. PMID:16160020.
4. Castaneda A, Jauregui-Maldonado E, Ratnani I, Varon J, Surani S. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea. *World J Diabetes*. 2018;9(4):66-71. <http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v9.i4.66>. PMID:29765510.
5. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, et al. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):105. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0102-3>. PMID:26391008.
6. Joosten SA, Hamilton GS, Naughton MT. Impact of weight loss management in OSA. *Chest*. 2017;152(1):194-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.027>. PMID:28185772.
7. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):61-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70051-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70051-6). PMID:24321805.
8. Hamilton GS, Naughton MT. Impact of obstructive sleep apnoea on diabetes and cardiovascular disease. *Med J Aust*. 2013;199(8):S27-30. <http://dx.doi.org/10.5694/mja13.10579>. PMID:24138362.
9. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the sao paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>. PMID:20362502.
10. Mechanick JL, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologist, The Obesity Society and American Society of Metabolic and Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract*. 2008;14(Suppl 1):1-83. <http://dx.doi.org/10.4158/EP.14.S1.1>. PMID:18723418.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>. PMID:8464434.
12. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17(1):95-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-007-9012-7>. PMID:17355775.
13. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien AE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese—indicators for polysomnography. *Chest*. 2003;123(4):1134-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1134>. PMID:12684304.
14. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. The AAM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
15. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>. PMID:11122588.
16. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2408-13. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.20.2408>. PMID:16287771.
17. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2003;289(17):2230-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.17.2230>. PMID:12734134.
18. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Santos JF Jr, Gregorio LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003;113(6):973-80. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200306000-00011>. PMID:12782807.
19. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5. <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>. PMID:1798888.
20. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>. PMID:19820814.
21. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002>. PMID:10507956.
22. Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):59-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(11\)70015-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(11)70015-0). PMID:21477567.
23. Andrechuk CRS, Netzer N, Zancanella E, Almeida AR, Ceolim MF. Cultural adaptation and evaluation of the measurement properties of the Berlin Questionnaire for Brazil. *Sleep Med*. 2019;60:182-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2019.03.022>. PMID:31213394.
24. Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, Maislin G, Chugh DK, Lyon K, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep*. 1997;20(10):835-43. PMID:9415942.
25. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):43-50.
26. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.2172>. PMID:23066376.
27. da Silva PT, Patias LD, Alvarez GC, Kirsten VR, Colpo E, de Moraes CM. Profile of patients who seek the bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(4):270-3. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-6720201500040013>. PMID:26734799.
28. Porto MCV, Brito IC, Calfa ADF, Amoras M, Villela NB, Araújo LMB. Perfil do obeso classe III do ambulatório de obesidade de um hospital universitário de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46(6):6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000600011>.
29. Kelles SMB, Diniz MF, Machado CJ, Barreto SM. Perfil de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, assistidos pelo Sistema Único de Saúde do Brasil: revisão sistemática. *Cad Saude Publica*. 2015;31(8):1587-601. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00022714>. PMID:26375639.
30. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014;149(3):275-87. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>. PMID:24352617.
31. Perez EA, Oliveira LVF, Freitas WR Jr, Malheiros CA, Ilias EJ, Silva AS, et al. Prevalence and severity of syndrome Z in women with metabolic syndrome on waiting list for bariatric surgery: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:72. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0269-2>.
32. Sharkey KM, Orff HJ, Tosi C, Harrington D, Royce GD, Millman RP. Subjective sleepiness and daytime functioning in bariatric patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17(1):267-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-012-0685-3>. PMID:22528950.
33. Serafini FM, MacDowell Anderson W, Rosemurgy AS, Strait T, Murr MM. Clinical predictors of sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2001;11(1):28-31. <http://dx.doi.org/10.1381/096089201321454079>. PMID:11361164.
34. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders. inpatients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2003;13(5):676-83. <http://dx.doi.org/10.1381/096089203322509228>. PMID:14627460.
35. McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea of mild severity: should it be treated? *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):506-11. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000420>. PMID:28858969.
36. McNicholas WT, Bonsignore MR, Lévy P, Ryan S. Mild obstructive sleep apnoea: clinical relevance and approaches to management.

- Lancet Respir Med. 2016;4(10):826-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30146-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30146-1). PMID:27245915.
37. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):207-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.088>. PMID:24161531.
 38. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busseleton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-62. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.3600>. PMID:24733978.
 39. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1467-84. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00086608>. PMID:19483049.
 40. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleepdisordered breathing. *Laryngoscope*. 2008;118(2):339-47. <http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181587d7c>. PMID:18091340.



Avaliação de fatores de risco em pacientes com doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide

Carolina Rossetti Severo¹, Carolina Chomiski¹, Marina Borba do Valle¹,
Dante Luiz Escuiatto¹, Eduardo dos Santos Paiva¹, Karin Mueller Storrer¹

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

Recebido: 08 maio 2022.

Aprovado: 21 agosto 2022.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas,
Universidade Federal do Paraná (PR),
Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco para doença pulmonar intersticial (DPI) em pacientes com artrite reumatoide (AR), bem como a associação com uso de metotrexato e com a atividade da doença articular. **Métodos:** Estudo retrospectivo, transversal, realizado entre março e dezembro de 2019 em um centro de saúde terciário, no seguimento de pacientes com AR submetidos a provas de função pulmonar (PFP) e tomografia computadorizada de tórax. Avaliamos as características tomográficas, como a presença de DPI e sua extensão, bem como a atividade da doença articular. Medidas funcionais, como capacidade vital forçada (CVF) e a medida de difusão de monóxido de carbono (DCO) também foram avaliadas. Em seguida, aplicou-se uma análise de regressão logística multivariada para identificar os fatores de risco associados à DPI. **Resultados:** Foram avaliados 1.233 pacientes, dos quais 134 foram elegíveis para este estudo. A maioria era do sexo feminino (89,6%), com idade média de 61 anos e fator reumatoide positivo (86,2%). A DPI associada à AR (DPI-AR) foi detectada em 49 pacientes (36,6%). Encontramos associação de DPI-AR com idade ≥ 62 anos, sexo masculino, história de tabagismo, crepitações finas na ausculta pulmonar e diminuição da DCO. Idade ≥ 62 anos e atividade articular moderada ou alta da AR foram fatores independentes associados à DPI-AR, com odds ratio de 4,36 e 3,03, respectivamente. O uso de metotrexato não foi associado à maior prevalência de DPI. **Conclusão:** A idade e a atividade da doença da AR são importantes fatores de risco associados à DPI-AR. O metotrexato não foi associado ao desenvolvimento de DPI-AR no presente estudo.

Descritores: Artrite reumatoide; Doença pulmonar intersticial; Doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica crônica, com prevalência que varia de 0,3% a 1% da população, com maior incidência em mulheres com idade entre 30 e 50 anos.⁽¹⁾

Embora as manifestações articulares sejam mais prevalentes, manifestações extra-articulares da AR podem ocorrer em cerca de 40% dos pacientes, sendo o mais comum nódulos reumatoides, síndrome de Sjögren secundária e doença pulmonar.⁽²⁾

A associação de doença pulmonar com AR foi descrita pela primeira vez em 1948.⁽³⁾ Desde então, uma ampla gama de acometimento pulmonar por esta doença tem sido bem descrita, como pleurisia/derrame pleural, nódulos reumatoides, síndrome de Caplan, hipertensão pulmonar, bronquiólite, bronquiectasias e doença pulmonar intersticial (DPI).^(4,5)

A DPI é uma forma importante de doença pulmonar relacionada à AR.^(5,6) Em estudos com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, sua

prevalência varia de 28% a 58%,⁽⁶⁻⁸⁾ mas estima-se que apenas 5% a 10% sejam clinicamente relevantes.^(9,10)

Este estudo tem como objetivo avaliar os fatores de risco para DPI em pacientes com AR em acompanhamento ambulatorial em um serviço terciário de saúde, bem como avaliar a associação da DPI com o uso de metotrexato e a atividade da doença articular.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, que incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, em acompanhamento por AR em ambulatório de um serviço terciário de saúde no Brasil, de março a dezembro de 2019, que realizaram provas de função pulmonar (PFPs) e TCAR de tórax por qualquer motivo.

Pacientes com sobreposição de outra colagenose ou doença pulmonar, submetidos à radioterapia com potencial para lesão pulmonar induzida por radiação ou procedimentos de ressecção pulmonar, foram excluídos.

Endereço para correspondência:

Carolina Rossetti Severo. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Rua General Carneiro, 181, CEP 80060-150, Curitiba, PR, Brasil.
Tel.: +55 41 99105-1832. E-mail: carolina_severo@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Todos os pacientes foram diagnosticados com AR por um reumatologista, de acordo com critérios diagnósticos específicos.^(11,12)

Os dados de atividade da doença articular foram coletados de prontuários médicos e foi considerada a última medida antes da tomografia computadorizada. Foram utilizados os seguintes instrumentos validados: o *Disease Activity Score-28* para AR (DAS-28) com proteína C reativa (DAS28-PCR), o DAS-28 com velocidade de hemossedimentação (DAS28-VHS) e o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Para a análise, estratificamos os pacientes em dois grupos: atividade baixa/remissão e atividade moderada/alta. Escolhemos esse sistema de estratificação com base no fato de que baixa atividade de doença articular ou remissão são recomendadas como alvos de tratamento na prática clínica.^(13,14)

Sintomas respiratórios como tosse, expectoração e grau de dispneia pela escala *Medical Research Council* modificada (mMRC), bem como dados do exame físico (baqueteamento digital, crepitações finas, saturação periférica de oxigênio em repouso), uso de medicamentos para tratamento atual da AR, o uso prévio de metotrexato em qualquer momento (duração em anos e dose máxima utilizada), dosagem de fator reumatoide (FR) e antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP).

As imagens de TCAR foram avaliadas de forma independente, em ordem aleatória, por dois radiologistas de tórax. Diante da divergência na interpretação dos resultados, a decisão final foi alcançada por consenso de ambos os radiologistas. A concordância interobservador entre os radiologistas não foi calculada. Os achados da TCAR foram categorizados em DPI ausente, limitada ou extensa, de acordo com a extensão do acometimento em cinco níveis e algoritmo de classificação proposto por Goh et al.⁽¹⁵⁾ As tomografias com mais de 20% de envolvimento foram categorizadas como DPI extensa, e as com qualquer alteração intersticial com menos de 20% foram caracterizadas como DPI limitada.

Medidas de função pulmonar, como capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), relação VEF1/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, também foram avaliadas a medida de difusão do monóxido de carbono (DCO) e a relação da DCO/volume alveolar (DCO/VA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com os softwares Excel® e SPSS Statistics v. 22.0.

Os resultados da variável quantitativa foram descritos em média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram descritas em frequência e percentual. A curva ROC foi ajustada para avaliar a existência de pontos de corte para idade relacionada à DPI (sim ou não) (≥ 62 anos, $p = 0,013$, especificidade 56,3% e

sensibilidade 69,7%). Para a comparação das três avaliações da extensão da doença (ausente, limitada ou extensa) com as variáveis quantitativas, foram aplicados o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e o teste post-hoc de Dunn. As comparações da avaliação da extensão da doença (limitada ou extensa) foram feitas com o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Quanto às variáveis categóricas, a comparação foi feita com o teste do qui-quadrado. Um modelo multivariado foi ajustado para incluir sexo, crepitações finas, idade e DCO como variáveis explicativas (aquelas que apresentaram $p < 0,05$ na análise univariada), para avaliar o controle da atividade da doença articular, as variáveis foram ambas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) e clinicamente relevantes.

Modelos de regressão logística foram ajustados para análise univariada e multivariada dos fatores associados à DPI. O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância estatística das variáveis e a medida de associação estimada foi calculada por uma razão de chances com intervalos de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

RESULTADOS

Entre os 1.233 pacientes atendidos de março a dezembro de 2019, 1.052 não foram elegíveis para este estudo por dados insuficientes de TCAR e/ou PFPs, não preencherem critérios para o diagnóstico de AR, dados conflitantes ou indisponíveis (Figura 1). Outros 47 pacientes foram excluídos do estudo devido aos seguintes critérios de exclusão: presença de outra doença pulmonar, presença de doença do colágeno sobreposta, história de radioterapia com potencial para lesão pulmonar induzida por radiação ou história de ressecção pulmonar. Assim, 134 pacientes foram incluídos no presente estudo.

Os participantes eram predominantemente do sexo feminino (89,6%), com média de idade de 61 anos. A maioria dos pacientes não tinha histórico de tabagismo (53%) e, entre os fumantes, a quantidade média foi de 22,8 maços-ano. A maioria dos pacientes apresentou FR positivo (86,2%), o anti-CCP foi coletado em apenas 18 participantes (o anti-CCP não é um exame facilmente disponível em nosso sistema público de saúde) (Tabela 1).

Quase todos os pacientes tinham história de uso prévio de metotrexato ou estavam em uso no momento da análise (93,2%).

Em relação às escalas de atividade articular (DAS28-PCR, DAS28-VHS ou CDAI), os pacientes foram estratificados de acordo com os diferentes níveis de atividade da doença. Alguns apresentaram discrepâncias entre as escalas no momento da avaliação, porém mais de 50% da amostra foi categorizada como em remissão ou com baixa atividade, independente da escala analisada. Além disso, o CDAI foi o escore de atividade da doença mais utilizado em nosso estudo, portanto, usamos essa ferramenta para estratificar

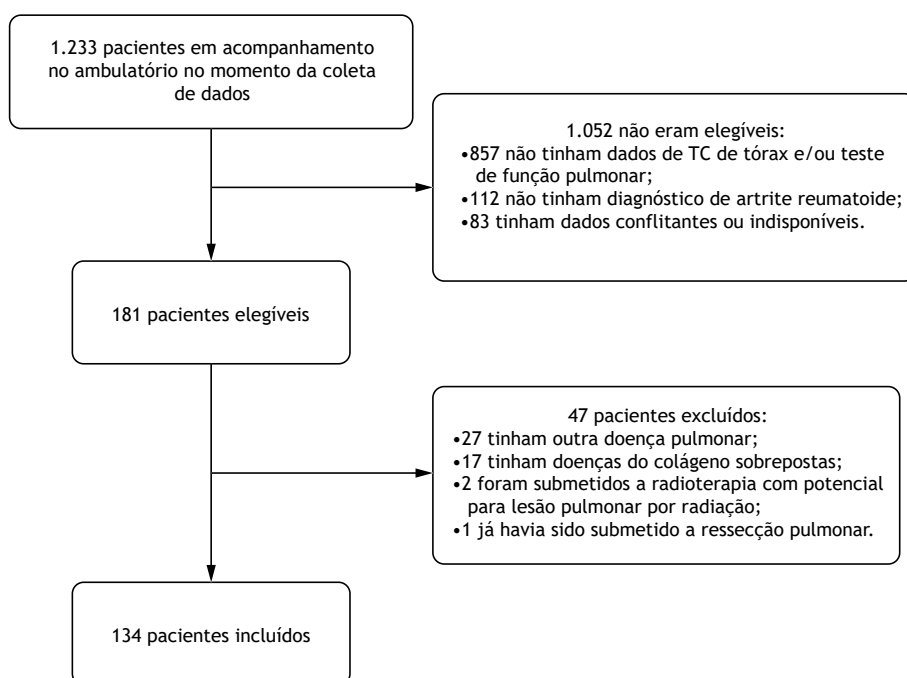


Figura 1. Design de estudo.

os pacientes com atividade da doença moderada/alta para a análise univariada.

DPI-AR esteve presente em 49 pacientes (36,6%), 24,6% foram considerados como doença de extensão limitada e 11,9% como doença extensa. Comparando pacientes com e sem DPI, idade ≥ 62 anos, história de tabagismo e presença de crepitações finas foram fatores independentes para DPI-AR. Embora a maioria dos pacientes apresentasse função pulmonar preservada, os valores de DCO foram notavelmente maiores entre aqueles sem DPI (Tabela 2).

A idade de 62 anos foi utilizada por ser o ponto de corte com significância estatística indicado pela análise da curva ROC ($p = 0,013$) e teve 69,7% de sensibilidade. A análise multivariada demonstrou que ter idade ≥ 62 anos e apresentar atividade de doença moderada/alta (em qualquer um dos escores) foram fatores independentes para DPI-AR com odds ratio de 4,36 e 3,03, respectivamente (Tabela 3).

Em relação aos pacientes tratados com metotrexato ($n = 124$), não houve associação de tratamento prévio com metotrexato e presença de DPI ($p = 0,219$). Além disso, quando avaliada a extensão da DPI, 9,7% dos pacientes com história de uso de metotrexato apresentaram doença extensa e 65,3% ausência de DPI ($p = 0,008$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo indica que idade ≥ 62 anos, sexo masculino, história de tabagismo e crepitações finas

são fatores de risco associados à DPI-AR (presentes em 36,6% da amostra). Valores mais elevados de DCO estão inversamente associados com DPI-AR.

A avaliação dos fatores de risco é de extrema importância para a DPI-AR, não apenas por sua relevante prevalência, mas também pelo impacto do diagnóstico tanto nas opções de tratamento quanto na mortalidade.^(9,10,16) Embora a AR seja mais comum no sexo feminino, o sexo masculino é considerado um fator de risco para DPI-AR. Essa associação foi encontrada neste estudo e já havia sido demonstrada por outros autores.^(10,16,17)

A presença de autoanticorpos relacionados à AR, especialmente em títulos elevados, tem sido sugerida como um fator de risco para DPI-AR.^(2,10,17-19) Kelly et al. demonstraram que títulos elevados de anti-CCP estão fortemente associados com DPI-AR.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo, não foi encontrada associação positiva entre FR ou anti-CCP positivos e DPI-AR; no entanto, diferentes métodos foram utilizados para a dosagem de FR, o que pode ter contribuído para criar um viés. Além disso, apenas um pequeno número de pacientes realizou anti-CCP, o que também pode ter influenciado os resultados aqui encontrados. Dito isso, uma meta-análise publicada recentemente mostrou que pacientes com FR ou anti-CCP positivos têm maior risco de desenvolver DPI-AR, mas a análise de subgrupos por região indicou que, embora pacientes da Ásia, África e Europa com anti-CCP positivo tenham apresentado maior risco de DPI-AR, não foi estatisticamente significativo para a população americana, com dois

Tabela 1. Características da população de linha de base.

Características clínico-epidemiológicas [n = 134]	
Sexo feminino, n (%)	120 (89,6)
Idade em anos, média ± desvio-padrão	61 ± 11
História de tabagismo atual ou anterior, n (%) [n = 132]	62 (47)
Duração da doença em anos, média ± desvio-padrão	13 ± 9
Fator reumatoide positivo, n (%) [n = 130]	112 (86,2)
Presença de sintomas respiratórios, n (%) [n = 133]	106 (79,7)
Atividade da doença articular DAS28-PCR [n = 105]	
Remissão, n (%)	51 (48,6)
Baixa atividade, n (%)	16 (15,2)
Moderada atividade, n (%)	31 (29,5)
Alta atividade, n (%)	7 (6,7)
Atividade da doença articular DAS28-VHS [n = 99]	
Remissão, n (%)	28 (28,3)
Baixa atividade, n (%)	22 (22,2)
Moderada atividade, n (%)	36 (36,4)
Alta atividade, n (%)	13 (13,1)
Atividade da doença articular CDAI [n = 115]	
Remissão, n (%)	12 (10,4)
Baixa atividade, n (%)	53 (46,1)
Moderada atividade, n (%)	34 (29,6)
Alta atividade, n (%)	16 (13,9)
Características funcionais pulmonares [n = 134]	
CVF absoluto, média ± desvio-padrão	2,99 ± 0,99
CVF relativa, média ± desvio-padrão	98,2 ± 22
DCO absoluto, média ± desvio-padrão [n = 121]	19,9 ± 5,34
DCO relativo, média ± desvio-padrão [n = 121]	96,4 ± 27,9
Extensão tomográfica [n = 134]	
Ausente, n (%)	85 (63,4)
Limitada, n (%)	33 (24,6)
Extensa, n (%)	16 (11,9)

CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; CVF: capacidade vital forçada; DAS28-PCR: Escore de atividade de doença-28 para AR (DAS-28) com proteína C reativa; DAS28-VHS: Escore de atividade de doença-28 para AR (DAS-28) com velocidade de hemossedimentação; DCO: Difusão de monóxido de carbono.

Tabela 2. Características dos pacientes com artrite reumatoide (AR) estratificada por presença e ausência de doença pulmonar intersticial (DPI).

	n = 134	DPI-AR ausente	AR-DPI presente	p
Idade ≥ 62 anos	67	32 (47,8%)	35 (52,2%)	<0,001
Sexo masculino	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0,008
Histórico de tabagismo	45	22 (48,9%)	23 (51,1%)	0,024
Presença de sintomas respiratórios	106	67 (63,2%)	39 (36,8%)	0,738
Presença de crepitações finas	26	9 (34,6%)	17 (65,4%)	0,001
Tratamento prévio com metotrexato	124	81 (65,3%)	43 (34,7%)	0,219
Atividade de doença moderada/alta	50	29 (58%)	21 (42%)	0,075
Fator reumatoide positivo	112	68 (60,7%)	44 (39,3%)	0,172
CVF (%) média ± desvio-padrão	134	100,8 ± 19,6	93,7 ± 25,2	0,073
DCO (%) média ± desvio-padrão	121	101,5 ± 26,6	87,6 ± 28,2	0,010

CVF: capacidade vital forçada; DCO: difusão de monóxido de carbono; DPI-AR: doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide.

estudos dos Estados Unidos e um estudo do México incluídos nessa análise.⁽¹⁹⁾ Isso permite questionar se a população americana tem um padrão diferente.

Apesar de os sintomas respiratórios não terem sido associados à presença de doença intersticial na amostra

estudada, um terço dos pacientes assintomáticos apresentavam DPI na TCAR. Um estudo de coorte espanhol teve resultado semelhante, pois 33,7% dos 90 pacientes com DPI-AR eram assintomáticos.⁽¹⁸⁾ Isso sugere que a presença de sintomas não deve

Tabela 3. Análise multivariada.

	p	OR	IC95%
Idade ≥ 62 anos	0,005	4,36	1,57 - 12,09
Sexo masculino	0,215	3,29	0,50 - 21,7
Presença de estertores finos	0,774	1,22	0,32 - 4,58
DCO absoluto	0,235	0,94	0,86 - 1,04
Atividade de doença moderada/alta	0,027	3,03	1,14 - 8,09

DCO: difusão de monóxido de carbono.

Tabela 4. Associação de tratamento prévio com metotrexato com extensão tomográfica de doença pulmonar intersticial.

		Extensão tomográfica			p
		Ausente	Limitada	Extensiva	
Tratamento prévio com metotrexato	Não	4 (44,4%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	0,008
	Sim	81 (65,3%)	31 (25%)	12 (9,7%)	

ser usada isoladamente para determinar a presença de DPI em pacientes com AR.

Crepitações finas na ausculta pulmonar foram associadas ao diagnóstico de DPI-AR, demonstrando que uma ausculta pulmonar cuidadosa deve ser realizada em todos os pacientes com AR, independentemente de suas queixas relacionadas aos sintomas respiratórios. É um exame de baixo custo e sem contraindicações que pode contribuir para um diagnóstico precoce. Estudo prospectivo cego com amostra de 148 pacientes mostrou correlação entre crepitações finas bilaterais e presença de DPI fibrótica. Esse tipo de anormalidade na ausculta foi o fator preditivo mais relacionado ao padrão usual de pneumonia intersticial (PIU) na TCAR, que é o padrão tomográfico mais frequente observado em pacientes com DPI-AR.⁽²⁰⁾ Estudos com estetoscópios digitais e análise sonora de estertores em velcro mostraram que essa nova tecnologia tem melhor precisão se comparada à ausculta tradicional, apresentando precisão de 84% a 90% contra 60% a 70%, respectivamente.^(21,22)

Na análise multivariada, atividade moderada ou alta da doença articular foram considerados fatores independentes associados à DPI-AR, com odds ratio de 3,03. Isso sugere a importância de controlar a inflamação sistêmica para a prevenção do desenvolvimento de DPI-AR. Isso já foi sugerido em um estudo de coorte prospectivo com 1.419 pacientes, que mostrou que a atividade articular na AR está associada a um maior risco de desenvolver DPI.⁽²³⁾ Outros estudos demonstram que o escore CDAI também está associado à atividade de DPI.^(24,25)

Em nosso estudo, a média da DCO foi normal no grupo DPI-AR, porém foi consideravelmente menor do que no grupo sem DPI-AR. Apesar de vários pontos de corte já terem sido propostos na literatura para facilitar

o rastreamento de DPI, não há consenso,^(21,26,27) e mesmo com um ponto de corte de DCO baixo (47%), a acurácia e sensibilidade foram baixas (54,9% e 30,8%, respectivamente).⁽²¹⁾

A grande maioria dos pacientes do presente estudo foi tratada com metotrexato em algum momento; Vale ressaltar que 65% destes pacientes não tinham DPI e a DPI extensa esteve presente apenas em 9,7% dos casos, sugerindo um fator de proteção. Embora o metotrexato tenha sido historicamente considerado um fator causal de DPI, evidências recentes corroboram os achados do nosso estudo.^(17,28-30)

Os resultados aqui apresentados devem ser interpretados considerando algumas limitações. A natureza retrospectiva do desenho da pesquisa é uma grande limitação do nosso estudo. Além disso, o estudo foi realizado em um único centro e, por ser um perfil de saúde pública, alguns dados estavam incompletos, como o anti-CCP. No entanto, a maioria dos dados encontrados está de acordo com a literatura, fato que corrobora a relevância deste estudo.

Em conclusão, a idade e a atividade da doença da AR foram fatores de risco importantes associados à DPI-AR. O uso de metotrexato não foi associado ao desenvolvimento de DPI-AR no presente estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CRS: investigação, coleta de dados, análise formal, visualização e redação do texto original. CC: investigação e análise formal. MBV: investigação e coleta de dados. DLE e ESP: investigação, análise formal e redação do manuscrito revisado. KMS: conceituação, investigação, análise formal, visualização e redação do manuscrito revisado. Todos os autores contribuíram para a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.08.006>. PMID:17045630.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel ES, Matteson ES. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.8.722>. PMID:12860726.

3. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *BMJ*. 1948;2(4583):816-20. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816>. PMID:18890308.
4. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994;193(2):375-82. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.193.2.7972746>. PMID:7972746.
5. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):667-85, viii. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70109-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70109-X). PMID:9917959.
6. Huang S, Kronzer VL, Dellarija PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020;6(4):337-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s40674-020-00160-z>. PMID:33282632.
7. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):528-35. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9609016>. PMID: 9279235.
8. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):817-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3561-5>. PMID:28191607.
9. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):217-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1492-5>. PMID:20503061.
10. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-82. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu165>. PMID:24758887.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>. PMID:20872595.
12. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540-55. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24042>. PMID:31709779.
13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39480>. PMID:26545940.
14. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>. PMID:25969430.
15. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC>. PMID:18369202.
16. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis - A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-91. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>. PMID:20155830.
17. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466>. PMID:31061059.
18. Bonilla Hernán MG, Gómez-Carrera L, Fernández-Velilla Peña M, Álvarez-Sala Walther R, Balsa A. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(5):281-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2021.01.011>. PMID:34583914.
19. Xie S, Li S, Chen B, Zhu Q, Xu L, Li F. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4533-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05808-2>. PMID:34189672.
20. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S, Cerri S, Dimitrov B, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):103. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0670-0>. PMID:29914454.
21. Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Venerito V, Fedele AL, Trevisani M, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAte validation study (InTerStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):111. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0875-x>. PMID:31221137.
22. Pancaldi F, Sebastiani M, Cassone G, Luppi F, Cerri S, Della Casa G, et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis. *Comput Biol Med*. 2018;96:91-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.03.006>. PMID:29550468.
23. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1472-82. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40904>. PMID:30951251.
24. Rojas-Serrano J, Mejia M, Rivera-Matias P, Herrera-Bringas D, Pérez-Román D, Pérez-Dorame R, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): a possible association between disease activity and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1741-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-06040-8>. PMID:35112192.
25. Pérez-Dorame R, Mejia M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):12-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.007>. PMID:24913966.
26. Wang T, Zheng XJ, Liang BM, Liang ZA. Clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2015;5(1):14897. <http://dx.doi.org/10.1038/srep14897>. PMID:26443305.
27. Yilmazer B, Gümüştaş S, Coşan F, İnan N, Ensaroğlu F, Erbağ G, et al. High-resolution computed tomography and rheumatoid arthritis: semi-quantitative evaluation of lung damage and its correlation with clinical and functional abnormalities. *Radiol Med (Torino)*. 2016;121(3):181-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-015-0590-5>. PMID:26493688.
28. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(9):504-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.015>. PMID:34756311.
29. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology*. 2021;60(1):346-52. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa327>. PMID:32780828.
30. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>. PMID:32646919.



Níveis de eosinófilos circulantes e declínio da função pulmonar em doença pulmonar obstrutiva crônica estável: um estudo longitudinal retrospectivo

Marcello Ferrari¹, Michela Pizzini¹, Lucia Cazzoletti²,
Valentina Ermon¹, Francesco Spelta¹, Sergio De Marchi¹,
Luca Giuseppe Dalle Carbonare¹, Ernesto Crisafulli¹

1. Dipartimento di Medicina, Unità di Medicina Interna e Medicina Respiratoria, Università di Verona, Verona (VR), Italia.
2. Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona (VR), Italia.

Recebido: 27 maio 2022.

Aprovado: 20 setembro 2022.

Trabalho realizado na Unità di Medicina Interna e Medicina Respiratoria, Università di Verona, Verona (VR), Italia.

RESUMO

Objetivo: Discute-se se eosinófilos no sangue (EOS) na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são associados à evolução da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar se a contagem diferencial de células brancas do sangue (CBS), os sintomas e o tratamento podem prever o declínio da função pulmonar e as exacerbações em pacientes com DPOC. **Métodos:** Foram retrospectivamente examinados pacientes com DPOC estável submetidos a um monitoramento mínimo de três anos em nossas clínicas ambulatoriais. Coletaram-se informações sobre volumes pulmonares (VEF₁ e CVF), contagens total e diferencial de CBS, exacerbações agudas de DPOC (número nos 12 meses anteriores ao início do estudo = EA-DPOC-B; e durante o monitoramento = EA-DPOC-F), status tabagístico e tratamento. Os declínios de VEF₁ e EA-DPOC-F foram descritos empregando modelo linear generalizado e regressão binomial negativa com interceptação aleatória de nível 2, respectivamente. Os modelos incluíram contagens de eosinófilo e neutrófilo como potenciais preditores e foram ajustados de acordo com sexo, idade, status tabagístico, EA-DPOC-B, tratamento com broncodilatadores e corticosteroides inalados (CSI). **Resultados:** 68 pacientes foram considerados, dos quais 36 para EOS- (< 170 células/μL, valor da mediana) e 32 para EOS+ (≥ 170 células/μL). ΔVEF₁ foi maior em EOS+ do que em EOS- (34,86 mL/ano vs 4,49 mL/ano, p = 0,029). Após o ajuste em relação aos potenciais confundidores, as contagens de eosinófilos (β = 19,4; CI 95% 2,8,36,1; p = 0,022) e CSI (β = -57,7; CI 95% -91,5,-23,9; p = 0,001) foram positivamente e negativamente associadas ao declínio da função pulmonar, respectivamente. Os EOS não foram associados ao número de EA-DPOC-F. **Conclusão:** Em pacientes com DPOC estável, o maior nível de EOS (embora em um intervalo regular) prevê um maior declínio de VEF₁, enquanto os CSIs são associados a uma evolução mais lenta da obstrução do fluxo aéreo.

Palavras-chave: DPOC; Eosinófilos no sangue; Declínio de VEF₁; Exacerbações; Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

O declínio da função pulmonar é uma das características mais importantes da história natural em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Estima-se que o declínio médio de VEF₁ seja de cerca de 20-40 mL/ano e que existam dois subgrupos de pacientes em relação ao ritmo de declínio, categorizados como "mais rápidos" e "mais lentos"⁽¹⁾.

A inflamação sistêmica e pulmonar pode contribuir para esse declínio. Já é de conhecimento comum o comprometimento primário de neutrófilos cujos níveis são maiores nas vias aéreas de pacientes com DPOC e positivamente associados à obstrução do fluxo aéreo.⁽²⁾ Além disso, mesmo que os eosinófilos sejam a população de granulócito predominante em indivíduos com asma, evidências mais recentes têm sugerido a presença de

inflamação eosinofílica em subgrupo de pacientes com DPOC.⁽³⁾ Os eosinófilos em vias aéreas se correlacionam com seus níveis sanguíneos de maneira significativa, embora seja uma correlação fraca.⁽⁴⁾

Apesar de pacientes com DPOC terem mais eosinófilos circulantes que a população fumante sem DPOC,⁽⁵⁾ não está claro se tal resultado é clinicamente relevante ou estatisticamente significativo. A contagem de eosinófilos sanguínea pode prever o risco de uma exacerbação aguda. No estudo de Copenhagen,⁽⁶⁾ uma contagem de eosinofilia sanguínea com mais de 340 células/μL foi associada a um risco quase duas vezes maior de que exacerbações graves ocorram. Além disso, o maior risco de aumento na concentração de eosinófilos circulantes durante exacerbações tem relação com maior contagem de eosinófilos durante a fase de estabilidade.⁽⁷⁾

Endereço para correspondência:

Ernesto Crisafulli. Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Largo L.A. Scuri, 10, 37134, Verona (VR), Italia.
Tel.: +39 045 8128146. E-mail: ernesto.crisafulli@univr.it

Apoio financeiro: Nenhum.

A literatura respalda a noção de que os eosinófilos no sangue (EOS) podem ser preditores de resposta a uma terapia baseada em corticosteroides em pacientes com exacerbações agudas de DPOC (EA-DPOC).^(7,8) Durante uma exacerbação aguda, pacientes com DPOC cuja contagem de eosinófilos está acima de 2% de células brancas do sangue (CBS) totais têm menor probabilidade de reincidência caso sejam tratados com corticosteroide sistêmico.⁽⁹⁾ Entretanto, não existem estudos prospectivos randomizados que tenham analisado o papel da contagem de eosinofilia sanguínea como um preditor de resposta à terapia no contexto de DPOC estável.⁽¹⁰⁾ Apenas alguns poucos estudos investigaram a associação entre a evolução da obstrução do fluxo aéreo e os EOS, sendo que seus resultados são discordantes.⁽¹¹⁻¹⁶⁾ Nesse contexto, este estudo longitudinal retrospectivo foi conduzido a fim de investigar se fatores como características clínicas, dados laboratoriais e tratamento estariam associados ao declínio de VEF₁ ao longo do tempo, com enfoque na contagem diferencial de leucócitos circulantes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de observação com a utilização de dados referentes aos últimos cinco anos, presentes na base de dados da clínica ambulatorial do Hospital Universitário de Verona. Considerou-se um total de 239 pacientes com DPOC. O diagnóstico se baseou em critérios GOLD.⁽¹⁷⁾ O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da referida instituição.

Foram selecionados pacientes com as seguintes características: 1) fase estável da doença, ex., ausência de EA-DPOC e de mudança no tratamento nos três meses anteriores; 2) contagem de eosinofilia sanguínea abaixo de 450 células/ μ L (limite normal superior do laboratório da instituição); e 3) monitoramento mínimo de três anos.

Foram excluídos pacientes com outras doenças pulmonares, tais como câncer pulmonar, doenças pulmonares intersticiais, asma, ressecção pulmonar e infecções pulmonares. Também foram excluídos pacientes com doenças relacionadas à atopia (tais como rinites) e aqueles com espirometria fora do limite aceitável.⁽¹⁸⁾

Informações demográficas, incluindo sexo, idade, altura, peso e hábito tabagista, foram coletadas a partir do histórico médico dos pacientes. Também foram registrados o histórico médico e as terapias prescritas para a doença respiratória (LABA, β_2 -antagonistas de longa duração; LAMA, antagonistas muscarínicos de longa duração; CSI, corticosteroides inalados). Um paciente estava em terapia com LABA, LAMA ou CSI quando esses medicamentos foram administrados (isolada ou combinadamente) no início do período de observação.

Foram registrados os valores de parâmetros espirométricos (volume expiratório forçado em 1 segundo, VEF₁ L; e capacidade vital forçada, CVF L). O declínio da função pulmonar (mL/ano) foi expresso

como o valor de VEF₁ no início menos o valor de VEF₁ ao final do período de observação dividido pelos anos de monitoramento (Δ VEF₁, mL/ano).

Informações sobre exacerbações e dispneia (escala MRC modificada⁽¹⁹⁾) também foram disponibilizadas. A presença de EA-DPOC foi definida como o agravamento de sintomas respiratórios que necessitam de tratamento antibiótico ou oral com corticosteroide.⁽¹⁷⁾ A EA-DPOC-F se refere ao número de exacerbações nas visitas de controle conduzidas durante o período de monitoramento. A EA-DPOC-B se refere ao número de exacerbações nos 12 meses anteriores ao início do período de observação.

Análise estatística

Os dados estão expressos como $\pm$ DP médio ou mediana com intervalo interquartil (MII), conforme o caso. O teste t e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney foram usados para avaliar as diferenças das variáveis contínuas entre os grupos de pacientes da mesma maneira. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar os dados expressos em porcentagens.

Um modelo linear generalizado multivariado foi usado para avaliar a associação entre as contagens de eosinofilia sanguínea e neutrófilo (variáveis independentes) e Δ VEF₁ (mL/ano) (variável dependente), de acordo com sexo, idade e status tabagístico (fumante ativo vs. ex-fumante) (Modelo I). Em um estágio posterior, o tratamento de base com broncodilatadores e CSI e o número de EA-DPOC-B foram integrados ao modelo (Modelo II).

A associação entre as contagens de eosinófilo e neutrófilo no sangue (variáveis independentes) e a EA-DPOC-F (variável dependente) foi avaliada por meio de uma regressão binomial negativa com interceptação aleatória de nível 2, com unidades de nível 1 (visitas) agrupadas em unidades de nível 2 (pacientes) e ajustadas de acordo com o sexo e a idade de referência (Modelo III). Outro modelo foi ajustado aos dados a partir da adição de um modelo prévio como variáveis independentes dos tratamentos de base com broncodilatadores e CSI e o número de EA-DPOC-B (Modelo IV). Os coeficientes estimados da regressão binomial negativa foram expressos como razões da taxa de incidência (RTI) com intervalos de confiança de 95%. Os modelos III e IV não foram ajustados conforme os hábitos tabagistas, uma vez que o número de base de fumantes foi muito limitado ($n = 5$ de 68 pacientes com DPOC), sendo que nenhum deles relatou exacerbações no monitoramento.

O teste de adequação foi avaliado com base no critério de informação de Akaike (CIA)⁽²⁰⁾ e o critério de informação Bayesiano (CIB):⁽²¹⁾ os melhores desempenhos quanto a prever o declínio de VEF₁ e a taxa de exacerbações durante o monitoramento foram identificados nos menores valores de CIA e CIB, comparando os Modelos I e II e os Modelos III e IV.

Valores de p abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

A análise estatística e os gráficos foram processados no programa STATA/IC, versão 16.1.

RESULTADOS

Foram analisados 239 históricos médicos de pacientes com DPOC. No total, 171 pacientes foram excluídos (Figura 1): 73 pacientes não estavam sendo monitorados há pelo menos três anos (incluindo 11 que haviam falecido); 75 pacientes não apresentavam informação sobre a contagem de eosinofilia sanguínea; 23 não estavam em uma fase estável da doença.

No total, 68 pacientes foram incluídos na análise (idade de $71,1 \pm 6,6$ anos; 18 mulheres, ou 26,5%). O monitoramento médio foi de $50,1 \pm 16,3$ meses. A mediana da contagem de eosinofilia sanguínea foi de 170 (MII: 115-260) células por μL . Com base nesse valor, os pacientes foram divididos em dois grupos: um com menos de 170 EOS/ μL (36 pacientes, grupo EOS-) e outro com pelo menos 170 EOS/ μL (32 pacientes, grupo EOS+).

As características demográficas e clínicas dos pacientes com DPOC no estudo estão apresentadas na Tabela 1. As informações sobre idade, IMC e distribuição entre homens e mulheres foram semelhantes nos dois grupos. Fumantes ativos estavam presentes somente no grupo EOS-, enquanto a mediana do valor de anos como fumantes foi maior, embora não significativamente, no grupo EOS+. O número de EA-DPOC-B apresentou uma tendência a ser maior no EOS+, apesar de a diferença entre os grupos não ter sido estatisticamente significativa. A escala de dispneia MRC modificada e o uso de LAMAs, LABAs e CSIs foram comparáveis no EOS+ e no EOS-. No início do estudo, os valores médios de CVF e VEF_1 , bem como as contagens de leucócito, neutrófilo e linfócito, foram semelhantes nos dois grupos.

Considerando a amostra como um todo, o ΔVEF_1 médio e o declínio médio anual de CVF resultaram em $18,78 \pm 58,25$ mL/ano e $9,5 \pm 125$ mL/ano, respectivamente. O ΔVEF_1 foi significativamente maior no EOS+ ($34,86 \pm 50,33$) que no EOS- ($4,49 \pm 61,69$) ($p = 0,029$). Por sua vez, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa em termos da mudança anual em CVF entre os dois grupos ($p = 0,393$). Durante o monitoramento, a mediana do número de exacerbações não se mostrou significativamente diferente entre os grupos EOS+ e EOS- (mediana: 0, MII: 0-2 em EOS-; e mediana: 0, MII: 0-1 em EOS+; $p = 0,868$).

Após o ajuste para sexo, idade e hábitos tabagistas na base, os eosinófilos se mostraram significativamente associados ao ΔVEF_1 , considerando tanto somente neutrófilos ou eosinófilos como possíveis determinantes ($\beta = 16,9$; CI 95% 2,0,31,8; $p = 0,026$) (Modelo I, Tabela 2) ou no modelo completo ($\beta = 19,4$; CI 95% 2,8,36,1; $p = 0,0022$) (Modelo II, Tabela 2). A Figura 2 mostra os valores observados e ajustados de ΔVEF_1 médio por contagem de eosinófilos no modelo completo: no caso de um aumento na contagem de eosinófilos de 100 células por μL , era esperado que o declínio de VEF_1 aumentasse em 19,4 mL/ano. O tratamento com CSI se mostrou associado a um menor declínio da função pulmonar ($\beta = -57,7$; CI 95% -91,5,-23,9; $p = 0,001$) (Modelo II, Tabela 2).

Uma vez realizada a adequação de sexo e idade na base, a contagem de neutrófilos se mostrou significativamente associada ao número de EA-DPOC-F ao se considerarem somente neutrófilos e eosinófilos como possíveis determinantes: a razão de taxa de exacerbações estimada para um aumento na contagem de neutrófilos de 100 células/ μL foi de 1,03 (CI 95% 1,00,1,07; $p = 0,032$), ex., ao se manterem todas as outras variáveis no modelo constante, o aumento na contagem de neutrófilos

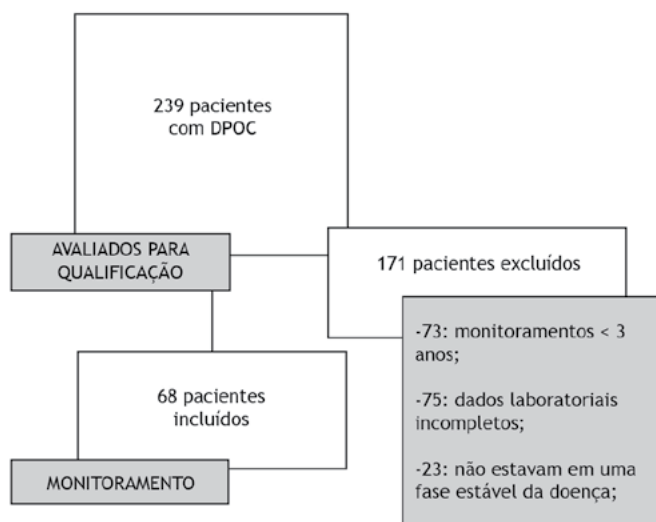


Figura 1. Seleção de pacientes com DPOC para o estudo.

Tabela 1. Características da população de base estudada.

	Total (N = 68)	EOS- (N = 36)	EOS+ (N = 32)	valor de p
Gênero, n (%)				NS
- Masculino	50 (73,5%)	27 (75,0%)	23 (71,9%)	
- Feminino	18 (26,5%)	9 (25,0%)	9 (28,1%)	
Média de Idade	71,0 (6,6)	71,0 (7,0)	71,1 (6,3)	NS
Mediana de IMC (Kg/m ²)	26,7 (24,6;29,7)	25,3 (24,4;29,5)	27,5 (26,0;29,7)	NS
Mediana pack anos	30,8 (10;48)	27,5 (0;46,5)	32 (16,5;60)	NS
Hábito Tabagista, n (%)				0,055*
- Ex-fumante	63 (92,6%)	31 (86,1%)	32 (100%)	
- Fumante	5 (7,4%)	5 (13,9%)	0 (0%)	
Mediana de mMRC	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	NS
Bronquite Crônica, n (%)	26 (41,3%)	13 (39,4%)	13 (43,3%)	NS
Mediana de EA-DPOC-B	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	NS
LABA, n (%)	38 (61,3%)	18 (54,6%)	20 (69,0%)	NS
LAMA, n (%)	27 (43,6%)	14 (42,5%)	13 (44,8%)	NS
CSI, n (%)	22 (35,5%)	13 (39,4%)	9 (31,0%)	NS
VEF ₁ Médio (L)	1,55 (0,67)	1,58 (0,72)	1,52 (0,62)	NS
VEF ₁ Médio (% pred)	63,79 (21,37)	65,14 (23,14)	62,28 (19,5)	NS
CVF Médio (L)	2,86 (0,80)	2,85 (0,86)	2,89 (0,74)	NS
CVF Médio (% pred)	98,75 (21,23)	99,17 (22,18)	98,29 (20,47)	NS
VEF ₁ /CVF Médios (L)	52,91 (12,69)	53,90 (13,67)	51,81 (11,62)	NS
Mediana da Contagem de Células Brancas do Sangue (10 ⁹ /μL)	7030 (5890;8080)	7040 (6030;7830)	6930 (5890;8280)	NS
Mediana da Contagem de Neutrófilo (10 ⁹ /μL)	3990 (3320;4990)	3960 (3430;5020)	4050 (2930;4900)	NS
Mediana da Contagem de Eosinófilo (10 ⁹ /μL)	170 (120;260)	130 (90;160)	270 (220;300)	< 0,001
Mediana da Contagem de Linfócito (10 ⁹ /μL)	1960 (1510;2450)	2050 (1500;2610)	1880 (1580;2300)	NS

Os dados são apresentados com $\pm$ DP médio ou mediana (MII). EOS-: contagem de eosinófilos < 170 células/μL; EOS+: contagem de eosinófilos $\geq$ 170/μL; IMC: Índice de Massa Corporal; mMRC: escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; EA-DPOC-B: Número de Exacerbação Aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica nos 12 meses anteriores ao início do estudo; LABA: β_2 -Antagonistas de Longa Duração; LAMA: Antagonistas Muscarínicos de Longa Duração; CSI: Corticosteroides Inalados; VEF₁: Volume Expiratório Forçado em 1 segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada. *O teste de Fisher foi usado para a comparação, uma vez que as contagens esperadas não foram maiores que 5 em todas as células.

Tabela 2. Modelo de Regressão Linear Multivariado considerando o declínio de VEF₁ ao longo do tempo (Δ VEF₁, mL/ano) como resultado.

Variável dependente: Δ VEF ₁ (mL/ano)	Modelo I			Modelo II		
	β	CI 95%	p valor	β	CI 95%	valor de p
Eosinófilos (100 células/μL)	16,9	2,0;31,8	0,026	19,4	2,8;36,1	0,022
Neutrófilos (100 células/μL)	0,2	-1,0;1,3	0,795	0,8	-0,4;1,9	0,192
Broncodilatador				23,6	-14,7;61,9	0,227
CSI				-57,7	-91,5;-23,9	0,001
EA-DPOC-B				1,7	-11,4;14,9	0,797
Medidas de teste de adequação						
CIA		10,968			10,881	
CIB		193171,6			126148,3	

Modelo ajustados por idade de base, sexo e status tabagístico (ativo fumante vs ex-fumante).

parece aumentar o número esperado de exacerbações em 3%. Com a inclusão dos tratamentos de base com broncodilatadores e CSI e da EA-DPOC-B no modelo (Modelo IV, Tabela 3), as contagens de eosinófilo e de neutrófilo não foram significativamente associadas à taxa de exacerbações, enquanto o tratamento de base

com broncodilatadores resultou em aumento significativo na taxa de exacerbações (valores estimados de RTI = 15,02, CI 95% 1,65,136,67).

Os modelos completos (Modelos II e IV) alcançaram a melhor adequação, conforme demonstrado nos menores valores de CIA e CIB (Tabelas 2 e 3).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo longitudinal retrospectivo em pacientes com DPOC demonstram que os EOS são associados a um declínio mais rápido de VEF_1 . Inversamente, a contagem de eosinofilia sanguínea não indica um maior risco de exacerbações.

São poucos os estudos que investigaram a associação entre inflamação eosinofílica e declínio da função pulmonar, sendo que seus resultados são contrastantes. Em um desses estudos, corroborando os resultados desta pesquisa, observou-se que uma contagem de eosinofilia sanguínea acima de 2% esteve associada a declínios mais rápidos de VEF_1 .⁽¹¹⁾ Ainda, um trabalho mais recente⁽¹⁵⁾ demonstrou que uma contagem de eosinofilia sanguínea de ≥ 300 células/ μ L se mostrou como fator de risco independente para declínio acelerado da função pulmonar. O contexto foi de um amplo estudo de coorte canadense envolvendo adultos mais velhos da população em geral. Inversamente, no estudo ECLIPSE,⁽¹³⁾ pacientes com DPOC cuja

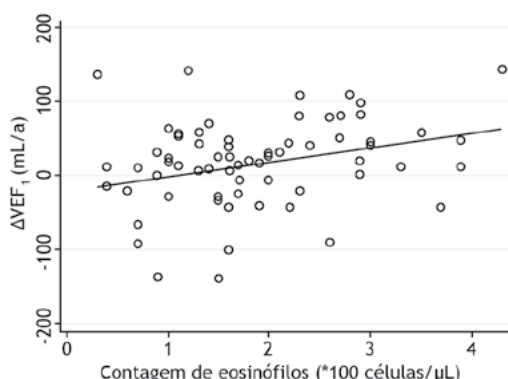


Figura 2. Médias (linha) de ΔVEF_1 observadas (círculos vazios) e ajustadas por contagem de eosinófilo (*100 células/ μ L). As médias são ajustadas por idade de base, sexo, status tabagístico (ativo fumante vs ex-fumante), uso de broncodilatador, uso de CSI e número base de exacerbações.

contagem de eosinofilia sanguínea foi maior ou menor que 2% tiveram declínios de VEF_1 semelhantes em monitoramento de três anos. No estudo de coorte HOKKAIDO DPOC,⁽¹⁴⁾ foi descrito que pacientes com DPOC com maiores níveis de eosinófilos circulantes mantiveram níveis de VEF_1 substancialmente estáveis ao longo de um período de cinco anos, enquanto o maior nível de enfisema e a maior contagem de neutrófilos circulantes se caracterizaram como preditores de declínio mais rápido de VEF_1 . Diferenças étnicas e ambientais entre a amostra desta pesquisa e aquela apresentada no estudo japonês podem ser responsáveis por tais resultados contrastantes. Mais recentemente, outro estudo⁽²²⁾ demonstrou que, em pacientes com DPOC com contagem alta de eosinofilia sanguínea (≥ 350 células/ μ L), as exacerbações foram associadas à subsequente aceleração do declínio de VEF_1 . Além disso, a associação entre eosinófilos na expectoração e declínio da função pulmonar é incerta. Outro estudo⁽²³⁾ observou que as contagens tanto de neutrófilos quanto de eosinófilos na expectoração estiveram relacionadas ao declínio de VEF_1 em DPOC. Por sua vez, ainda outro estudo⁽²⁴⁾ descreveu a associação entre eotaxina-1 (ativação de eosinófilo induzido por quimosina) na lavagem pulmonar e evolução mais rápida da doença em pacientes com DPOC.⁽¹¹⁾

Neste estudo, não foi possível encontrar uma associação entre a contagem de eosinofilia sanguínea e o risco de exacerbação, em concordância com dois grupos de autores,^(25,26) mas em contraste a outros estudos que descreveram o papel dos eosinófilos circulantes na indicação do surgimento de EA-DPOC.⁽²⁷⁻³⁰⁾ A contagem de neutrófilos circulantes neste estudo foi associada a exacerbações durante o monitoramento, embora isso não tenha ocorrido apenas no modelo em que sexo e idade, mas não tratamentos, foram considerados como confundidores. Tal resultado respalda parcialmente um estudo recente o qual sugere que uma contagem alta de eosinofilia sanguínea pode representar um indicador útil do risco de exacerbações em pacientes com DPOC.⁽³¹⁾

Neste estudo retrospectivo, não foi possível chegar a conclusões confiáveis em relação a possíveis efeitos

Tabela 3. Modelo de Regressão Linear Multivariado considerando o número de exacerbações nos 12 meses anteriores ao período de monitoramento (EA-DPOC-F, N°/ano) como resultado.

Variável dependente: Número de exacerbações durante o monitoramento	Modelo III			Modelo IV		
	IRR	CI 95%	valor de p	IRR	CI 95%	valor de p
Eosinófilos (100 células/ μ L)	1,28	0,87;1,90	0,214	1,15	0,75;1,74	0,524
Neutrófilos (100 células/ μ L)	1,03	1,00;1,07	0,032	1,01	0,98;1,04	0,393
Broncodilatador				15,02	1,65;136,67	0,016
CSI				1,06	0,45;2,52	0,889
EA-DPOC-B				1,33	0,94;1,88	0,113
Medidas de teste de adequação						
CIA		295,852			257,894	
CIB		315,066			284,338	

Modelo ajustados por idade de base e sexo.

de medicamentos inalados no declínio da função respiratória e exacerbações. Entretanto, houve um achado importante em relação à associação negativa entre CSI e declínio de VEF_1 , o que pode sugerir um efeito de desaceleração de CSI sobre a evolução da doença. A associação positiva entre o tratamento com broncodilatadores e a taxa de exacerbações durante o monitoramento ainda não tem uma explicação clara. Neste estudo, quase todos os pacientes foram tratados por meio de uma combinação de medicamentos, sendo que somente uma minoria deles foi tratada com LAMA ou LABA isoladamente. Sendo assim, não foi possível avaliar o efeito isolado dos dois tipos de broncodilatadores. Considerando tal limitação, a hipótese é de que pacientes com exacerbações mais frequentes na base e, consequentemente, com maior risco de desenvolverem exacerbações ao longo do monitoramento são tratados mais frequentemente. O uso de medicações pode ainda explicar a falta de uma associação entre EA-DPOC-B e EA-DPOC-F. Claramente, somente estudos prospectivos e randomizados poderiam esclarecer essa questão definitivamente.

A contagem de eosinofilia sanguínea é influenciada por diversos fatores, tais como variações diurnas, sazonais e hormonais.^(32,33) Além disso, flutuações na doença e no tratamento podem aumentar tal variabilidade.⁽³²⁾ Portanto, tem sido indicado que uma única estimativa da contagem de eosinófilos, como no caso deste estudo, provavelmente não reflita o padrão global de eosinofilia sanguínea.⁽³⁴⁾ Entretanto, um grupo de autores observou que a proporção de pacientes com DPOC com contagem estável de eosinófilos em um intervalo de seis meses foi alta (93%) em indivíduos com uma média de idade de 70 anos.⁽⁵⁾ A variabilidade é ainda mais limitada em contagem absoluta de eosinófilos abaixo de 340 células/ μ L, como aquela observada nos pacientes deste estudo.⁽⁵⁾ Finalmente, a contagem de eosinófilos neste estudo foi medida em uma fase estável da doença, na mesma hora do dia, após jejum noturno, para todos os fatores que podem ter reduzido a variabilidade da contagem.

Este estudo apresenta algumas limitações. Além dos limites relacionados ao seu caráter retrospectivo de observação, a escolha por selecionar pacientes em uma fase estável da doença e os vários critérios de

exclusão também impedem que os achados sejam estendidos a pacientes com DPOC com características diferentes. Outra limitação diz respeito ao baixo número de pacientes, o que pode explicar a ausência de algumas associações, tais como entre eosinófilos e exacerbações. Entretanto, o tamanho amostral foi amplo o suficiente para respaldar a hipótese acerca da relação entre eosinófilos e declínio de VEF_1 .

Neste estudo, considera-se a ocorrência de exacerbação em uma situação na qual o paciente reporte o uso de antibióticos ou corticosteroides após o agravamento de sintomas, independentemente de terem sido admitidos em um pronto-socorro ou para hospitalização. Portanto, os resultados deste estudo não podem ser aplicados a exacerbações graves (ex., que necessitam de hospitalização) ou a exacerbações leves (ex., que produzem somente uma leve variação do tratamento regular).

Admite-se que o declínio de VEF_1 foi calculado em somente dois pontos, ao início e ao final do período de observação. É possível que um maior número de medições tenha gerado um valor de mudança funcional mais confiável. Entretanto, testes de função pulmonar foram conduzidos durante a fase estável da doença com base em critérios do parecer técnico ATS,⁽¹⁶⁾ o que possibilitou a obtenção de dados de alta qualidade.

Como conclusão, os resultados deste estudo sugerem que, em pacientes com DPOC estável, um maior nível de EOS (ainda que em intervalo regular) indicaria maior declínio de VEF_1 ao longo do tempo, mas não maior número de exacerbações. Além disso, a terapia à base de CSI parece minimizar a evolução da obstrução do fluxo aéreo; ainda assim, é necessário que se conduzam estudos prospectivos randomizados a fim de confirmar tais resultados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MF, MP, LC: elaboração e projeto de estudo. MF, MP, LC, VE, FS, SDM, LGDC, EC: aquisição, análise ou interpretação dos dados. MF, MP, LC, LGDC, EC: rascunho do estudo ou revisão crítica em relação ao conteúdo intelectual relevante. MF, LC, EC: Aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105482>. PMID:21991892.
2. Stockley JA, Walton GM, Lord JM, Sapely E. Aberrant neutrophil functions in stable chronic obstructive pulmonary disease: the neutrophil as an immunotherapeutic target. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(4):1211-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.035>. PMID:23994347.
3. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>. PMID:27373322.
4. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0). PMID:29146301.
5. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-4. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0009LE>. PMID:28165763.
6. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201509-1869OC>. PMID:26641631.

7. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>. PMID:22447964.
8. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.032516>. PMID:15741434.
9. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(3):789-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00062614>. PMID:24925917.
10. Bafadhel M, Peterson S, de Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7). PMID:29331313.
11. Rogliani P, Puxeddu E, Ciapriani C, Ora J, Onorato A, Pezzuto G, et al. The time course of pulmonary function tests in copd patients with different levels of blood eosinophils. *BioMed Res Int*. 2016;2016:4547953. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4547953>. PMID:27822474.
12. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-700. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00162414>. PMID:25323230.
13. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00111707>. PMID:18216052.
14. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):44-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201106-0992OC>. PMID:22016444.
15. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV1: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2000838. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00838-2020>. PMID:33303555.
16. Park HY, Chang Y, Kang D, Hong YS, Zhao D, Ahn J, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2003823. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03823-2020>. PMID:33737406.
17. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 Report). [cited 2021 Dec 19]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_VMV.pdf
18. 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):e70-88. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>. PMID:31613151.
19. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128(6):3810-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.6.3810>. PMID:16354849.
20. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr*. 1974;19(6):716-23. <http://dx.doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>.
21. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat [serial on the Internet]*. 1978 [cited 2021 Dec 19];6(2):461-64. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2958889>
22. Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, Cabrera C, Darken P, Kocks JWH, et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax*. 2020;75(9):744-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214457>. PMID:32532852.
23. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):1995-2004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.1995>. PMID:16236847.
24. D'Armiento JM, Scharf SM, Roth MD, Connett JE, Ghio A, Sternberg D, et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res*. 2009;10(1):113. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-10-113>. PMID:19925666.
25. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 2020;21(1):240. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01482-1>. PMID:32943047.
26. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):13-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.015>. PMID:32061402.
27. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2341-8. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S115132>. PMID:27703344.
28. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335-49. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S152291>. PMID:29403271.
29. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, Schoorl M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2017;131:118-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.064>. PMID:28947018.
30. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatri DB, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):944-954.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.004>. PMID:29153881.
31. Loneragan M, Dicker AJ, Crichton ML, Keir HR, Van Dyke MK, Mullerova H, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir Res*. 2020;21(1):166. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01436-7>. PMID:32611352.
32. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):747-59. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30217-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30217-5). PMID:28601554.
33. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for "eosinophilic asthma"? *J Asthma*. 2012;49(8):807-10. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.713428>. PMID:22900679.
34. Hamad GA, Cheung W, Crooks MG, Morice AH. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur Respir J*. 2018;51(1):1702177. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02177-2017>. PMID:29371387.



Aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos de pacientes com tuberculose pulmonar e disglícemia e desfechos do tratamento da tuberculose

André Luiz Bezerra¹, Adriana da Silva Rezende Moreira¹,
Lorraine Isidoro-Gonçalves², Carla F. dos Santos Lara^{1,3},
Gustavo Amorim⁴, Elisângela C. Silva^{1,5,6,7}, Afrânio Lineu Kritski¹,
Anna Cristina C. Carvalho^{1,2}

1. Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos – LITEB – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Serviço de Tisiologia, Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias, Secretaria Municipal de Duque de Caxias, Duque de Caxias (RJ) Brasil.
4. Department of Biostatistics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville (TN) USA.
5. Laboratório de Micobacteriologia Molecular, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Laboratório Reconhecer Biologia, Centro de Biociência e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacases (RJ) Brasil.
7. Fundação Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 22 fevereiro 2022.

Aprovado: 19 agosto 2022.

Trabalho realizado no Serviço de Tisiologia, Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias, Secretaria Municipal de Duque de Caxias, Duque de Caxias (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação de disglícemia e características clínicas, laboratoriais e radiográficas em pacientes com tuberculose pulmonar (TBP), bem como a associação de disglícemia e desfechos do tratamento da tuberculose. **Métodos:** Estudo longitudinal com 140 pacientes com diagnóstico de TBP (culturas de escarro positivas para *Mycobacterium tuberculosis* ou resultados positivos do teste *Xpert MTB/RIF* em amostras de escarro). Os pacientes foram avaliados no momento do diagnóstico (M_0), após dois meses de tratamento (M_2) e no fim do tratamento (M_{FIM}). Em M_0 , os pacientes foram divididos em três grupos: normoglicemia+TBP (NGTB); pré-diabetes mellitus+TBP (PDMTB) e diabetes mellitus+TBP (DMTB), de acordo com os níveis de hemoglobina glicada (< 5,7%, 5,7%-6,4% e $\geq$ 6,5%, respectivamente). Os desfechos do tratamento foram classificados em favoráveis (cura ou conclusão do tratamento) e desfavoráveis (óbito, perda de seguimento ou falência do tratamento). **Resultados:** Em nossa amostra, 76 pacientes (61,4%) apresentavam disglícemia, 20 (14,3%) dos quais apresentavam DM em M_0 . Os pacientes com disglícemia, em comparação com os do grupo NGTB, apresentaram mais frequentemente baciloscopia de escarro positiva (94,2% vs. 75,9%; $p = 0,003$); cavidades (80,2% vs. 63,0%; $p = 0,03$); lesões bilaterais (67,4% vs. 46,0%; $p = 0,02$) e maior mediana de terços pulmonares acometidos (3,0 vs. 2,0; $p = 0,03$) na radiografia de tórax. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos desfechos, mas a letalidade da tuberculose foi maior no grupo DMTB do que nos grupos PDMTB e NGTB (20% vs. 2,2%). **Conclusões:** Pacientes com TBP e disglícemia apresentaram manifestações laboratoriais e radiográficas indicativas de doença mais avançada, e o risco de óbito foi maior no grupo DMTB. Esses achados reforçam a recomendação de detecção precoce de DM em pacientes com tuberculose recém-diagnosticada, a fim de reduzir o risco de óbito durante o tratamento.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/diagnóstico por imagem; Tuberculose/terapia; Diabetes mellitus; Resultado do tratamento.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a associação de diabetes mellitus (DM) e tuberculose (DMTB) tem sido reconhecida como um importante problema de saúde pública. O DM aumenta em 2-3 vezes o risco de tuberculose ativa, e os desfechos do tratamento da tuberculose são frequentemente mais desfavoráveis em pacientes com DMTB do que em pacientes com tuberculose sem DM.⁽¹⁻³⁾ Pacientes com DM apresentam alteração da resposta imune inata e adaptativa ao *Mycobacterium tuberculosis*, o que aumenta o risco de infecção primária ou reativação da infecção tuberculosa.⁽⁴⁾ A resposta hiperinflamatória do hospedeiro na tuberculose pode causar hiperglicemia, dificultar o manejo clínico de pacientes com DM e fazer com que o DM se desenvolva em pacientes com pré-DM.⁽⁵⁾

O progresso rumo à eliminação da tuberculose foi recentemente afetado pela pandemia de COVID-19, que reduziu o acesso aos serviços de tuberculose, levando

Endereço para correspondência:

Anna Cristina C. Carvalho. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, 4365, Manginhos, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 2562-1050. E-mail: anna.carvalho@ioc.fiocruz.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ; Processo n. 15/2014 — Programa de Cooperação Bilateral FAPERJ/Associação *Columbia Global Center/Brasil* — 2014). ALK é cientista sênior do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). LIG é bolsista do CNPq (Processo n. 115148/2020-5).

a uma queda de 18% no número de novos casos de tuberculose diagnosticados de tuberculose e a um aumento do número de mortes causadas pela doença. Esses números podem ser ainda mais prejudicados pelo rápido aumento do DM nos últimos anos, particularmente em países de baixa e média renda.⁽⁶⁾ Em países nos quais a carga de tuberculose é alta, ainda há poucos estudos prospectivos avaliando o papel da disglícemia (DM e pré-DM) na apresentação clínica da tuberculose e na resposta ao tratamento da doença em condições de rotina.^(7,8) Dados sobre DMTB fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil⁽⁹⁾ e baseados em casos de tuberculose notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação mostram que, entre 2019 e 2021, 10% dos pacientes com tuberculose relataram que eram diabéticos.

No presente estudo, nosso objetivo foi descrever as características clínicas, laboratoriais e radiográficas de pacientes com tuberculose pulmonar (TBP) com e sem disglícemia, bem como analisar a relação entre essas características e os desfechos do tratamento da tuberculose.

MÉTODOS

Entre setembro de 2016 e novembro de 2020, realizamos um estudo longitudinal com pacientes com TBP atendidos no Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias (RJ).

Uma amostra consecutiva de conveniência composta por indivíduos que procuraram o centro com histórico de no mínimo duas semanas de tosse foi avaliada por meio de um escore clínico⁽¹⁰⁾ baseado em sinais e sintomas respiratórios de tuberculose. A probabilidade de TBP nos pacientes cuja pontuação foi ≥ 5 era média/alta e, portanto, foram convidados a participar do estudo.⁽¹⁰⁾ Foram incluídos no estudo os pacientes com idade ≥ 18 anos que concordaram em ser entrevistados e se submeter a medidas antropométricas, radiografia de tórax (RXT) e coleta de amostras clínicas. Foram considerados pacientes com TBP os participantes que apresentaram cultura de escarro com resultado positivo para *M. tuberculosis* e/ou teste *Xpert MTB/RIF* (*GeneXpert*; Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) com resultado positivo em amostras de escarro. Com base na hemoglobina glicada (HbA1c), os pacientes com tuberculose foram divididos em três grupos: o grupo normoglicêmico (NGTB; HbA1c < 5,7%); o grupo pré-diabético (PDMTB; 5,7% $\leq$ HbA1c $\leq$ 6,4%) e o grupo diabético (DMTB; HbA1c $\geq$ 6,5%).⁽¹¹⁻¹³⁾ Todos os testes de HbA1c foram realizados em um laboratório credenciado (Laboratório de Análises Clínicas da Unigranrio) em Duque de Caxias.

Após a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram avaliados no momento do diagnóstico de tuberculose ou durante a primeira semana de tratamento (M_0), após dois meses de tratamento (M_2) e no fim do tratamento (M_{FIM}). Durante as consultas, os pacientes foram submetidos a medidas antropométricas (peso e estatura), exames de escarro [baciloscopia de escarro, teste *Xpert MTB/*

RIF, cultura para *M. tuberculosis*, teste de sensibilidade a medicamentos de primeira linha (*BACTEC MGIT 960 SIRE*; *Becton Dickinson*, Sparks, MD, EUA)], exames de sangue (glicemia de jejum e HbA1c) e RXT. Os participantes também preencheram um questionário, aplicado por um(a) enfermeiro(a) treinado(a), com perguntas sobre características sociodemográficas e sinais e sintomas de TBP. O uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas foi avaliado por meio de um questionário específico.⁽¹⁴⁾ Um pneumologista que desconhecia o perfil glicêmico dos pacientes avaliou, por meio de um formulário padronizado, a RXT quanto à presença de cavidades pulmonares (número e tamanho) e à extensão do acometimento pulmonar (lesões unilaterais ou bilaterais e número de terços pulmonares acometidos). As informações sobre os desfechos do tratamento da tuberculose foram extraídas dos prontuários clínicos, e os desfechos foram classificados em favoráveis (cura ou conclusão do tratamento) e desfavoráveis (óbito, perda de seguimento ou falência do tratamento).

Foram calculadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas; para as variáveis contínuas, foram descritas as medianas e intervalos interquartis. As relações entre as variáveis categóricas e a disglícemia e o desfecho do tratamento foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado (ou do teste exato de Fischer, conforme apropriado), e foram descritas as OR e respectivos IC95%. Para comparar as variáveis contínuas, foi usado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%, e os valores de p foram bicaudais. Análises multivariadas da relação entre características clínicas, laboratoriais e radiográficas e os níveis de HbA1c e desfechos do tratamento da tuberculose foram realizadas por meio de regressão logística. Foram elaboradas disposições gráficas (*box plots*) da distribuição dos níveis de HbA1c em M_0 , M_2 e M_{FIM} e nos pacientes que morreram ou não. As análises estatísticas foram realizadas por meio dos programas *IBM SPSS Statistics*, versão 23.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA) e R 2019 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho em 02/07/2015 (CAAE n. 45637715.5.0000.5257).

RESULTADOS

Durante o estudo, foram identificados 318 pacientes elegíveis, isto é, com sintomas respiratórios e pontuação clínica média/alta para TBP. Dos 318 pacientes, 8 (3,8%) foram excluídos: 3 não conseguiram coletar ou entregar uma amostra de escarro e foram encaminhados para investigação adicional; não foram coletadas amostras de sangue de outros 3; e não foi possível processar as amostras enviadas ao laboratório de 2 participantes. Dos 310 participantes inicialmente incluídos no estudo, 140 (45,2%) receberam diagnóstico de TBP.

A maioria dos pacientes com TBP era do sexo masculino ($n = 93$; 66,4%); as medianas de idade e IMC foram, respectivamente, 36 anos e 19,7 kg/m². Houve predomínio de participantes não brancos ($n = 116$; 82,9%), e 75

pacientes (53,6%) frequentaram a escola durante menos de 8 anos. O uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas foi identificado, respectivamente, em 42,9%, 49,3% e 24,3% dos pacientes (Tabela 1). Tratamento prévio de tuberculose e infecção pelo HIV foram observados em 12,9% e 7,2%, respectivamente (Tabela S1).

A prevalência de disglícemia em M_0 foi de 61,4% (pré-DM em 47,1% e DM em 14,3%). Dos 20 pacientes com DM, 13 (65,0%) já haviam recebido diagnóstico de DM tipo 2. A glicemia foi medida em todos os pacientes; entretanto, informações a respeito de jejum foram registradas em apenas 112 pacientes (80,0%). O teste foi realizado em jejum em 73,2% (82/112), e em 11,0% (9/82) desses casos os valores foram ≥ 126 mg/dL. Dos 9 pacientes, 4 (44,4%) tinham diagnóstico prévio de DM tipo 2.

As medianas de idade e IMC foram significativamente maiores no grupo DMTB. O uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas foi maior no grupo PDMTB (Tabela 1).

No tocante a sintomas de TBP, tratamento prévio de tuberculose e infecção pelo HIV, não foram observadas diferenças estatísticas entre pacientes com tuberculose normoglicêmicos e disglicêmicos. Todos os pacientes relataram tosse e escarro, uma vez que ambas as variáveis foram incluídas na definição de sintomas respiratórios, um critério de elegibilidade adotado no estudo (Tabela S1).

Achados da RXT e resultados de testes microbiológicos e moleculares no momento do diagnóstico de TBP e durante o período de acompanhamento

No momento do diagnóstico de TBP, a presença de doença cavitária na RXT foi mais comum nos pacientes do grupo PDMTB (84,8%) do que nos dos grupos NGTB

(63,0%) e DMTB (65,0%). Não houve diferenças estatísticas entre os três grupos nem quanto à média de cavidades nem quanto ao número de cavidades > 2 cm. No entanto, lesões bilaterais foram mais frequentemente observadas no grupo DMTB do que no grupo NGTB (70% vs. 46%; $p = 0,03$). A média de terços pulmonares acometidos foi estatisticamente maior nos grupos DMTB e PDMTB do que no grupo NGTB. Nos pacientes com disglícemia, em comparação com os do grupo NGTB, cavidades (80,2% vs. 63,0%) e lesões bilaterais na RXT (67,4% vs. 46,0%) foram mais comuns, e o número de terços pulmonares acometidos foi maior (mediana: 3 vs. 2). Durante o período de acompanhamento (M_2 e M_{FIM}), não foram observadas diferenças estatísticas entre os três grupos quanto aos achados da RXT (Tabela 2).

A positividade na baciloscopia de escarro foi significativamente maior nos grupos PDMTB e DMTB (93,0%) do que no grupo NGTB (75,9%; $p = 0,005$); entretanto, os grupos foram semelhantes quanto aos resultados positivos do teste *Xpert MTB/RIF* e da cultura de *M. tuberculosis* no escarro (Tabela 3). Cepas resistentes de *M. tuberculosis* foram mais comuns nos grupos NGTB (20,9%) e PDMTB (19,0%) do que no grupo DMTB (10,0%). Os padrões de resistência mais comuns foram monorresistência à estreptomicina (45,8%, 11/24) e monorresistência à isoniazida (25,0%, 6/24). Durante o período de acompanhamento, não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos quanto aos resultados dos testes microbiológicos (Tabela 3).

Análise univariada e multivariada das características clínicas, radiográficas e microbiológicas associadas à disglícemia

A Tabela 4 mostra as análises de regressão logística univariada e multivariada das características clínicas,

Tabela 1. Dados sociodemográficos de pacientes com tuberculose pulmonar (N = 140), distribuídos de acordo com os níveis de hemoglobina glicada no momento do diagnóstico.^a

Variável		Grupo NGTB (n = 54)	Grupo PDMTB (n = 66)	p^b	Grupo DMTB (n = 20)	p^c	p^d
Sexo	Feminino	16 (29,6)	23 (34,8)	0,56	8 (40,0)	0,41	0,46
	Masculino	38 (70,4)	43 (65,2)		12 (60,0)		
Idade	anos	33,5 [24,0-46,0]	35,5 [26,7-48,5]	0,29	44,0 [37,2-57,0]	0,01	0,08
Cor da pele	Branca	12 (22,2)	9 (13,6)	0,23	3 (15,0)	0,74	0,25
	Não branca	42 (77,8)	57 (86,4)		17 (85,0)		
Escolaridade	< 8 anos	25 (46,3)	40 (60,6)	0,14	10 (50,0)	0,79	0,22
	≥ 8 anos	29 (53,7)	26 (39,4)		10 (50,0)		
IMC	kg/cm ²	19,6 [17,2-21,1]	19,2 [18,2-21,5]	0,38	23,1 [20,0-26,6]	< 0,005	0,05
IMC	$\geq 18,5$ kg/cm ²	33 (61,1)	44 (66,7)	0,56	18 (90,0)	0,02	0,19
	< 18,5 kg/cm ²	21 (38,9)	22 (33,3)		2 (10,0)		
Tabaco	Não	33 (61,1)	31 (47,7)	0,19	15 (75,0)	0,41	0,48
	Sim	21 (38,9)	34 (52,3)		5 (25,0)		
Álcool	Não	27 (50,0)	30 (46,2) ^e	0,71	13 (65,0)	0,30	1,00
	Sim	27 (50,0)	35 (53,8) ^e		7 (35,0)		
Drogas ilícitas	Não	41 (75,9)	47 (72,3) ^e	0,68	17 (85,5)	0,53	1,00
	Sim	13 (24,1)	18 (27,7) ^e		3 (15,0)		

NGTB: normoglicemia [NG; hemoglobina glicada (HbA1c < 5,7%)] + tuberculose (TB); PDMTB: pré-diabetes mellitus (PDM; HbA1c = 5,7-6,4%) + TB; e DMTB: (DM; HbA1c $\geq 6,5\%$) + TB. ^aValores expressos em forma de n (%) ou mediana [IIQ]. ^bNGTB vs. PDMTB. ^cNGTB vs. DMTB. ^dNGTB vs. PDMTB+DMTB. ^en = 65.

Tabela 2. Achados da radiografia de tórax em pacientes com tuberculose pulmonar (N = 140) no momento do diagnóstico, após dois meses de tratamento e no fim do tratamento da tuberculose, distribuídos de acordo com os níveis de hemoglobina glicada.^a

Achado		Grupo NGTB	Grupo PDMTB	p ^b	Grupo DMTB	p ^c	p ^d
M ₀		(n = 54)	(n = 66)		(n = 20)		
Presença de escavação	Sim	34 (63,0)	56 (84,8)	0,01	13 (65,0)	1,00	0,03
	Não	20 (37,0)	10 (15,2)		7 (35,0)		
Número de cavidades		3,0 [1,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,64	3,0 [1,0-6,0]	0,97	0,68
Cavidade > 2 cm	Sim	33 (97,1)	52 (92,9)	0,64	13 (100)	1,00	1,00
	Não	1 (2,9)	4 (7,1)		0 (0,0)		
Lesão ^e	Unilateral	27 (54,0)	22 (33,3)	0,03	6 (30,0)	0,11	0,02
	Bilateral	23 (46,0)	44 (66,7)		14 (70,0)		
Número de terços afetados		2,0 [2,0-3,2]	3,0 [2,0-4,0]	0,06	3,0 [2,2-4,5]	0,06	0,03
M ₂		Grupo NGTB	Grupo PDMTB	p ^b	Grupo DMTB	p ^c	p ^d
		(n = 27)	(n = 26)		(n = 11)		
Presença de escavação	Sim	13 (48,1)	14 (53,8)	0,78	7 (63,6)	0,48	0,61
	Não	14 (51,9)	12 (46,2)		4 (36,4)		
Número de cavidades		2,0 [1,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	0,79	2,0 [1,0-4,0]	0,91	0,87
Cavidade > 2 cm	Sim	8 (61,5)	10 (71,0)	0,69	6 (85,7)	0,35	0,45
	Não	5 (38,5)	4 (28,6)		1 (14,3)		
Lesão ^f	Unilateral	15 (57,7)	9 (34,6)	0,16	9 (90,0)	0,11	0,61
	Bilateral	11 (42,3)	17 (65,4)		1 (10,0)		
Número de terços afetados		2,0 [1,0-2,2]	2,0 [2,0-3,0]	0,09	2,0 [1,7-2,0]	0,71	0,13
M _{FIM}		Grupo NGTB	Grupo PDMTB	p ^b	Grupo DMTB	p ^c	p ^d
		(n = 29)	(n = 35)		(n = 12)		
Presença de escavação	Sim	5 (17,2)	7 (20,0)	1,00	1 (8,3)	0,65	1,00
	Não	24 (82,8)	28 (80,0)		11 (91,7)		
Número de cavidades		1,0 [1,0-2,5]	1,0 [1,0-2,0]	0,75	1,0 [1,0-1,0]	1,00	0,83
Cavidade > 2 cm	Sim	4 (80,0)	5 (71,4)	1,00	1 (100)	1,00	1,00
	Não	1 (20,0)	2 (28,6)		0 (0,0)		
Lesão ^g	Unilateral	13 (65,0)	10 (37,0)	0,08	10 (100)	0,06	0,57
	Bilateral	7 (35,0)	17 (63,0)		0 (0,0)		
Número de terços afetados		1,5 [1,5-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	0,17	1,0 [1,0-2,0]	0,39	0,48

NGTB: normoglicemia [NG; hemoglobina glicada (HbA1c < 5,7%)] + tuberculose (TB); PDMTB: pré-diabetes mellitus (PDM; HbA1c = 5,7-6,4%) + TB; DMTB: (DM; HbA1c ≥ 6,5%) + TB; M₀: no momento do diagnóstico; M₂: após dois meses de tratamento; e M_{FIM}: no fim do tratamento. ^aValores expressos em forma de n (%) ou mediana [IIQ]. ^bNGTB vs. PDMTB. ^cNGTB vs. DMTB. ^dNGTB vs. PDMTB + DMTB. ^en = 136. ^fn = 62. ^gn = 57.

radiográficas e microbiológicas em M₀ que apresentaram relação com a disglícemia. Maior IMC, presença de cavidades na RXT e baciloscopia de escarro positiva estiveram independentemente associados com a disglícemia nos pacientes com TBP.

Variação dos níveis de HbA1c durante o tratamento da tuberculose

As distribuições dos níveis de HbA1c (em %) avaliados em M₀, M₂ e M_{FIM} são apresentadas na Figura 1. Foi observada em M₂ uma redução significativa da HbA1c acima dos níveis normais (≥ 5,7%), particularmente no grupo PDMTB (de 47% em M₀ para 14% em M₂), isto é, dos 66 pacientes do grupo PDMTB em M₀, não se confirmou a disglícemia em M₂ em 46 (70%). A mediana dos níveis de HbA1c nos grupos PDMTB e DMTB, respectivamente, diminuíram significativamente de M₀ — 5,9% [5,8-6,1%] e 9,7% [6,8-11,8%] — para

M₂ — 5,4% [5,1-5,6%] e 8,1% [5,9-12,5%] — para M_{FIM} — 5,4% [5,2-5,7%] e 8,4% [6,3-10,3%]. Observamos uma redução significativa dos níveis disglicêmicos em M₂ em comparação com os observados em M₀ (61% vs. 25%; p = 0,001), que se estabilizaram entre M₂ e M_{FIM} (25% vs. 28%; p = 1,0). No entanto, em 8 dos pacientes do grupo PDMTB em M₂, 5 (62,5%) já apresentavam níveis de HbA1c ≥ 5,7% em M₀.

Desfechos do tratamento da tuberculose

Todos os pacientes usaram o esquema básico para tratamento da tuberculose (inclusive os pacientes com resistência a isoniazida, cujo tratamento foi estendido para nove meses), e a média de duração do tratamento da tuberculose foi de 6,8 meses no grupo NGTB, 6,2 meses no grupo PDMTB e 7,1 meses no grupo DMTB (p = 0,13). Informações a respeito dos desfechos do tratamento da tuberculose estavam disponíveis para

Tabela 3. Dados microbiológicos de pacientes com tuberculose pulmonar (N = 140) no momento do diagnóstico, após dois meses de tratamento e no fim do tratamento da tuberculose, distribuídos de acordo com os níveis de hemoglobina glicada.^a

Variável		Grupo NGTB	Grupo PDMTB	p ^b	Grupo DMTB	p ^c	p ^d
M ₀		(n = 54)	(n = 66)		(n = 20)		
Xpert MTB/RIF no escarro ^e	Não detectável	3 (5,7)	2 (3,0)	0,65	0 (0,0)	0,55	0,36
	Detectável	50 (94,3)	64 (97,0)		20 (100)		
Baciloscopia	Negativa	13 (24,1)	5 (7,6)	0,01	1 (5,0)	0,09	0,005
	Positiva	41 (75,9)	61 (92,4)		19 (95,0)		
Baciloscopia positiva	< 3+	20 (48,8)	32 (52,5)	0,84	10 (52,6)	1,00	0,70
	3+	21 (51,2)	29 (47,5)		9 (47,0)		
Cultura de MTB	Negativa	3 (5,6)	1 (1,1)	0,32	0 (0,0)	0,55	0,29
	Positiva	51 (94,4)	65 (98,5)		20 (100)		
Teste de sensibilidade a medicamentos ^f	Sensível	38 (79,2)	51 (81,0)	1,00	18 (90,0)	0,41	0,81
	Resistente	10 (20,9)	12 (19,0)		2 (10,0)		
Resistência a medicamentos ^f	Rifampicina	0 (0,0)	0 (0,0)	0,12	0 (0,0)	0,66	0,15
	Isoniazida	4 (8,3)	1 (1,6)		1 (5,0)		
	Etambutol	1 (2,1)	0 (0,0)		0 (0,0)		
	Pirazinamida	1 (2,1)	0 (0,0)		0 (0,0)		
	Estreptomicina	2 (4,2)	8 (12,7)		1 (5,0)		
	Isoniazida + estreptomicina	2 (4,2)	3 (5,7)		0 (0,0)		
M ₂		Grupo NGTB	Grupo PDMTB	p ^b	Grupo DMTB	p ^c	p ^d
		(n = 25)	(n = 32)		(n = 9)		
Baciloscopia	Negativa	19 (76,0)	26 (81,3)	0,74	7 (78,0)	1,00	0,76
	Positiva	6 (24,0)	6 (18,8)		2 (22,0)		
Baciloscopia positiva	< 3+	5 (83,3)	6 (100)	1,00	2 (100)	1,00	0,42
	3+	1 (16,7)	0 (0,0)		0 (0,0)		
Cultura de MTB ^g	Negativa	13 (72,0)	13 (87,0)	0,41	5 (83,0)	1,00	0,43
	Positiva	5 (28,0)	2 (13,0)		1 (17,0)		
M _{FIM}		Grupo NGTB	Grupo PDMTB	p ^b	Grupo DMTB	p ^c	p ^d
		(n = 13)	(n = 23)		(n = 3)		
Baciloscopia	Negativa	12 (92,0)	22 (96,0)	1,00	3 (100)	1,00	1,00
	Positiva	1 (8,0)	1 (4,0)		0 (0,0)		
Baciloscopia positiva	< 3+	0 (0,0)	1 (100)	1,00	0 (0,0)	N/A	1,00
	3+	1 (100)	0 (0,0)		0 (0,0)	N/A	
Cultura de MTB ^h	Negativa	5 (83,0)	11 (100)	0,35	0 (0,0)		0,35
	Positiva	1 (16,0)	0 (0,0)		0 (0,0)		

NGTB: normoglicemia [NG; hemoglobina glicada (HbA1c < 5,7%)] + tuberculose (TB); PDMTB: pré-diabetes mellitus (PDM; HbA1c = 5,7-6,4%) + TB; DMTB: (DM; HbA1c ≥ 6,5%) + TB; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; M₀: no momento do diagnóstico; M₂: após dois meses de tratamento; e M_{FIM}: no fim do tratamento. ^aValores expressos em forma de n (%). ^bNGTB vs. PDMTB. ^cNGTB vs. DMTB. ^dNGTB vs. PDMTB + DMTB. ^en = 139. ^fn = 131. ^gn = 39. ^hn = 17.

Tabela 4. Análise univariada e multivariada de características clínicas, radiográficas e microbiológicas no momento do diagnóstico de tuberculose associadas à disglucemia em pacientes com tuberculose pulmonar.

Variável	Normoglicemia	Disglucemia	Análise	
	Grupo NGTB (n = 54)	Grupos PDMTB + DMTB (n = 86)	Não ajustada OR (IC95%)	Ajustada OR (IC95%)
Idade, anos	33,5 [24,4-45,0]	38,0 [27,0-50,8]	1,20 (0,95-1,52)	1,12 (0,86-1,46)*
Sexo feminino	16 (29,6)	31 (36,0)	1,33 (0,64-2,82)	1,07 (0,48-1,46)
IMC, kg/m ²	19,6 [17,3-21,0]	19,9 [18,4-22,5]	1,11 (1,00-1,24)	2,36 (1,31-4,61)**
Baciloscopia positiva	41 (75,9)	80 (93,0)	4,13 (1,50-12,07)	4,59 (1,38-17,75)
Escavação na radiografia de tórax	34 (63,0)	69 (80,2)	2,37 (1,10-5,18)	2,81 (1,13-7,22)

^aValores expressos em forma de n (%) ou mediana [IIQ]. *OR considerando um incremento de 10 anos. **OR considerando um incremento de 5 unidades de IMC.

todos os pacientes, à exceção de 1 (encaminhado para outra clínica). Entre os 139 pacientes avaliados, houve perda de seguimento em 29, houve falência do tratamento em 2, os desfechos do tratamento foram favoráveis em 102 (7 curados e 95 concluíram o tratamento) e 6 morreram. Não houve associações significativas entre as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e os desfechos do tratamento. Os pacientes dos grupos PDMTB e DMTB não apresentaram frequências significativamente maiores de desfechos desfavoráveis (óbito, abandono do tratamento ou falência do tratamento) quando comparados aos do grupo NGTB (25,0% vs. 33,9%). Em M_{FIM} , 12 pacientes do grupo PDMTB apresentaram desfechos favoráveis (cura ou conclusão do tratamento). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os desfechos do tratamento da tuberculose (favoráveis ou desfavoráveis) e os níveis de HbA1c ($p = 0,38$). No entanto, dos 6 pacientes que morreram, 4 eram do grupo DMTB. A letalidade da tuberculose foi de 20% (4/20) entre os pacientes do grupo DMTB e de 2,2% nos grupos PDMTB (1/46) e NGTB (1/45). Apesar da limitação da análise em virtude do pequeno número de eventos, observamos uma associação significativa entre óbito e níveis mais elevados de HbA1c (Figura 2).

DISCUSSÃO

Em países com alta carga de tuberculose, como o Brasil, há poucos estudos prospectivos nos quais se analisam as características clínicas, microbiológicas e radiográficas de pacientes com TBP ou o papel do DM e pré-DM nos desfechos do tratamento da TBP.^(8,10)

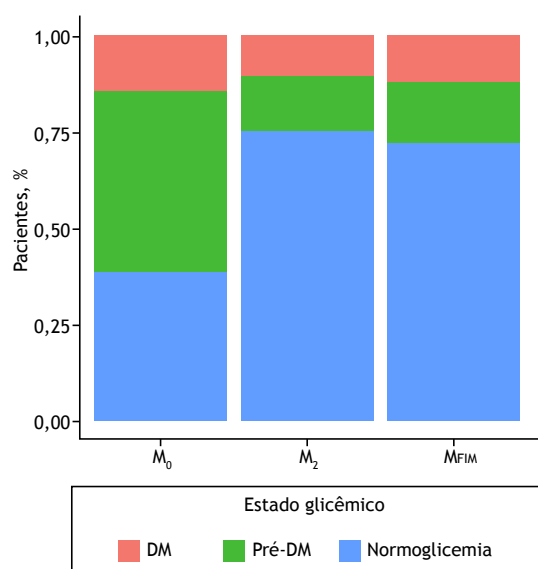


Figura 1. Proporção de pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar no tocante ao estado glicêmico (determinado pelos níveis de hemoglobina glicada) em três momentos de avaliação: no momento do diagnóstico de tuberculose (M_0 ; $n = 140$); após dois meses de tratamento (M_2 ; $n = 99$) e no fim do tratamento da tuberculose (M_{FIM} ; $n = 86$). DM: diabetes mellitus.

Em nosso estudo, a frequência de DM em pacientes com TBP (14,2%) foi maior do que a relatada em outro estudo realizado no Brasil⁽⁸⁾ e mais próxima das relatadas em outras séries (de 12,8% a 25%),⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ porém menor do que a relatada em um estudo realizado na Índia,⁽¹⁵⁾ no qual a proporção de pacientes com tuberculose e DM foi de 30%. Em países como a China⁽²⁰⁾ e o Quênia,⁽²¹⁾ a frequência de DMTB é menor (5,0% e 6,3%, respectivamente) do que a observada em nosso estudo. Em outros estudos realizados no Brasil, a frequência de DM em pacientes com tuberculose foi semelhante à observada em nosso estudo (13,6% e 14%).^(22,23) As diferenças quanto à prevalência de DM nesses estudos, realizados em diferentes regiões geográficas, podem estar relacionadas com predisposições genéticas ao DM, hábitos alimentares (inclusive consumo de álcool), obesidade, distribuição etária e sedentarismo, mas também podem estar relacionadas com diferenças quanto aos métodos usados para avaliar a disglucemia.⁽¹⁵⁻²³⁾

Embora se recomende internacionalmente que se realize, no início do tratamento da tuberculose, a avaliação dos pacientes quanto à presença de DM, o teste a ser utilizado (glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose ou HbA1c) e o momento da repetição do teste podem variar de acordo com as condições locais.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Em nosso estudo, as informações sobre glicemia de jejum foram coletadas em apenas 58,6% dos pacientes. Portanto, optamos por usar a HbA1c como teste de detecção, adotando como critério para o diagnóstico de DM a presença de níveis $\geq 6,5\%$.^(11,13,27) O uso da HbA1c como teste de detecção de DM apresenta algumas vantagens, tais como não exigir que o paciente esteja em jejum e uma estabilidade pré-analítica maior. No entanto, o teste tem limitações: é mais caro e influenciado por outras condições (idade, etnia e presença de anemia).⁽²⁷⁾ Além disso, a HbA1c detecta até um terço a menos de casos de DM que a glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL.⁽²⁸⁾

Os sintomas da tuberculose em pacientes com DM parecem ser mais comuns e graves do que os

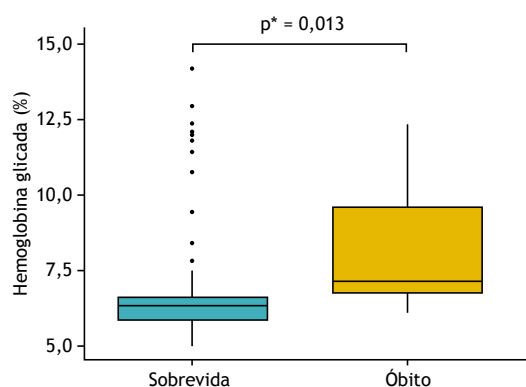


Figura 2. Disposições gráficas (box plots) mostrando os níveis de hemoglobina glicada no momento do diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes com tuberculose pulmonar cujo desfecho foi sobrevivência ou óbito. *Teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney.

descritos em pacientes com tuberculose sem DM.^(22,29) No entanto, não observamos diferenças significativas entre o grupo NGTB e os grupos disglucêmicos em nossa coorte quanto à tipologia ou duração dos sintomas. Os pacientes com DMTB apresentaram maior média de idade e IMC (sugerindo a presença de sobrepeso), achado comum em pacientes com DM tipo 2, como relatado em outros estudos.^(16,21,24)

A RXT de pacientes com DMTB está mais frequentemente associada à presença de múltiplas cavidades e acometimento pulmonar bilateral. Pacientes com DMTB também apresentam maior frequência de achados "atípicos" na RXT, com lesões nos lobos inferiores, especialmente em pacientes com mau controle glicêmico.⁽³⁰⁻³²⁾ Em nossa amostra, a presença de cavidades, lesões bilaterais e acometimento de um maior número de terços pulmonares foram mais comuns nos pacientes disglucêmicos. Como são escassos os dados referentes ao perfil radiográfico e inflamatório de pacientes com DMTB durante o tratamento da tuberculose,⁽³³⁾ nossos achados corroboram os resultados descritos em um estudo⁽³⁴⁾ no qual foram investigadas cobaias com hiperglicemia crônica e que mostrou menor resposta imune inata na presença de macrófagos alveolares infectados por *M. tuberculosis*. Os animais apresentaram atraso na resposta T específica e subsequente hiperinflamação, com níveis elevados das citocinas Th1, Th2 e Th17; neutrofilia; e alta carga bacilar pulmonar.⁽³⁴⁾ O fato de que a baciloscopia de escarro é mais frequentemente positiva em pacientes disglucêmicos poderia ser consequência da redução do controle da multiplicação do *M. tuberculosis*. Em séries de casos na Índia⁽¹⁷⁾ e na China,⁽²⁰⁾ maiores proporções de baciloscopia de escarro positiva também foram relatadas em pacientes diabéticos.

Não foram encontradas diferenças quanto ao uso de álcool, tabaco ou drogas ilícitas entre os grupos estudados, corroborando o que foi descrito em outros estudos.^(19,20) No entanto, estudos realizados no Brasil^(22,29) identificaram uma frequência maior de uso de tabaco em pacientes com DMTB do que naqueles com tuberculose sem DM. Em uma coorte de pacientes com tuberculose na Coreia do Sul, o risco de óbito foi quase cinco vezes maior na presença de DM e uso de tabaco.⁽³⁵⁾

As diferenças observadas entre pacientes normoglicêmicos e disglucêmicos quanto aos achados radiográficos e microbiológicos no momento do diagnóstico de tuberculose não estavam mais presentes no período de acompanhamento. No entanto, a análise dos exames radiográficos e microbiológicos realizados durante o período de acompanhamento envolveu um número menor de pacientes e, portanto, é possível que nossa amostra não tenha tido poder suficiente para identificar tais diferenças. Além disso, a alta proporção de óbitos no grupo DMTB (20%) poderia indicar uma resposta menos eficaz ao tratamento antituberculose em pacientes com DMTB. A duração do tratamento da tuberculose para pacientes com DMTB recomendada pela maioria das diretrizes,^(24,36) inclusive as brasileiras,⁽³⁷⁾ é a mesma para pacientes com tuberculose sem DM. No

entanto, pacientes com DMTB geralmente apresentam maior risco de toxicidade causada pelos antituberculosos (neuropatia periférica por isoniazida e neuropatia ocular por etambutol), interações medicamentosas (particularmente rifampicina) e baixas concentrações plasmáticas de antituberculosos.⁽³⁸⁾ Todos esses fatores poderiam contribuir para desfechos desfavoráveis do tratamento nesses pacientes.

Em nosso estudo, o pré-DM foi identificado em 47,1% dos pacientes com tuberculose, valor superior ao descrito em outros estudos, com prevalência de 7,4% a 37,5%.^(8,16,17,19-21) No entanto, observamos uma redução significativa dos níveis de HbA1c no segundo mês de tratamento. A normalização dos níveis glicêmicos durante o tratamento da tuberculose em pacientes inicialmente disglucêmicos também foi relatada por outros autores.^(19,39,40) No estudo de Calderon et al. realizado no Peru,⁽¹⁹⁾ a prevalência de pacientes com pré-DM diminuiu de 31% no momento do diagnóstico da tuberculose para 17% após o término do segundo mês de tratamento, sendo mantida a mesma proporção no sexto mês de tratamento. Esses achados sugerem que a disglucemia identificada no momento do diagnóstico se deve, em parte, à hiperglicemia induzida pelo estresse, uma consequência da resposta inflamatória ao *M. tuberculosis*, que diminui gradativamente em decorrência do controle da infecção.^(29,40)

Não houve diferenças significativas entre pacientes normoglicêmicos e disglucêmicos quanto aos desfechos do tratamento da tuberculose. O motivo pelo qual não houve diferenças pode ter sido a inclusão de uma variável não biológica, como a perda de seguimento, nos desfechos desfavoráveis. No entanto, a análise dos casos que evoluíram para óbito revelou maior letalidade nos pacientes do grupo DMTB, e foi observada uma associação entre níveis mais elevados de HbA1c e óbito. A associação entre DM e óbito durante o tratamento da tuberculose foi previamente descrita em uma revisão sistemática e em uma revisão sistemática e meta-análise,^(2,3) nas quais a OR de óbito/falência de tratamento variou de 1,69⁽²⁾ a 1,88.⁽³⁾

Nosso estudo tem limitações relacionadas principalmente ao tamanho da amostra, que pode ter limitado a detecção de associações significativas, principalmente durante o período de acompanhamento, quando houve redução adicional do número de participantes. Além disso, ao incluirmos apenas pacientes com probabilidade média/alta de TBP avaliada por meio de um escore clínico, não analisamos pacientes com sintomas menos exuberantes, isto é, nos estágios iniciais da doença ou com apresentações "atípicas". Apesar dessas limitações, o caráter prospectivo do estudo, com coleta de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos em três momentos distintos (M_0 , M_2 e M_{FIM}), possibilitou a avaliação da evolução desses parâmetros, como a variação dos níveis de HbA1c e sua associação com os desfechos do tratamento.

Em suma, apresentamos os resultados de uma coorte prospectiva de pacientes com TBP confirmada, identificando altas proporções de pacientes com DM

e pré-DM associados, doença mais avançada em pacientes com disglícemia e maior frequência de óbitos entre pacientes com DMTB. Esses achados reforçam a necessidade de avaliar se há disglícemia no momento do diagnóstico da tuberculose, a fim de identificar precocemente pacientes com pré-DM e DM e oferecer a eles tratamento para ambas as doenças. Novos estudos prospectivos, com uma amostra representativa composta por pacientes com tuberculose, são necessários para compreender o papel dos estados disglicêmicos na tuberculose e no risco de progressão para DM.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ASRM e ACCC: conceituação; análise dos dados; administração do projeto; redação, edição e revisão

do manuscrito. ALB: conceituação; administração do projeto; redação, edição e revisão do manuscrito. ALK: conceituação; aquisição de financiamento; administração do projeto; redação, edição e revisão do manuscrito. CFSL: coleta de dados; edição e revisão do manuscrito. ECS: análise laboratorial; edição e revisão do manuscrito. LIG: coleta de dados; análise dos dados; edição e revisão do manuscrito. GA: análise estatística avançada; edição e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1300-1314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x>
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:81. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>
- Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(7):783-796. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0433>
- Restrepo BI, Schlesinger LS. Host-pathogen interactions in tuberculosis patients with type 2 diabetes mellitus. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013;93 Suppl(0):S10-S14. [https://doi.org/10.1016/S1472-9792\(13\)70004-0](https://doi.org/10.1016/S1472-9792(13)70004-0)
- Persistent inflammation during anti-tuberculosis treatment with diabetes comorbidity. *Elife*. 2019;8:e46477. <https://doi.org/10.7554/eLife.46477>
- World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Mar 8]. Global tuberculosis report 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- Calderon RI, Arriaga MB, Aliaga JG, Barreda NN, Sanabria OM, Barreto-Duarte B, et al. Persistent dysglycemia is associated with unfavorable treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis from Peru. *Int J Infect Dis*. 2022;116:293-301. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.012>
- Arriaga MB, Araújo-Pereira M, Barreto-Duarte B, Nogueira B, Freire MVCNS, Queiroz ATL, et al. The Effect of Diabetes and Prediabetes on Antituberculosis Treatment Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *J Infect Dis*. 2022;225(4):617-626.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS; 2016 [cited 2021 Mar 8]. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): Tuberculose. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tuberbr.def>
- Souza Filho JBOE, Sanchez M, Seixas JM, Maidantchik C, Galliez R, Moreira ADSR, et al. Screening for active pulmonary tuberculosis: Development and applicability of artificial neural network models. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:94-101. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.012>
- Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]; c 2014 [cited 2021 Mar 8]. Cadernos de Atenção Básica n. 35. Estratégias para o cuidado com a pessoa com doença crônica [Adobe Acrobat document, 162p.]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *J Clin Appl Res Educ*. 2020;43(Suppl 1). [Adobe Acrobat document, 224p.]. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-S012>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2021 [updated 2006 Apr 21. cited 2021 Mar 8]. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2021 Mar 8]. The ASSIST project - Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test - ASSIST Questionnaire Version 3.0 (Portuguese) [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_portuguese.pdf
- Viswanathan V, Kumpatla S, Aravindalochanan V, Rajan R, Chinnasamy C, Srinivasan R, et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India. *PLoS One*. 2012;7(7):e41367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041367>
- Sarker M, Barua M, Guerra F, Saha A, Aftab A, Mahbub Latif AH, et al. Double Trouble: Prevalence and Factors Associated with Tuberculosis and Diabetes Comorbidity in Bangladesh. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165396>
- Mave V, Meshram S, Lokhande R, Kadam D, Dharmshale S, Bharadwaj R. Prevalence of dysglycemia and clinical presentation of pulmonary tuberculosis in Western India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(12):1280-1287. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0474>
- Sharma B, Khanal VK, Jha N, Pyakurel P, Gurung GN. Study of the magnitude of diabetes and its associated risk factors among the tuberculosis patients of Morang, Eastern Nepal. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1545. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7891-x>
- Calderon RI, Arriaga MB, Lopez K, Barreda NN, Sanabria OM, Fróes Neto JF, et al. High prevalence and heterogeneity of Dysglycemia in patients with tuberculosis from Peru: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):799. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4416-2>
- Wang Q, Ma A, Han X, Zhao S, Cai J, Ma Y, et al. Prevalence of type 2 diabetes among newly detected pulmonary tuberculosis patients in China: a community based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(12):e82660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082660>
- Oviti P, Keter A, Harries AD, Pastakia S, Wambugu C, Kirui N, et al. Diabetes and pre-diabetes in tuberculosis patients in western Kenya using point-of-care glycated haemoglobin. *Public Health Action*. 2017;7(2):147-154. <https://doi.org/10.5588/pha.16.0114>
- Almeida-Junior JL, Gil-Santana L, Oliveira CA, Castro S, Cafezeiro AS, Daltro C, et al. Glucose Metabolism Disorder Is Associated with Pulmonary Tuberculosis in Individuals with Respiratory Symptoms from Brazil. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153590>
- Leal SB, Araújo GS, Nery JS, Santos CAST, Oliveira MG, Barreto ML, et al. Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(3):408-412. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0409-2016>

24. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2011 [cited 2021 Mar 8]. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes [Adobe Acrobat document, 53p.]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44698/9789241502252_eng.pdf
25. Lin Y, Harries AD, Kumar AMV, Critchley JA, van Crevel R, Owiti P, et al. Management of Diabetes Mellitus-Tuberculosis. A Guide to the Essential Practice [monograph on the Internet]. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2018 [cited 2021 Mar 8]. Available from: http://warn-carn-tb.org/wp-content/uploads/2019/03/TheUnion_Managment-DM-TB-en.pdf
26. Riza A, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):740-753. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70110-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70110-X)
27. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S8-S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
28. Cowie CC, Rust KF, Byrd-holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care.* 2010;33(3):562-568. <https://doi.org/10.2337/dc09-1524>
29. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CA, Hickson LS, Daltro C, Castro S, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146876>
30. Pérez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(5):455-461.
31. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-746. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
32. Jiménez-Corona EM, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68(3):214-220. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201756>
33. Kumar NP, Fukutani KF Shrutthi BS, Alves T, Silveira-Matos OS, Rocha MS, et al. Persistent inflammation during anti-tuberculosis treatment with diabetes comorbidity. *Elife.* 2019;8:e46477. <https://doi.org/10.7554/eLife.46477>
34. Vallerkog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 2010;184(11):6275-6282. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000304>
35. Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H, et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(2):e58044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058044>
36. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147-e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, editors. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [monograph on the Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. [Adobe Acrobat document, 366 p.]. Available from: https://sbpt.org.br/porta/wp-content/uploads/2019/06/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf
38. Magis-Escorra C, Carvalho ACC, Kritski AL, Girardi E. Tuberculosis and Comorbidities. In: *Tuberculosis*. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2018.
39. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1990;71(2):135-138. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(90\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0041-3879(90)90010-6)
40. Boillat-Blanco N, Ramaia KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1163-1172. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv568>



Formas clínicas e diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes durante a pandemia de COVID-19

Michely Alexandrino de Souza Pinheiro¹, Rafaela Baroni Aurilio¹,
Ana Alice Amaral Ibiapina Parente^{1,2}, Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna²,
Ana Cristina Cisne Frota¹, Cristina Barroso Hofer²,
Thalita Fernandes de Abreu², Sidnei Ferreira², Clemax Couto Sant'Anna²

1. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido: Aprovado:

Estudo realizado no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo descrever as formas clínicas e o tempo de diagnóstico de novos casos de tuberculose e analisar estatisticamente as formas isoladas e combinadas da doença em crianças e adolescentes atendidos em um hospital universitário do Rio de Janeiro durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19 no Brasil. **Métodos:** Este estudo transversal utilizou dados retrospectivos de crianças (0–9 anos) e adolescentes (10–18 anos) com tuberculose pulmonar (TBP), extrapulmonar (TBEP) e combinada (TBP + TBEP) acompanhados no ambulatório de janeiro de 2019 a março de 2021. Os dados categóricos foram analisados por estatística descritiva e expressos em frequência e proporções. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado e as variáveis numéricas pelo teste T de Student. **Resultados:** Foram incluídos 51 casos, sendo 63% (32/51) pacientes no ano da pandemia (grupo A) e 37% (19/51) pacientes atendidos em anos anteriores (grupo B). No grupo A, 19% (6/32) dos pacientes apresentavam TBP, 59% (16/32) TBEP e 31% (10/32) TBP+TBEP. No grupo B, 42% (8/19) dos pacientes apresentavam TBP, 42% (8/19) TBEP e 16% (3/19) TBP+TBEP. **Conclusão:** Nosso estudo evidenciou mais casos de tuberculose no primeiro ano da pandemia do que no mesmo período do ano anterior, com maior variação de locais acometidos pela doença, incluindo formas mais raras e mais graves.

Palavras-chave: pandemia, crianças, adolescentes, tuberculose, coronavírus.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença transmissível que constitui uma das principais causas de morte em todo o mundo. Desde 1993, tem sido considerada uma emergência global e um problema desafiador de saúde pública. Em 2019, aproximadamente dez milhões de pessoas contraíram tuberculose, com 73.864 novos casos no Brasil. No final daquele ano, os indicadores globais de ônus da tuberculose diminuíram e o acesso à prevenção e tratamento melhorou.⁽¹⁻³⁾

A pandemia da doença do coronavírus (COVID-19) reverteu anos de progresso. Pela primeira vez em mais de uma década, o número de mortes por tuberculose aumentou e a redução da incidência da doença alcançada em anos anteriores diminuiu. Aproximadamente metade das pessoas com tuberculose não teve acesso à saúde em 2020 e, portanto, não foram notificadas. Um estudo recente publicado pela organização Stop Tuberculosis Partnership mostrou que as medidas de isolamento social, que reduzem a demanda por serviços, podem, consequentemente, levar a 6,3 milhões de novos casos e mais 1,3 milhões de óbitos pela doença até 2025. No

entanto, estima-se que o impacto da tuberculose tenha sido muito pior em 2021 e 2022.⁽³⁻⁶⁾

Em 2020, os recursos econômicos e humanos de saúde foram realocados devido à alta prioridade da COVID-19, interrompendo os atuais programas de saúde e reduzindo o diagnóstico e tratamento precoce de várias doenças, incluindo a tuberculose. O impacto da pandemia na atenção às doenças infecciosas pode ter sido maior na área de doenças pulmonares do que em outras, visto que as equipes especializadas concentraram seus esforços no controle da COVID-19, assim desmantelando serviços específicos de tuberculose.⁽⁷⁾ O impacto negativo dessas medidas pode levar a um aumento de até 20% no número de óbitos por tuberculose nos próximos cinco anos.^(6,8) As medidas de controle da tuberculose não têm alcançado as metas globais estabelecidas pela Organização das Nações Unidas (ONU). Aproximadamente 19,8 milhões de pessoas foram tratadas para tuberculose de 2018 a 2020, correspondendo a apenas metade da meta de 40 milhões em 5 anos (2018–2022). No mesmo período, apenas 1,4 milhões de crianças foram tratadas, o equivalente a 41% da meta de 3,5 milhões em 5 anos. O gasto global

Correspondência para:

Michely Alexandrino de Souza Pinheiro. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira-UFRJ. Rua Bruno Lobo, 50. Cidade Universitária. CEP 21941-612. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: +55 (21) 99209-0558 / +55 (21) 3776-0861. E-mail: medmichelypinheiro@gmail.com.

Apoio financeiro: CBH recebeu auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Auxílio 304476/2018-8) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Auxílios E26/200.843/2021 e E26/201.317/2016); CCS recebeu auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Auxílio 302973/2019-2) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Auxílio E26/010.001877/2019).

com serviços de tuberculose em 2020 foi de US\$ 5,3 bilhões, metade do necessário para o controle da doença, e o tratamento preventivo diminuiu 22% em relação ao ano anterior.⁽⁴⁾ No Rio de Janeiro, houve um aumento de 16% nos casos de tuberculose de 2015 a 2020, com 7.050 novos casos em 2021. Quanto à distribuição espacial, os casos foram mais concentrados em áreas de alta densidade populacional e maior vulnerabilidade social. As taxas de cura em casos de tuberculose confirmados laboratorialmente mostraram uma redução significativa de 60,1% em 2020, com aumento progressivo da mortalidade (2019–2020) e abandono do tratamento (2017–2021).⁽⁹⁾

O objetivo do presente estudo foi descrever as formas clínicas e o tempo de diagnóstico de casos novos de tuberculose e analisar estatisticamente as formas isoladas e combinadas da doença em crianças e adolescentes atendidos em um hospital universitário do Rio de Janeiro durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19 no Brasil.

MÉTODOS

Este estudo transversal utilizou dados retrospectivos de crianças (0-9 anos) e adolescentes (10-18 anos) com tuberculose pulmonar (TBP), extrapulmonar (TBEP) e combinada (TBP + TBEP) que foram acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – (IPPMG), um hospital universitário pediátrico de referência no Rio de Janeiro, de 1 de janeiro de 2019 a 1 de março de 2021.

Os critérios de inclusão foram pacientes identificados no livro de registro de casos de tuberculose que foram acompanhados no IPPMG durante o período de tratamento da doença. Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos dos prontuários médicos; pacientes cujos prontuários não foram encontrados foram excluídos.

As variáveis avaliadas incluíram história da doença (febre, tosse, emagrecimento, adinamia, dispneia e adenomegalia); contato com tuberculose; escore diagnóstico do Ministério da Saúde - Brasil (MS-Brasil); alterações na radiografia de tórax (aumento do hilo linfonodal, padrão miliar, pneumonia expansiva, cavitações, calcificações, derrame pleural e atelectasia);⁽¹⁰⁾ bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em esfregaços de Ziehl-Neelsen; cultura de *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb); testes Gene Xpert MTB-RIF e Gene Xpert Ultra (Cepheid – EUA); positividade do teste cutâneo da tuberculina (TCT) (≥ 5 mm); testes de anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e cuidados de saúde antes do diagnóstico de TBP (antibióticoterapia para germes comuns sem melhora).

O diagnóstico de TBP foi estabelecido de acordo com o escore clínico do MS-Brasil (mais de 40 pontos, muito provável; 30–35 pontos, possível; menos de 25 pontos, improvável) com base em critérios epidemiológicos e clínico-radiológicos, TCT (positivo ≥ 5 mm; negativo

< 5 mm) e análises bacteriológicas.⁽¹¹⁾ O diagnóstico de TBEP, por sua vez, baseou-se em critérios clínicos e epidemiológicos, TCT e resultados de biópsia invasiva compatíveis com tuberculose. Pacientes com diagnóstico baseado nesses critérios e cuja resposta ao tratamento com medicamentos antituberculose foi satisfatória após dois meses de início foram classificados como portadores de tuberculose e incluídos no estudo.

Os pacientes com tuberculose foram divididos em dois grupos: grupo A - de março de 2020 a março de 2021, correspondendo ao primeiro ano da pandemia de COVID-19; e grupo B - de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020, período correspondente ao ano anterior à pandemia.

O teste Gene Xpert MTB-RIF Ultra (Ultra) foi usado quando apropriado em pacientes do grupo A, enquanto o teste Gene Xpert MTB-RIF (Xpert) foi usado em pacientes do grupo B. A detecção de carga bacteriana do teste Ultra é categorizada como traços positivos, altos, médios e baixos. Em TBEP, traços positivos indicam um resultado M.tb positivo.⁽¹²⁾

Os dados foram digitados em uma planilha do Microsoft Excel 12.0 (Office 2007). Dados categóricos foram analisados por estatística descritiva e expressos em frequência e proporções, enquanto dados não categóricos foram analisados por variáveis numéricas como valores mínimo e máximo e mediana e expressos em box plot. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado e as variáveis numéricas pelo teste T de Student; valores-p < 0,05 foram considerados significantes.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IPPMG da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 45439221.3.0000.5264.

RESULTADOS

Foram atendidos 51 pacientes de 2019 a 2021. O grupo A incluiu 32 pacientes: 60% (19/32) do sexo masculino e 47% (15/32) da cidade do Rio de Janeiro. A faixa etária variou de dois a 205 meses (mediana de 109 meses), com 47% (15/32) de adolescentes e 53% (17/32) de crianças. O grupo B foi composto por 19 pacientes: 58% (11/19) do sexo feminino e 84% (16/19) procedentes da cidade do Rio de Janeiro. A faixa etária variou de quatro a 182 meses (mediana de 84 meses), sendo 37% (7/19) adolescentes e 63% (12/19) crianças.

O grupo A apresentou um aumento de 68% no número de casos de tuberculose em relação ao ano anterior (grupo B). Ambos os grupos tiveram uma maior prevalência de crianças; no entanto, o grupo A teve uma maior frequência de adolescentes do que o grupo B.

A Figura 1 mostra o número de casos novos identificados desde o primeiro caso no grupo B, passando pelo primeiro caso de COVID-19 no Brasil, a

declaração da COVID-19 como pandemia (11/03/2020) e o início e fim do lockdown (maio a outubro de 2020) até a implementação de novas medidas restritivas (26/03/2021).

Quanto aos desfechos dos casos, três pacientes foram a óbito no grupo A, enquanto nenhum foi a óbito no grupo B.

A Figura 2 mostra as formas de apresentação da tuberculose em cada grupo.

Os dados sobre história clínica, contato com pacientes com tuberculose, resultados do TCT e atendimento prévio ao diagnóstico final em pacientes com TBP, TBEP e TBP + TBEP nos grupos A e B estão descritos na Tabela 1.

Os aspectos radiológicos das crianças e adolescentes com TBP e TBP + TBEP foram distribuídos nos grupos A e B. As três principais formas observadas foram: pneumonia expansiva, derrame pleural e adenomegalia

hilar. No grupo A, representaram 62% dos casos, com 28% (9/32) apresentando pneumonia expansiva, 25% (8/32) derrame pleural e 9% (3/32) adenomegalia hilar. Já no grupo B, representaram 84% dos casos, sendo 42% (8/19) com pneumonia expansiva, 31% (6/19) derrame pleural e 11% (2/19) adenomegalia hilar.

Os 14 pacientes com TBP apresentaram escores clínicos iguais ou superiores a 30 pontos, com 100% dos pacientes no grupo A (6/6) e 87% no grupo B (7/8). Os testes laboratoriais empregados estão descritos na Tabela 2.

No grupo A, seis pacientes apresentaram resultados detectáveis no teste Ultra, enquanto no grupo B, dois obtiveram resultados detectáveis no teste Xpert. Nos grupos A e B, 33% (3/19) e 25% (8/32) dos pacientes, respectivamente, foram diagnosticados com tuberculose e iniciaram o tratamento durante a internação.

Os tipos de TBEP nos grupos A e B estão detalhados na Tabela 3.

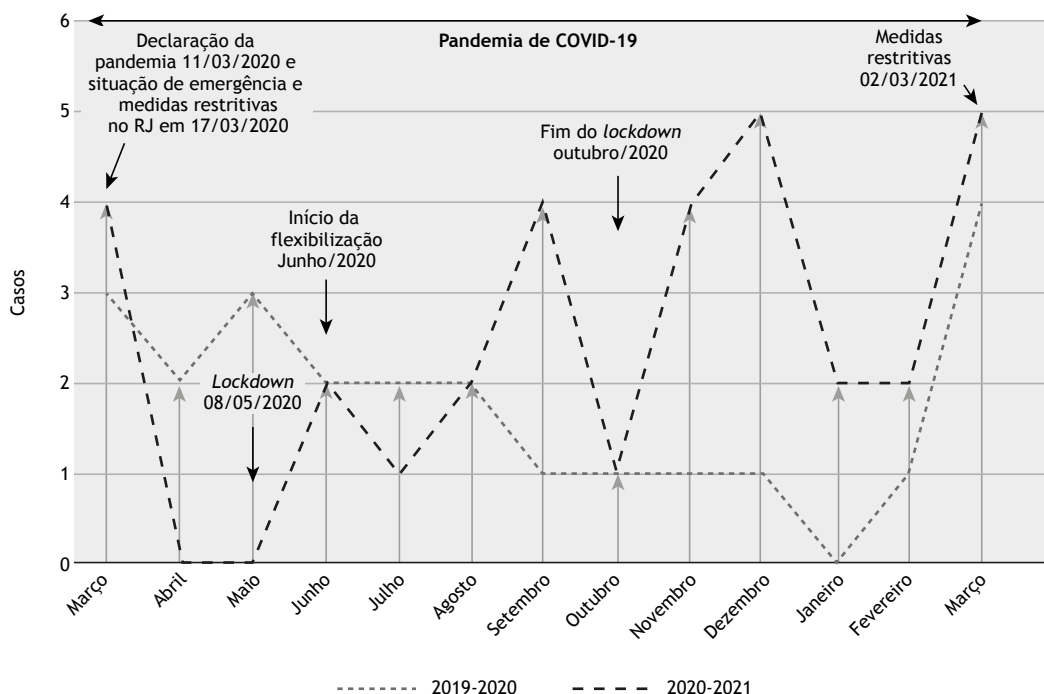


Figura 1. Gráfico indicando o número de casos de tuberculose ativa diagnosticados no IPPMG-UFRJ de 2019–2021.

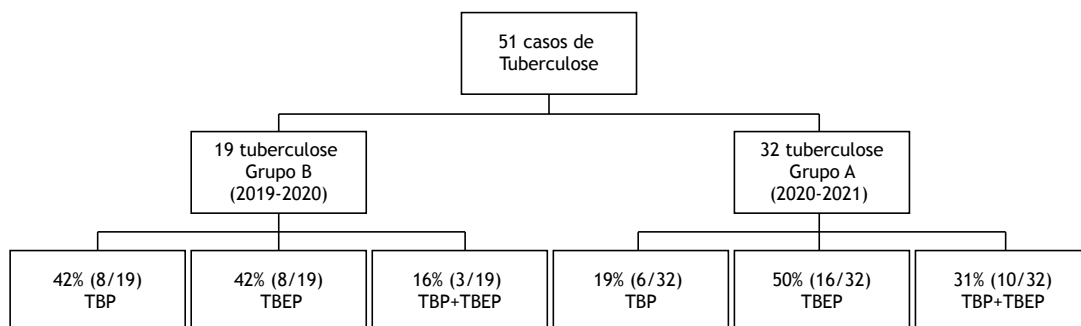


Figura 2. Fluxograma da distribuição da tuberculose por apresentação clínica. TBEP: tuberculose extrapulmonar; TBP: tuberculose pulmonar. Grupo A - 2020–2021; Grupo B - 2019–2020.

Tabela 1. Dados clínicos, diagnóstico e curso terapêutico de 2019–2021.^a

		TOTAL (n = 51)		TBP (n = 14)		TBEP (n = 24)		TBP + TBEP (n = 13)	
		Grupo							
		A (n = 32)	B (n = 19)	A (n = 6)	B (n = 8)	A (n = 16)	B (n = 8)	A (n = 10)	B (n = 3)
História Clínica	Febre	25 (78%)	13 (68%)	6 (100%)	5 (62%)	13 (81%)	5 (62%)	6 (60%)	3 (100%)
	Tosse	10 (32%)	7 (37%)	5 (83%)	6 (75%)	1 (6%)	0 (0%)	4 (40%)	1 (33%)
	Emagrecimento	11 (35%)	6 (30%)	2 (33%)	5 (62%)	6 (40%)	0 (0%)	3 (30%)	1 (33%)
	Adinamia	11 (35%)	2 (10%)	2 (33%)	2 (25%)	7 (43%)	0 (0%)	3 (30%)	0 (0%)
	Adenomegalia	14 (45%)	7 (37%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (60%)	7 (87%)	5 (50%)	0 (0%)
	Dispneia	8 (25%)	5 (25%)	4 (66%)	1 (12%)	0 (0%)	3 (20%)	4 (40%)	3 (100%)
Serviço de Assistência Prévia	Sim	20 (63%)	14 (73%)	3 (50%)	5 (62%)	10 (63%)	8 (100%)	7 (70%)	1 (34%)
Contato com Tuberculose	Sim	11 (35%)	11 (58%)	1 (12%)	5 (62%)	6 (40%)	5 (45%)	4 (40%)	1 (33%)
Grupo		A (n = 28)	B (n = 15)	A (n = 5)	B (n = 5)	A (n = 13)	B (n = 8)	A (n = 10)	B (n = 2)
Teste da Tuberculina Positivo	Sim	16 (52%)	12 (63%)	2 (40%)	4 (80%)	7 (54%)	6 (75%)	7 (70%)	2 (100%)

TBEP: tuberculose extrapulmonar; TBP: tuberculose pulmonar. Grupo A (2020–2021); Grupo B (2019–2020).
^aValores expressos em n (%).

A coinfeção com HIV foi identificada em 2/19 dos pacientes testados: um paciente do grupo A (com imunossupressão grave de acordo com a classificação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)⁽¹³⁾ e um paciente do grupo B. Ambos tinham diagnóstico prévio de HIV e estavam recebendo terapia antirretroviral, mas com baixa adesão do paciente do grupo A. O gráfico da Figura 3 representa o tempo decorrido desde o início dos sintomas (dias) até o diagnóstico final da tuberculose nos grupos A e B.

O grupo A apresentou uma maior variabilidade que o grupo B; tal dispersão de valores resultou em uma variação significativa no número de dias desde o início dos sintomas. Outliers foram encontrados em dias diferentes no grupo A. A mediana do número de dias para o diagnóstico de tuberculose foi de 56 dias no grupo A e 42 dias no grupo B ($p < 0,01$).

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado em um hospital de referência do Rio de Janeiro (RJ) e mostrou que a pandemia de COVID-19 no Brasil levou ao atraso no diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes.

A pandemia de COVID-19 reduziu a demanda por atendimento nos centros de saúde. Isso, somado à pobreza e ao confinamento em domicílios onde muitas pessoas convivem em pequenos espaços físicos, em sua maioria mal ventilados,⁽¹⁴⁾ aumentou o número de casos de tuberculose no Brasil, um efeito que também foi identificado em nosso serviço.

Nosso estudo mostra que houve mais casos de tuberculose no primeiro ano da pandemia do que no mesmo período do ano anterior, predominantemente em crianças maiores de cinco anos, em ambos os anos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 11% das

crianças ao redor do mundo tiveram tuberculose em 2020. Em relação aos adultos, os homens foram mais acometidos do que as mulheres.⁽¹⁵⁾ Embora a faixa etária tenha sido diferente, esse padrão foi observado neste estudo nos pacientes do grupo A; entretanto, o mesmo não ocorreu no grupo B. Quanto à apresentação clínica, os sintomas de febre e tosse foram mais prevalentes na avaliação de TBP e casos combinados, o que contribuiu para o escore clínico do MS-Brasil. O grupo B também apresentou baixa positividade laboratorial (BAAR e cultura), corroborando o fato de as crianças serem paucibacilares ou bacilo-negativas. No entanto, com a substituição do cartucho do Gene Xpert MTB-RIF pelo cartucho Ultra, em 2020, um maior número de pacientes do grupo A teve o diagnóstico de tuberculose confirmado; isso se deve ao fato de que este último método aumenta a sensibilidade do diagnóstico devido ao seu limite de detecção inferior para M.tb.⁽¹²⁾ O teste Ultra tem um limite de detecção de M.tb inferior a 15,6 UFC, enquanto o teste Xpert tem um limite de 116 UFC. Apesar do uso dessa nova técnica, considerando as singularidades do TBP em crianças e adolescentes, o MS-Brasil recomenda que o diagnóstico nessa faixa etária seja realizado com base no sistema de pontuação. Esse sistema valoriza dados clínicos, radiológicos e epidemiológicos e não inclui comprovação bacteriológica.⁽¹¹⁾

No grupo A, os casos de TBEP apresentaram uma maior variedade de sítios acometidos pela doença, incluindo formas mais raras e graves do que no grupo B. A falta de acesso aos serviços de saúde e a inespecificidade dos sintomas, que podem ser confundidos com outras doenças, podem ter contribuído para tal achado.⁽⁶⁾

Da mesma forma, o atendimento de emergência anteriormente disponibilizado e a maior demora

Tabela 2. Características laboratoriais das crianças e adolescentes com tuberculose nos grupos A e B.^a

BAAR	TOTAL (n = 43)		valor-p*		TBP (n = 13)		valor-p*		TBEP (n = 17)		valor-p*		TBP + TBEP (n = 10)		valor-p*	
	A (n = 29)	B (n = 14)	A (n = 6)	B (n = 7)	A (n = 6)	B (n = 7)	A (n = 6)	B (n = 7)	A (n = 6)	B (n = 7)	A (n = 6)	B (n = 7)	A (n = 6)	B (n = 7)	A (n = 6)	B (n = 7)
Grupo																
Positivo	3 (9%)	4 (28%)	2 (33%)	3 (43%)	2 (33%)	3 (43%)	<0,7	<0,8	0 (0%)	0 (0%)	1 (12%)	1 (50%)	1 (12%)	1 (50%)	<0,2	<0,2
Negativo	23 (91%)	10 (72%)	4 (67%)	4 (57%)	4 (67%)	4 (57%)			12 (100%)	5 (100%)	7 (88%)	1 (50%)	7 (88%)	1 (50%)		
Cultura M. tb.																
Grupo																
Positivo	3 (15%)	3 (30%)	1 (6%)	2 (33%)	1 (6%)	2 (33%)	<0,6	<0,4	0 (0%)	1 (33%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	<0,5	<0,5
Negativo	18 (85%)	7 (70%)	4 (94%)	4 (67%)	4 (94%)	4 (67%)			11 (100%)	2 (67%)	3 (60%)	1 (100%)	3 (60%)	1 (100%)		
XPRT																
Grupo																
Detectável*	18 (77%)	3 (30%)	4 (60%)	2 (40%)	4 (60%)	2 (40%)	<0,19	<0,03	8 (67%)	0 (0%)	6 (86%)	1 (50%)	6 (86%)	1 (50%)	<0,2	<0,2
Não Detectável	6 (23%)	7 (70%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	3 (60%)			4 (33%)	3 (100%)	1 (14%)	1 (50%)	1 (14%)	1 (50%)		

TBP: tuberculose extrapulmonar; TBEP: tuberculose pulmonar; Grupo A (2020-2021); Grupo B (2019-2020). *Valores expressos em n (%). *Teste qui-quadrado. *No teste Ultra, a categoria traços foi incluída como detectável.

no diagnóstico no grupo A podem ser atribuídos à dificuldade de diagnóstico imediato no período de 2020 a 2021 devido à maior demanda por serviços de emergência ocasionada pela pandemia.⁽⁶⁾

A análise do tempo até o diagnóstico de tuberculose no grupo A, mesmo com pacientes procurando atendimento de emergência, evidenciou um maior número de consultas prévias e um maior tempo para estabelecimento do diagnóstico no grupo A do que no ano anterior (grupo B). Portanto, esses pacientes podem ter tido seu acesso e suporte clínico para o diagnóstico de tuberculose afetados pela interrupção dos serviços de tuberculose durante a pandemia de COVID-19. A redução dos diagnósticos da doença durante a pandemia foi observada em todo o mundo, com base no menor número de notificações.⁽⁴⁾

No contexto da coinfeção tuberculose-HIV, o número de casos encontrado neste estudo foi inferior a 10%, corroborando o que ocorre em nível estadual, em que a proporção de casos tuberculose-HIV no período estudado variou de 7,9 a 8,6% dos casos.⁽⁹⁾ O único paciente diagnosticado durante a pandemia apresentava imunossupressão grave, o que pode ter contribuído para a progressão desfavorável da doença. Supostamente, tal gravidade se deve à possível demora na busca por atendimento e baixa adesão, com interrupção parcial ou total do tratamento de controle do HIV, observado no mesmo período no país e no mundo, como ocorreu com os programas de tuberculose.⁽¹¹⁾

Não foi possível identificar a origem da doença na maioria dos casos no grupo A; no entanto, quando identificada, foi devido ao contato próximo com indivíduos infectados. Esse achado pode ter sido causado pelo diagnóstico tardio de tuberculose ativa devido ao isolamento social. Embora tal medida de proteção tenha ajudado a reduzir a disseminação da COVID-19, ela favoreceu a exposição intradomiciliar à tuberculose. O contato prolongado em nível domiciliar é um dos fatores de risco que aumentam a transmissão ativa da tuberculose.^(15,16)

Nosso estudo demonstrou uma diminuição dos diagnósticos de tuberculose nos primeiros quatro meses após o início da pandemia, após a introdução de medidas restritivas e lockdown, sem casos de tuberculose diagnosticados nos dois meses subsequentes. Isso pode ser justificado pela reduzida acessibilidade dos pacientes aos serviços médicos devido à interrupção ou dificuldade de acesso ao transporte público ou visitas de acompanhamento canceladas.⁽⁷⁾ Como resultado de medidas menos restritivas, mais do que o dobro de casos foram recuperados ao longo dos meses seguintes, com pico após o fim do período de lockdown com quatro vezes mais casos do que no início da pandemia no estado do Rio de Janeiro.

Mais óbitos foram observados no grupo A, possivelmente em decorrência das medidas restritivas e do aumento do tempo para diagnóstico durante a pandemia de COVID-19. No Rio de Janeiro, a taxa de mortalidade que vinha diminuindo até 2017 tem

Tabela 3. Tipos de TBEP ativo de 2019–2021.^a

Formas extrapulmonares Grupo Tuberculose	TOTAL (n = 37)		TBEP (n = 24)		TBP + TBEP (n = 13)	
	A (n = 26)	B (n = 11)	A (n = 16)	B (n = 8)	A (n = 10)	B (n = 3)
Adenopatia periférica	11 (42%)	5 (45%)	8 (52%)	5 (62%)	3 (30%)	0 (0%)
Pleural	5 (19%)	5 (45%)	1 (6%)	2 (25%)	4 (40%)	3 (100%)
Peritoneal	2 (7%)	1 (10%)	2 (12%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
Meningite	1 (4%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Óssea	2 (8%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Cutânea	1 (4%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Outras *	4 (16%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)

SNC: sistema nervoso central; TBEP: tuberculose extrapulmonar; TBP: tuberculose pulmonar; Grupo A (2020–2021); Grupo B (2019–2020). ^aValores expressos em n (%). * Total de quatro pacientes: um com meningite + tuberculose oftálmica; um com tuberculose peritoneal + cutânea; um com tuberculose pleural + ganglionar e um com tuberculose óssea + pleural + pericárdica.

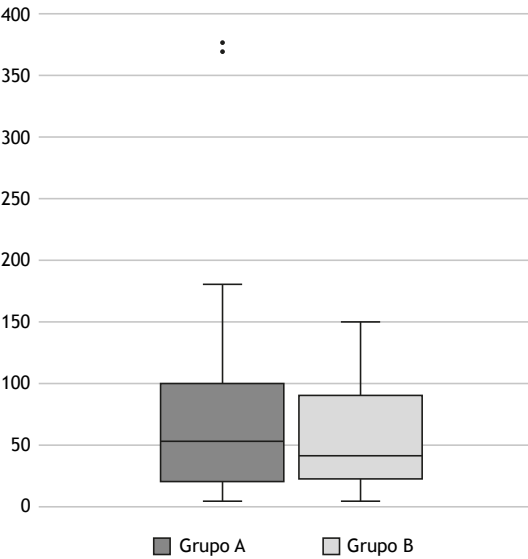


Figura 3. Gráfico box plot para a variável tempo para o diagnóstico de tuberculose no período de 2019–2021.

aumentado progressivamente desde 2019, com a maior taxa de 4,81 por 100.000 habitantes em 2021.

Assim, pode-se esperar um aumento de até 20% nos óbitos por tuberculose no próximos cinco anos.^(6,8,9)

O presente estudo teve algumas limitações. O hospital onde foi realizado é um centro de referência para tuberculose, não necessariamente refletindo o que ocorre nas unidades básicas de saúde, que são os centros de atendimento de casos de COVID-19 mais acessíveis à população.

O impacto negativo da pandemia nos programas de tuberculose ainda terá repercussões na sociedade por vários anos; portanto, é urgente a adoção de ações para mitigar e reverter esse impacto. A prioridade imediata é restaurar o acesso e a prestação de serviços essenciais de tuberculose sem negligenciar o cuidado de outras doenças, incluindo a COVID-19 e a AIDS.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Delineamento do estudo: MASP, RBA, AAAIP, CCS, MFBPS, ACCF, CBH, TFA, SF. Coleta de dados: MASP. Análise de dados: MASP, RBA, ACCF, CBH, TFA, CCS. Redação do manuscrito: MASP. Revisão do manuscrito: RBA, ARF, AAAIP, ACCF, CBH, TFA, SF, MFBPS, CCS. Supervisão do estudo: CCS.

REFERÊNCIAS

1. Brazil. Ministry of Health. Department of Chronic Diseases and Sexually Transmitted Infections [homepage on the Internet] Brasília: the Ministry; [updated 2020 Mar 25; cited 2022 Feb 15]. Epidemiological Bulletin - Tuberculosis 2020. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020>.
2. Brazil. Ministry of Health. Department of Chronic Diseases and Sexually Transmitted Infections. General Coordination of Surveillance of Chronic Respiratory Transmitted Diseases. [homepage on the Internet] Brasília: the Ministry; [updated 2019 Nov 28; cited 2022 Feb 15]. Overview of tuberculosis in Brazil: epidemiological and operational indicators. [Adobe Acrobat document, 76p]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/panorama-da-tuberculose-no-brasil-indicadores-epidemiologicos-e-operacionais>.
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2020 Oct 14; cited 2022 Feb 15]. Global tuberculosis report 2020. [Adobe Acrobat document, 232p]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>.
4. World Health Organization. [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2021 Oct 14; cited 2022 Feb 15]. Global tuberculosis report 2021. [Adobe Acrobat document, 57p]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021>.
5. Portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br [homepage on the Internet] Rio de Janeiro: FIOCRUZ. National Institute of Health for Women, Children and Adolescents Fernandes Figueira. [updated 2020 Ago 11; cited 2022 Feb 15]. COVID-19 and Child and Adolescent Health. [Adobe Acrobat document, 70p]. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/covid-19-saude-crianca-e-adolescente/>.
6. Silva DR, Mello FCQ, D'Ambrosio L, Centis R, Dalcolmo MP, Migliori GB. Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe? J Bras Pneumol. 2021 Apr 30;47(2):e20210044. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210044>.
7. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services. January–April 2020. J Emerg Infect Dis. 2020 Nov;26(11):2709-2712. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203163>.
8. Maciel EL, Silva PEAD. Fighting tuberculosis: from 1993 to 2035 during the COVID-19 era. J Bras Pneumol. 2021 Apr 30:e20210033. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210033>.
9. Rio de Janeiro. Municipal Health Department. Undersecretariat of Promotion, Primary Care and Health Surveillance. [homepage on the

- Internet] Rio de Janeiro: the Ministry [updated 2022 Mar; cited 2022 Feb15]. Tuberculosis Epidemiological Bulletin in the city of Rio de Janeiro: perspective and challenges. [Adobe Acrobat document, 40p]. Available from: https://svs.rio.br/epirio/publicacoes/boletins/Boletim_Epidemiologico_Tuberculose%20no%20MRJ_31.03.2022.pdf.
10. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: A guide for low income countries. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003. 55p.
 11. Brazil. Ministry of Health, Department of Health Surveillance. Department of Communicable Disease Surveillance. Manual of recommendations for tuberculosis control in Brazil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
 12. Aurilio RB, Ferreira S, Parente AAI, Sant'Anna MFP, Pereira CS, Malaquias TDSS, et al. Gene-Xpert Ultra for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022 Feb 14;64:e12. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264012>.
 13. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *Arch Dermatol*. 1994 Dec;130(12):1485-86. <https://doi.org/10.1001/archderm.1994.01690120017001>.
 14. Sociedade de Pediatria de São Paulo [homepage on the Internet]. São Paulo: Pediatria Atualize-se [updated 2020 Ago; cited 2022 February 15] Boletim – Coronavírus e a Pediatria [Adobe Acrobat document, 12p]. Available from: https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA5_Covid.pdf.
 15. Alene KA, Wangdi K, Clements AC. Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Trop Med Infect Dis*. 2020 Jul 24;5(3):123. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5030123>.
 16. Martinez L, Lo NC, Cords O, Hill PC, Khan P, Hatherill M, et al. Paediatric tuberculosis transmission outside the household: challenging historical paradigms to inform future public health strategies. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun;7(6):544-552. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30137-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30137-7).



Persistência de sintomas e retorno ao trabalho após hospitalização por COVID-19

Helena Moraes Jardim de Azevedo^{1,2}, Nataly Winni Fernandes dos Santos^{1,3}, Mariana Lima Lafetá³, André Luis Pereira de Albuquerque⁴, Suzana Erico Tanni⁵, Priscila Abreu Sperandio³, Eloara Vieira Machado Ferreira³

1. Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, – EPM/Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
3. Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – SEFICE – Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, – EPM/Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

Recebido: 31 maio 2022.

Aprovado: 19 outubro 2022.

Trabalho realizado no Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – EPM/Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Muitos pacientes hospitalizados com COVID-19 não puderam retornar ao trabalho ou seu retorno foi atrasado devido ao seu estado de saúde. O objetivo deste estudo observacional foi avaliar o impacto da infecção moderada a grave ou crítica por COVID-19 na persistência dos sintomas e no retorno ao trabalho após a alta hospitalar. Neste estudo, dois terços dos pacientes hospitalizados com acometimento pulmonar relataram persistência dos sintomas seis meses após a infecção por COVID-19, como perda de memória (45,5%), mialgia (43,9%), fadiga (39,4%) e dispneia (25,8%), e 50% retornaram lentamente ao trabalho, com repercussões devido à fadiga e/ou perda de energia.

Descritores: COVID-19/complicações; COVID-19/reabilitação; Retorno ao trabalho; Hospitalização; Sobreviventes.

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) foi declarada como pandemia pela OMS em março de 2020. Desde então, a doença já deixou milhões de vítimas em todo o mundo, contabilizando mais de 500 milhões de casos confirmados e uma letalidade em torno de 2% no período 2020-2021 e de 1,2% em 2022.⁽¹⁾ Houve uma redução significativa no número de casos graves e óbitos após o início da vacinação; no entanto, os sobreviventes da COVID-19 podem apresentar por muito tempo sintomas persistentes relacionados a sequelas cardiopulmonares, neurológicas, psicológicas, entre outras.⁽²⁾ A definição dessa condição ainda é incerta, mas a persistência dos sintomas por um tempo maior que 12 semanas após a infecção aguda tem sido denominada síndrome pós-COVID (ou COVID longa) e tem importante impacto na qualidade de vida e no estado de saúde,⁽³⁻⁵⁾ podendo influenciar negativamente as atividades da vida diária e o retorno ao trabalho, com consequências para a saúde mental desses pacientes. Estudos mostraram que muitos pacientes não conseguiram retornar total ou parcialmente ao trabalho ou seu retorno foi atrasado devido à sua condição de saúde.⁽⁴⁻⁷⁾ O objetivo deste estudo observacional foi avaliar o impacto da COVID-19 moderada a grave ou crítica, com base na classificação de gravidade da OMS, em relação aos sintomas relacionados às sequelas e ao retorno ao trabalho após seis meses, bem como avaliar se os sobreviventes realizaram alguma atividade física após a alta hospitalar, entre a primeira e a segunda onda da pandemia no Brasil.

Noventa e seis pacientes incluídos no estudo FENIX (ReBec no. RBR-8j9kqy) encaminhados ao ambulatório pós-COVID da Divisão Respiratória da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, localizada na cidade de São Paulo (SP), após terem sido internados no Hospital São Paulo (o hospital da Universidade) com COVID-19 entre maio de 2020 e maio de 2021, com RT-PCR positivo, comprometimento pulmonar confirmado em TC de tórax e necessidade de suplementação de oxigênio, foram convidados a participar do estudo. Esses pacientes foram avaliados periodicamente no ambulatório, da seguinte forma: 15 dias após a alta e 3-6 meses após o início dos sintomas de COVID-19. Após esse período, os pacientes foram contatados por telefone 6-9 meses após a internação e responderam a perguntas de um questionário padronizado elaborado pelos pesquisadores para avaliar a persistência dos sintomas, tempo de resolução dos sintomas, retorno ao trabalho e presença de perda de energia ou fadiga durante o trabalho. Os pacientes também foram questionados se realizaram alguma atividade física após a alta (reabilitação ambulatorial, reabilitação domiciliar ou atividade física independente).

Endereço para correspondência:

Eloara Vieira Machado Ferreira. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Disciplina de Pneumologia, Vila Clementino, CEP 04039-002, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 5576 4848 (VOIP 17305). E-mail: eloara.ferreira@unifesp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Os dados foram coletados entre os meses de outubro e novembro de 2021. Dos 96 pacientes contatados por telefone, 71 responderam ao questionário.

Na amostra de 71 pacientes, 62% eram do sexo masculino, com média de idade de 52 anos. Os pacientes apresentavam duas ou mais comorbidades e/ou fatores de risco, principalmente hipertensão arterial sistêmica (52%), ex-tabagismo (34%), obesidade (27%) e diabetes mellitus (26%). Mais da metade dos pacientes foram internados na UTI. Antes da internação, a maioria tinha um emprego/ocupação (Tabela 1).

Na primeira consulta ambulatorial após a alta hospitalar, 70% dos pacientes relataram sintomas, principalmente dispneia, mialgia e tosse (Tabela 1). Na avaliação realizada por questionário, a maioria dos pacientes ainda apresentava sintomas, notadamente perda de memória, mialgia, fadiga e dispneia. Entre os pacientes assintomáticos, 35% se recuperaram em três meses. Em relação ao trabalho, 96,3% dos pacientes relataram que haviam retornado ao trabalho quando foram entrevistados, sendo que metade deles retornou ao trabalho nos primeiros 30 dias. Entre esses pacientes, a maioria relatou sentir "menos energia" ou cansaço durante a jornada de trabalho (Tabela 2).

Na primeira consulta, os pacientes que relataram não realizar reabilitação foram encaminhados a um centro de reabilitação ou orientados a realizar atividade física. A maioria dos pacientes (54/71) realizava algum tipo de atividade física após a alta e continuava a fazê-lo (em média, 2-3 vezes por semana) mesmo no momento da entrevista (Tabela 2). Entre os pacientes assintomáticos, 90% realizaram algum tipo de atividade física em comparação com 45% dos pacientes que apresentavam sintomas persistentes.

Em nosso estudo, dois terços dos pacientes internados com acometimento pulmonar relataram persistência dos sintomas na entrevista telefônica, e o retorno ao trabalho foi lento em 50% dos pacientes (mais de 30 dias após a alta) com sintomas como sensação de "perda de energia" e/ou fadiga, ou outras queixas ao longo da jornada de trabalho. Os principais sintomas relatados por nossos pacientes foram semelhantes aos descritos na literatura.⁽⁵⁻⁷⁾ Embora a síndrome pós-COVID ainda não seja totalmente compreendida, o desenvolvimento de COVID longa não tem relação linear com a gravidade da doença durante a internação ou com a população idosa; ela pode afetar diferentes faixas etárias e até mesmo pessoas que tiveram COVID-19 leve e continuar por semanas ou anos.^(4,6,8,9) Em relação à proporção de sobreviventes após hospitalização com

Tabela 1. Características demográficas e basais de pacientes durante a internação por COVID-19.^a

Característica	(n = 71/96) ^b
Demográfica/antropométrica	
Idade, anos	52 ± 13
Gênero masculino	44 (62)
IMC, kg/m ²	30,0 ± 4,5
Comorbidades/fatores de risco^c	
≥ 2	46 (64,8)
Tempo de permanência, dias	
Hospital	12 [7-18]
UTI	10 [5-15]
Suplementação de oxigênio	
Enfermaria (via cânula nasal ou máscara)	30 (42,3)
UTI (CNAF, VNI ou VM)	41 (57,7)
VM	18 (43,9)
Status laboral antes da COVID-19	
Trabalhador	54 (76,0)
Dona de casa	7 (9,9)
Aposentado	3 (4,2)
Desempregado	7 (9,9)
Sintomas relatados após a alta (1a consulta médica)	
Dispneia	38 (53,5)
Mialgia	15 (21,1)
Tosse	12 (16,9)
Fadiga	4 (5,6)
Dor no peito	3 (4,2)
Disgeusia	2 (2,8)

CNAF: cateter nasal de alto fluxo; VNI: ventilação não invasiva; e VM: ventilação mecânica. ^aValores expressos em n (%), média ± DP, ou mediana [IQR]. ^bNão foram encontradas diferenças significativas entre a amostra de pacientes que responderam e que não responderam ao questionário da pesquisa (n = 71 vs. n = 25; dados não apresentados). ^cHipertensão sistêmica, ex-tabagismo, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, asma, doença renal crônica, doença psiquiátrica, transplante renal.

Tabela 2. Resultados do questionário de pesquisa aplicado entre seis e nove meses após a alta hospitalar.^a

Questionário de pesquisa		(n = 71)
Parte I: Persistência dos sintomas		
1. Você ainda tem sintomas? (SIM))		51 (71,8)
2. Que sintomas persistiram?		
Perda de memória		30 (58,8)
Mialgia/artralgia		29 (56,8)
Fadiga		26 (50,9)
Dispneia		17 (33,3)
Insônia		14 (27,4)
Humor deprimido		12 (23,5)
Dor de cabeça		12 (23,5)
Déficit sensorial		11 (21,5)
Dor no peito		10 (19,6)
Tosse		8 (15,6)
Outros ^b		< 5
3. Quanto tempo você ficou assintomático após a alta hospitalar? ^c		
Até 3 meses		7 (35)
3 a 6 meses		5 (25)
Mais de 6 meses		5 (25)
Não me lembro		3 (15)
Parte II: Retorno ao trabalho^d		
1. Você voltou ao trabalho após o COVID-19? (SIM)		52 (96,3)
2. Quanto tempo após a alta você conseguiu retornar ao seu trabalho?		
Até 1 mês		28 (53,8)
1 a 3 meses		12 (23,1)
3 a 6 meses		7 (13,5)
Mais de 6 meses		5 (9,6)
3. Após retornar ao trabalho, você sentiu menos energia ou cansaço ao longo do dia? (SIM)		38 (73,0)
Parte III: Atividade física após o COVID-19		
1. Você realizou alguma atividade física após a alta? (SIM)		43 (60,6)
2. Que tipo de atividades você realizou no pós-COVID?		
Reabilitação ambulatorial		18 (41,9)
Reabilitação domiciliar		15 (34,9)
Atividade física independente		10 (23,3)
2. Com que frequência você tem realizado as atividades?		
Uma vez por semana		10 (23,2)
Duas vezes por semana		11 (25,5)
Três ou mais vezes por semana		22 (51,1)
3. Você ainda pratica alguma atividade física? (SIM)		33 (76,7)

^aValores expressos em n (%). ^bPerda de cabelo/unhas, disfunção sexual, tontura/mal-estar, disgeusia ou inapetência. ^cn = 20. ^dn = 54.

pelo menos um sintoma pós-COVID-19, houve uma redução significativa ao longo do tempo: 68% em 6 meses e 49% em 12 meses ($p < 0,0001$).⁽¹⁰⁾ No entanto, apesar da melhora, ainda há uma alta taxa de persistência dos sintomas em longo prazo, sendo fadiga e fraqueza muscular os mais frequentes. Vale ressaltar que em nosso estudo a dispneia foi o sintoma mais prevalente (53,5%) após a alta, e poucos pacientes relataram a presença de fadiga (5,6%). Na entrevista por telefone, 50,9% dos pacientes relataram cansaço, mas as queixas de dispneia diminuíram para 33,3%. Isso pode ser devido à melhora das sequelas pulmonares, com recuperação da função pulmonar (melhora da dispneia); no entanto, um aumento progressivo na realização das atividades de vida diária pode ter levado

a uma maior percepção de fadiga quando comparado com o período imediatamente após a alta.

Em relação aos pacientes com emprego/ocupação, 96,3% relataram ter retornado ao trabalho na entrevista por telefone e 53,8% o fizeram em até 30 dias. No entanto, apesar do retorno ao trabalho, a maioria dos pacientes relatou perda de energia e/ou fadiga durante a jornada de trabalho. Em um estudo que avaliou sobreviventes de COVID-19 três meses após a alta hospitalar, apenas 1 em cada 3 pacientes havia retornado ao trabalho completamente, mais de um terço dos pacientes (34%) relataram ter dificuldades em realizar atividades básicas da vida diária, e a maioria necessitava de fisioterapia, terapia ocupacional ou

reabilitação cerebral.⁽⁷⁾ Essa diferença na proporção de pessoas que retornaram ao trabalho nos primeiros 30 dias pode ser decorrente do perfil da população incluída naquele estudo.⁽⁷⁾ É importante considerar que os pacientes do nosso estudo eram oriundos do sistema público de saúde, que, em geral, possui uma renda mensal inferior quando comparados aos que têm acesso ao sistema privado de saúde. Esse fato pode ter influenciado no tempo de retorno ao trabalho mesmo com a persistência dos sintomas. Em um estudo envolvendo uma coorte de sobreviventes de COVID-19 na China, 88% retornaram ao trabalho na visita de acompanhamento de 12 meses; no entanto, 24% não conseguiram retornar ao mesmo nível de trabalho anterior à COVID-19.⁽¹⁰⁾ Sintomas persistentes após o retorno ao trabalho podem resultar em redução do bem-estar geral, dificuldade em realizar tarefas anteriormente realizadas, perda de concentração e perda de desempenho no trabalho, além dos impactos econômicos e sociais, que têm sido objeto de estudos observacionais em andamento.⁽¹¹⁾ Ao se avaliar o impacto global da COVID-19 na expectativa de vida, medida em *disability-adjusted life-years* (anos de vida perdidos e anos de vida perdidos ajustados por invalidez), as perdas econômicas por ano de vida mostraram-se maiores na América do Sul do que na América do Norte.⁽¹²⁾

Já está bem estabelecido que a reabilitação acelera a recuperação de pacientes hospitalizados após COVID-19. Setenta e sete por cento dos pacientes incluídos realizavam algum tipo de atividade física e mantiveram os treinos por uma média de pelo menos três meses após a alta, sendo que a maioria realizava exercícios fora de um centro de reabilitação. Entre os pacientes que permaneceram assintomáticos, a maioria realizou alguma atividade física após a alta em comparação com o grupo sintomático. Um estudo de acompanhamento de 299 pacientes internados entre março e maio de 2020 mostrou que apenas 31% foram encaminhados para reabilitação.⁽¹³⁾ Isso pode ter ocorrido devido à disponibilidade limitada de centros de reabilitação durante a primeira onda e à falta de implementação, naquele momento, de cuidados de reabilitação domiciliar e/ou telerreabilitação através do recrutamento de prestadores de cuidados de saúde na atenção de saúde dos pacientes. Entre os pacientes que foram encaminhados para reabilitação,

houve melhora na qualidade de vida, avaliada com o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*, quando comparados com os pacientes que não foram submetidos à reabilitação.⁽¹³⁾ O objetivo da reabilitação pós-COVID é melhorar os sintomas prolongados e recuperar a funcionalidade, evitando complicações associadas à doença através da prescrição de treino físico individualizado. Intervenções precoces têm sido relacionadas à melhora na recuperação da doença e qualidade de vida.⁽¹⁴⁾ A reabilitação domiciliar amplia o número de pacientes que podem ser tratados após a alta hospitalar e, de acordo com as evidências encontradas até o momento, a melhora de sintomas persistentes como fadiga e dispnéia pode influenciar diretamente no retorno às atividades.⁽¹⁵⁾

Como limitações do estudo, podemos citar o pequeno tamanho da amostra e o desenho observacional do seguimento. A indicação de reabilitação ficou a critério da equipe de saúde do paciente. Além disso, não foram coletados detalhes sobre o trabalho/ocupação dos pacientes ou seu nível socioeconômico para avaliar o impacto das restrições após o retorno ao trabalho e/ou absenteísmo relacionado à presença de sintomas persistentes.

Em resumo, após a alta hospitalar de pacientes com COVID-19 moderada a grave ou crítica, embora a maioria dos pacientes tenha retornado ao trabalho, aproximadamente 70% ainda apresentavam sintomas relacionados à COVID-19 longa entre seis e nove meses após a infecção, o que poderia impactar seu desempenho no trabalho diário. Mais da metade dos pacientes realizava algum tipo de atividade física. Estudos futuros são necessários para avaliar o real impacto da persistência dos sintomas, da reabilitação e do retorno irrestrito ao trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram em todas as etapas deste estudo, incluindo na concepção e desenho do estudo, na aquisição, análise e interpretação dos dados, na redação e revisão do manuscrito e na aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins University [homepage on the Internet]. Baltimore (MD): the University; c2022 [cited 2022 Apr 26]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, Lewandowski AJ, Xie C, Mahmood M, et al. Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health - Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101159. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101159>
3. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
4. Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, Grassion L, Raherison-Semjen C, Beaufils F, et al. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. *Respir Med*. 2021;189:106648. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106648>
5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
6. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-

- Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021;9(8):900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>
7. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1782-1791. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
 8. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
 9. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?. *Lung*. 2021;199(2):113-119. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>
 10. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2022 May 7;399(10337):1778]. *Lancet*. 2021;398(10302):747-758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
 11. Declercq PL, Fournel I, Demeyere M, Ksiazek E, Meunier-Beillard N, Rivière A, et al. Influence of socioeconomic status on functional recovery after ARDS caused by SARS-CoV-2: a multicentre, observational study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e057368. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057368>
 12. Fan CY, Fann JC, Yang MC, Lin TY, Chen HH, Liu JT, et al. Estimating global burden of COVID-19 with disability-adjusted life years and value of statistical life metrics. *J Formos Med Assoc*. 2021;120 Suppl 1:S106-S117. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.05.019>
 13. Lorent N, Vande Weygaerde Y, Claeys E, Guler Caamano Fajardo I, De Vos N, De Wever W, et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00004-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00004-2022>
 14. Udina C, Ars J, Morandi A, Vilaró J, Cáceres C, Inzitari M. Rehabilitation in adult post-COVID-19 patients in post-acute care with Therapeutic Exercise. *J Frailty Aging*. 2021;10(3):297-300. <https://doi.org/10.14283/jfa.2021.1>
 15. Frutos-Reoyo EJ, Cantalapiedra-Puentes E, González-Rebollo AM. Home rehabilitation in patients with COVID-19 [Article in Spanish]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2021;55(2):83-85. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.10.004>



Impacto ambiental dos dispositivos inalatórios nos cuidados respiratórios: uma revisão narrativa

Marilyn Urrutia-Pereira¹, Herberto José Chong-Neto²,
Tonya A Winders³, Dirceu Solé⁴

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Pampa, Uruguiana (RS) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
3. Global Allergy and Airways Patient Platform, Vienna, Austria.
4. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 19 julho 2022.

Aprovado: 7 novembro 2022.

RESUMO

As mudanças climáticas são uma ameaça enorme e presente para a saúde humana. Este artigo visa aprofundar o conhecimento sobre o impacto ambiental dos dispositivos inalatórios na pegada de carbono para pacientes e profissionais de saúde, fornecendo informações que permitem uma melhor escolha do tipo de dispositivo a ser prescrito para o tratamento da asma e da DPOC. Esta revisão narrativa e não sistemática foi realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico, SciELO e EMBASE de artigos publicados entre 2017 e 2022, escritos em português ou inglês, utilizando as palavras de busca "*inhalation device*" OR "*environmental*". A revisão mostrou que o aquecimento global não pode ser abordado com foco em dispositivos inalatórios apenas. No entanto, os dispositivos que utilizamos para tratar doenças respiratórias como asma e DPOC, que são doenças agravadas pelas mudanças climáticas, também estão causando essa mudança. Portanto, profissionais de saúde, organizações de pacientes e indústrias devem assumir a liderança nas políticas de saúde para oferecer alternativas acessíveis aos inaladores contendo hidrofluorcarbono.

Descritores: Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Saúde ambiental; Nebulizadores e vaporizadores.

INTRODUÇÃO

As mudanças climáticas são uma ameaça enorme e presente para a saúde humana. Afeta desproporcionalmente os indivíduos mais pobres e vulneráveis, incluindo aqueles com doenças pulmonares pré-existentes. A emissão de gases de efeito estufa (GEE) desempenha um papel significativo na gênese das mudanças climáticas. Ações para minimizá-la devem ser realizadas para proteger as gerações atuais e futuras de seus piores efeitos.⁽¹⁾

Como resultado dessas ações, governos em todo o mundo se comprometeram a realizar mudanças legislativas para reduzir as emissões de GEE.⁽²⁾ Embora a eficácia e a segurança dos tratamentos médicos sejam sempre uma prioridade, o setor de saúde tem contribuído significativamente para o aumento das emissões de GEE. Nos últimos anos, os impactos ambientais decorrentes de todos os aspectos da vida tornaram-se uma condição cada vez mais inevitável, e as terapias inalatórias não são exceção.⁽³⁾

A asma e a DPOC são as doenças respiratórias crônicas mais comuns e estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.⁽⁴⁾ Estima-se que haja pelo menos 300 milhões de pacientes com asma e 328 milhões de pacientes com DPOC.⁽⁵⁾

A via inalatória é a preferida para o tratamento da asma e da DPOC. Para isso, são utilizados inaladores, que são dispositivos que reduzem a morbidade e mortalidade associadas a ambas as doenças e melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

^(6,7) Iniciativas globais preconizam a redução gradual de dispositivos inalatórios que utilizam gases fluorados como propelente em inaladores pressurizados dosimetrados (IPD), uma vez que tais dispositivos estão associados a impactos ambientais significativos.⁽⁸⁾

Três classes principais de dispositivos de terapia inalatória estão disponíveis para pacientes com asma e DPOC: IPD, inaladores de pó (IP) e inaladores de névoa suave (INS).⁽⁹⁾ A pegada de carbono desses dispositivos inaladores é distinta, sendo mais intensa com os IDP que com os IP e INS. Isso significa que novas abordagens devem ser consideradas para equilibrar as metas ambientais com a saúde e o bem-estar do paciente, mantendo uma gama diversificada de opções terapêuticas para pacientes e médicos.⁽¹⁰⁾

Este artigo visa aprofundar o conhecimento sobre o impacto ambiental dos dispositivos inalatórios na pegada de carbono para pacientes e profissionais de saúde, fornecendo informações que permitem uma melhor escolha do tipo de dispositivo a ser prescrito no tratamento de pacientes com asma e DPOC, visando reduzir seu impacto ambiental. Também visa informar os formuladores de políticas que desejam reduzir a pegada de carbono nos sistemas de saúde.

DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

IPD

Até o início da década de 1990, os IPD que continham clorofluorcarbonos (CFC) como propelentes eram a forma

Endereço para correspondência:

Herberto José Chong-Neto. Rua Padre Camargo, 453, Alto da Glória, CEP 82540-220, Curitiba, PR, Brasil.
Tel.: 55 41 3208-6500. E-mail: h.chong@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

mais comum de se administrar terapia inalatória a pacientes com asma e/ou DPOC. Em 1987, o Protocolo de Montreal,⁽¹¹⁾ que focou em substâncias capazes de destruir a camada de ozônio, recomendou a eliminação progressiva dos CFC, pois além de destruir a camada de ozônio, eles têm o potencial de contribuir para o aquecimento global já extremamente elevado.⁽¹²⁾ Desde então, novas formas de terapia inalatória foram desenvolvidas para pacientes com asma e/ou DPOC.^(13,14) No Brasil, como em todos os países que aderiram ao Protocolo de Montreal, utilizamos apenas hidrofluoralcão (HFA) como propelente para IPD.

O potencial de aquecimento global (PAG) dos gases indica quanto aquecimento um gás causa em um determinado período (tipicamente 100 anos) em comparação com o CO₂, que foi definido como PAG = 1; portanto, todos os outros gases têm valores maiores que esse.^(15,16)

O CFC costumava ser o propelente dos IPD e, mais recentemente, introduziu-se o HFA. O PAG do HFA é significativamente maior devido à sua composição: HFC-134a e HFC-227ea, cujos PAG são 1.300 e 3.350, respectivamente.⁽⁶⁾

Os MDI comumente prescritos para doenças respiratórias crônicas contêm hidrofluorcarbonos (HFC), que são poderosos gases de efeito estufa e causa significativa das mudanças climáticas. HFC em IPD (HFC-134a e HFC-227ea) são 1.000-3.000 vezes mais potentes que o CO₂ e persistem na atmosfera por 14 anos, causando *feedbacks* climáticos. Atualmente, o HFC-152a é um propelente em desenvolvimento que possui um PAG menor quando comparado aos existentes. Seu lançamento está previsto para 2025. No entanto, de acordo com a Emenda de Kigali ao Protocolo de Montreal,⁽¹¹⁾ espera-se que o HFC-134a, HFC-227ea e HFC-152a sejam eliminados entre 2020 e 2050. No entanto, os países são livres para escolher como eliminar esses HFC durante esse período.

Supõe-se que, devido aos altos valores de PAG de HFC-134a e HFC-227ea, o uso de HFC em IPD representou emissões diretas de aproximadamente 18.000 ktCO₂eq em 2018, representando aproximadamente 0,03% do total de emissões globais de GEE naquele ano.⁽¹⁷⁾ Em termos de emissões de CO₂eq, uma dose única de dois jatos de um IPD com HFC-134a é comparável a emissões de atividades cotidianas, como viajar dois quilômetros em um carro *Seat Ibiza Ecomotive*.^(18,19)

IP

Os IP são dispositivos que fornecem medicamentos em pó (ingrediente ativo misturado a excipientes) sem a necessidade de gás propelente. Eles são seguros e eficazes para a maioria dos pacientes, não contêm GEE e são ativados pela inspiração forçada do paciente. Assim, suas avaliações de ciclo de vida são substancialmente inferiores às dos IPD.^(16,20)

Evidências do mundo real mostram que a administração combinada de corticosteroides inalatórios e β_2 -agonistas de longa duração em dose única diária usando um

IP pode melhorar o controle da asma e a adesão ao tratamento, assim como reduzir a pegada de carbono resultante dos cuidados médicos. Além de simplificar a terapia, melhora o controle da asma e reduz as emissões de GEE. Se nos concentrarmos em pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada, que podem usar grandes quantidades de *short-acting* β_2 agonists (SABA, β_2 -agonistas de curta duração) por meio de um IPD, em vez de priorizar corticoides inalatórios por meio de IP, teremos uma oportunidade de ouro para tornar o tratamento da asma mais eficaz, seguro e ecologicamente correto.⁽²¹⁾

Pacientes que mudaram sua terapia de manutenção com IPD para uma terapia de manutenção com IP reduziram a pegada de carbono do inalador em mais da metade, sem perda do controle da asma. A pegada de carbono restante do inalador pode ser reduzida mudando os medicamentos de resgate de IPD para IP ou inaladores alternativos de resgate com menor pegada de carbono, se disponíveis.⁽²²⁾

As emissões de GEE pelo manejo da exacerbação da asma foram mais altas para eventos graves/com risco de vida, seguidas por exacerbações moderadas. O tratamento para reduzir a gravidade e a ocorrência de exacerbações, como uma terapia de controle eficaz e de longo prazo usando IP de baixa emissão, pode ajudar a mitigar essas emissões devido aos cuidados com a asma. Para exacerbações leves, o uso de IP pode eliminar as emissões associadas.⁽²³⁾ Além de um menor potencial de aquecimento global, os IP têm benefícios adicionais sobre os IPD em outros domínios e devem ser considerados como terapia de primeira linha quando clinicamente apropriados.⁽²⁴⁾

INS

Os INS são pequenos dispositivos portáteis que produzem aerossóis com diâmetro respirável a partir de formulações aquosas. Esses dispositivos de nova geração produzem um aerossol por mecanismos diferentes dos descritos para nebulizadores. Eles consistem na colisão de dois jatos de líquido para produzir um aerossol, em forçar o líquido através de pequenos orifícios com diâmetro de microns, em usar uma malha/placa vibratória ou através de outros novos mecanismos (por exemplo, efeitos eletro-hidrodinâmicos). A eficiência aprimorada e o menor tamanho de partícula do aerossol fornecido por esses dispositivos garantem que o aerossol gerado seja depositado profundamente nos pulmões. Atualmente, os INS são mais caros que os IPD e IP padrão.⁽³⁾

Nebulizadores também podem ser usados, embora sejam normalmente utilizados em um cenário de emergência ou em casos nos quais os pacientes não podem usar IPD ou IP devido a deficiências físicas ou cognitivas ou em pacientes que correm o risco de ter sintomas/exacerbações graves.⁽⁶⁾

É difícil fazer comparações precisas entre estudos sobre a pegada de carbono relacionada ao uso dos inaladores devido às diferentes metodologias

empregadas. No entanto, em geral, todos os IP e INS têm uma pegada de carbono substancialmente menor do que a dos IPD. Outros benefícios ambientais podem vir com o uso de inaladores reutilizáveis e de produtos para tratamento mais longo (por exemplo, opções que durem 90 dias ao invés de 30 dias).

RECICLAGEM

Atualmente, menos de 1% dos dispositivos inalatórios são reciclados todos os anos. A sua reciclagem tem o potencial de eliminar todas as emissões associadas a seu descarte; no entanto, seria obrigatório reciclar entre 81% e 87% dos dispositivos inaladores atualmente em uso.⁽¹⁶⁾ Na prática clínica, essas taxas de reciclagem podem ser muito difíceis de ser alcançadas e exigem investimentos significativos e mudanças comportamentais; no entanto, se os esquemas de reciclagem fossem lançados agora, reduções ocorreriam em curto prazo.⁽⁹⁾

A reciclagem de inaladores em locais específicos como farmácias, ao contrário do descarte em aterros, deve possibilitar a reutilização de componentes de plástico ou alumínio e reduzir a emissão de CO₂.⁽²¹⁾

O descarte inadequado de dispositivos IPD com doses não utilizadas é especialmente preocupante, pois além de aumentar a carga de prescrição, os dispositivos em desuso continuam liberando GEE, que persistem na atmosfera por até 50 anos.^(9,17)

Em uma declaração de posicionamento sobre meio ambiente e saúde pulmonar,⁽²¹⁾ a *British Thoracic Society* destacou a importância de informar os pacientes sobre como evitar o descarte de inaladores em aterros sanitários com as seguintes recomendações:

- Ampliação dos esquemas de reciclagem e descarte para evitar que os gases propelentes remanescentes sejam lançados na atmosfera e evitar o desperdício de embalagens plásticas, e
- Informações sobre onde os esquemas de reciclagem e descarte estejam disponíveis, incluindo quais grandes redes de farmácias locais ofereceriam o serviço.

CUIDADOS MÉDICOS

O setor de saúde precisa reduzir as emissões de GEE para ajudar a mitigar as mudanças climáticas.⁽²⁵⁾

Para tanto, são necessárias alternativas ecológicas comprovadas e medicamente seguras.⁽²⁶⁾ De fato, a medicação escolhida deve ser adequada para cada paciente. A escolha final do dispositivo inalatório deve obedecer a diversos fatores, como a real eficácia das moléculas, fatores relacionados ao uso pelo paciente, custos, preferência do paciente, "costume e prática" do médico, avaliação clínica, educação adequada e programas de avaliação para garantir a técnica correta de uso do inalador.⁽²¹⁾ A escolha do paciente também pode ser melhorada aumentando-se a difusão de informações disponíveis ao público sobre o impacto ambiental de diferentes produtos inalatórios.^(2,14,27,28)

Pepper et al.⁽²⁹⁾ alertaram que há evidências de que a exposição em curto prazo ao ozônio pode causar morbidade em indivíduos com asma e sugeriram que exposições a níveis abaixo do padrão atualmente permitido⁽³⁰⁾ podem estar associadas ao aumento do uso de SABA.

Em uma entrevista com prescritores de inaladores, Walpole et al.⁽³¹⁾ relataram que apenas 9% conversam sobre o impacto ambiental dos inaladores com seus pacientes e apenas 13% sobre o descarte de inaladores. No entanto, 46% dos entrevistados disseram que educariam os pacientes sobre os impactos ambientais dos inaladores.

Embora sejam conhecidas algumas (des)vantagens práticas dos IPD e IP, cabe destacar que⁽²⁰⁾:

- O efeito de aquecimento global dos IPD é causado principalmente pelo seu uso (95-98%), não pela fabricação dessa classe de dispositivos inalatórios.
- Quantidades desconhecidas de gases propelentes podem permanecer no reservatório após o uso e, em tempo variável, serão liberadas na atmosfera.
- A maioria dos IPD não possui contadores de dose.
- Sem um contador de doses, pode ser difícil saber quantas doses restam no dispositivo.
- O uso inadvertido de IPD vazios pode levar a exacerbações evitáveis ou mesmo a internações hospitalares evitáveis.
- O descarte inadvertido de um IPD que ainda contém medicamento incorreria em custos desnecessários.
- A adesão às instruções quanto ao uso de inaladores pode ser problemática ao se trocar de dispositivo, porque nem todo paciente usa um IPD com o espaçador recomendado.

Tabela 1. Medicamentos e dispositivos inalatórios (em unidades) utilizados no tratamento da asma e comercializados no Brasil.

Medicamento/DI	Ano ^a				
	2017	2018	2019	2020	2021
SABA/IPD	6.659.604	8.734.188	8.913.888	9.071.179	7.767.193
LAMA/INS	956.267	1.078.453	1.252.303	1.507.886	1.539.340
IC+LABA/IPD (propelente HFA)	995.709	1.086.145	1.164.031	1.337.000	1.564.198
IC+LABA/IP	7.765.098	7.764.689	8.627.569	9.561.575	10.004.885

Baseado em Walpole et al.⁽³¹⁾ DI: dispositivo inalador; SABA: *short-acting β2 agonists* (β2-agonistas de curta duração); IPD: inalador dosimetrado pressurizado; LAMA: *long-acting muscarinic antagonists* (antagonistas muscarínicos de longa duração); INS: inalador de névoa suave; CI: corticoide inalatório; LABA: *long-acting β2 agonists* (β2-agonistas de longa duração); HFA: hidrofluoralcano; e IP: inalador de pó. ^aPeríodo entre 1º de julho e 30 de junho do ano seguinte.

- Mudar para um IP pode melhorar a adesão às diretrizes, pois o uso de espaçador não é necessário.
- Alterações sem a educação suficiente do paciente podem resultar em falta de controle da doença, exacerbações e aumento do uso dos serviços de saúde.

SITUAÇÃO ATUAL

O uso de SABA via IPD representa uma parcela considerável do mercado total de inaladores. Eles são mais baratos que os IP, e seu uso excessivo é comum em vários países. Estudos recentes mostraram que a maioria dos inaladores com SABA para asma foram prescritos para pacientes com probabilidade de uso excessivo (≥ 3 inaladores prescritos por ano).^(32,33)

No Brasil, a real situação do uso de dispositivos inalatórios não é totalmente conhecida. A Tabela 1 mostra os números de dispositivos comercializados entre 2017 e 2021 de acordo com os agentes terapêuticos e dispositivos. Como podemos ver, houve um aumento nas vendas no período. Vale destacar a queda nas vendas de SABA em 2021,⁽³⁴⁾ ano que coincidiu com o pico da pandemia de COVID-19, quando o isolamento social foi mais efetivo.⁽³⁵⁾

Um alerta publicado recentemente indicou quanto CO₂ equivalente é liberado (pegada de carbono) pela ativação de dispositivos inalatórios por agente farmacológico⁽³⁶⁾ (Tabela 2).

TABELAS DE COMPARAÇÃO DA PEGADA DE CARBONO

Dados sobre a real pegada de carbono de inaladores individuais são muito limitados; portanto, as tabelas a

Tabela 2. Quantidade de CO₂ equivalente liberado por jato [CO₂eq/jato (g)] de acordo com o agente farmacológico e dispositivo.

Produto	CO ₂ eq/jato (g)
SABA (salbutamol) ^a	60,4
LAMA IP	18,75
LAMA INS	13,0
IC+LABA IP	18,75
IC+LABA IPD	163,5

Baseado em Cabrera et al.⁽³³⁾ e IQVIA Brasil.⁽³⁴⁾ SABA: *short-acting β2 agonists* (β2-agonistas de curta duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonists* (antagonistas muscarínicos de longa duração); IP: inalador de pó seco; INS: inalador de névoa suave; CI: corticoide inalatório; e IPD: inalador dosimetrado pressurizado. ^aPropelente: hidrofluoralcano.

Tabela 3. Dispensação de β₂ agonistas de curta duração via inalador dosimetrado pressurizado na cidade de Uruguiana, Brasil.

Ano ^a	Pacientes assistidos	IPD, n	Jatos, n	CO ₂ eq (kg)
2018	848	1.446	289.200	1.746,8
2019	1.313	2.459	491.800	2.970,5
2020	933	2.231	446.200	2.695,0
2021	1.276	2.761	552.200	3.335,3

^aDe 1 de janeiro a 31 de dezembro.

seguir fornecem valores indicativos, não as verdadeiras. A pegada de carbono em comparações estimou que a viagem média de um carro típico (9 milhas terrestres) produz 2.610 gCO₂eq (ou 290 gCO₂eq por milha). Os números são baseados nos valores médios de CO₂eq por inalador estimados pelo PrescQIPP.⁽³⁷⁾ A Agência de Proteção Ambiental dos EUA estimou que, em 2020, o descarte e vazamentos de IPD contendo HFA foram responsáveis por gerar 2,5 milhões de toneladas métricas de CO₂eq, o equivalente aproximado às emissões de 550.000 veículos de passeio conduzidos em um ano.⁽³⁸⁾ Mais objetivamente, a cidade de Uruguiana, na fronteira entre Brasil e Uruguai na região sul do país, possui um programa público de atenção à saúde para pacientes com asma que calculou quantitativamente a dispensação de SABA via IPD em um ano (Tabela 3); portanto, podemos ter uma imagem de tal realidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O último relatório do Painel Internacional sobre Mudanças Climáticas⁽³⁸⁾ pediu “ação urgente para manter o aumento da temperatura média global abaixo de 1,5°C”, interrompendo a destruição da natureza. No entanto, permanece um incômodo reconhecimento de que a prestação de serviços de saúde tem contribuído para o aquecimento global.⁽³⁹⁾

O aquecimento global não pode ser abordado concentrando-se apenas em dispositivos inalatórios. No entanto, os medicamentos que usamos para tratar doenças respiratórias como asma e DPOC, que são doenças agravadas pelas mudanças climáticas, também estão causando mudanças climáticas.⁽²⁷⁾

Do ponto de vista da indústria e do governo, várias empresas farmacêuticas e organizações nacionais de saúde desenvolveram compromissos ‘Net Zero’ para atingir zero emissões de carbono em suas operações.⁽³⁷⁾ Para empresas que atualmente fabricam IPD contendo HFC, esses podem representar uma proporção substancial de toda a pegada de carbono da empresa.^(3,40-44) Mais recentemente, números publicados indicam que o uso de IPD responde por 13% e 36%, respectivamente, das emissões totais de carbono da AstraZeneca e da GSK.^(45,46) As empresas farmacêuticas devem considerar essas questões em seu planejamento estratégico para novos desenvolvimentos em terapia inalatória, como inaladores reutilizáveis ou produtos para tratamento mais longo (por exemplo, opções para 90 dias ao invés para 30 dias),⁽⁴⁷⁾ para que possam reduzir sua pegada de carbono.⁽³⁾

Concluindo, enquanto pudermos oferecer um tratamento seguro e eficaz a nossos pacientes, não podemos simplesmente ignorar a agressão ambiental que outros tratamentos podem causar. As organizações profissionais e de pacientes devem assumir a liderança nas políticas de saúde para oferecer alternativas acessíveis aos inaladores que contêm HFA. Seguindo as considerações de eficácia e segurança, dados abrangentes sobre a pegada de carbono das terapias inalatórias permitirão que pacientes e seus cuidadores tomem decisões informadas sobre o tratamento inalatório. As empresas farmacêuticas devem considerar essas questões em seu planejamento estratégico para novos desenvolvimentos em terapia inalatória. Formulários hospitalares e de planos de

saúde também devem considerar os riscos ambientais dos propelentes inalatórios e priorizar as opções que não contenham HFA.

Responder à ameaça das mudanças climáticas exigirá inovação, liderança e uma perspectiva ampla, mas a ação é crucial se quisermos proteger a saúde de nossos pacientes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

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

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I, Smith J. Costs of switching to low global warming potential inhalers: An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. *BMJ Open*. 2019;9(10):e028763. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028763>
- Starup-Hansen J, Dunne H, Sadler J, Jones A, Okorie M. Climate change in healthcare: Exploring the potential role of inhaler prescribing. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00675. <https://doi.org/10.1002/prp2.675>
- Woodcock A, Beeh KM, Sagara H, Aumônier S, Addo-Yobo E, Khan J, et al. The environmental impact of inhaled therapy: making informed treatment choices. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102106. <https://doi.org/10.1183/13993003.02106-2021>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2022 [cited 2022 May 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). [Adobe Acrobat document, 225p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2022 Apr 1]. 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461-472. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S160365>
- Usmani OS, Scullion J, Keeley D. Our planet or our patients-is the sky the limit for inhaler choice?. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):11-13. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30497-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30497-1)
- Attar-Zadeh D, Lewis H, Orlovic M. Health-care Resource Requirements and Potential Financial Consequences of an Environmentally Driven Switch in Respiratory Inhaler Use in England. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):46-54. <https://doi.org/10.36469/jheor.2021.26113>
- Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, Sandri F, Ferri R, Unal Y, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001071. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001071>
- Panigone S, Sandri F, Ferri R, Volpato A, Nudo E, Nicolini G. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000571. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000571>
- UN Environment Programme [homepage on the Internet]. Nairobi: UN Environment Programme; [cited 2022 Apr 1]. The Montreal Protocol. Available from: <https://www.unep.org/ozonaction/who-we-are/about-montreal-protocol>
- Young PJ, Harper AB, Huntingford C, Paul ND, Morgenstern O, Newman PA, et al. The Montreal Protocol protects the terrestrial carbon sink. *Nature*. 2021;596(7872):384-388. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03737-3>
- Pritchard JN. The Climate is Changing for Metered-Dose Inhalers and Action is Needed. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3043-3055. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S262141>
- Janson C, Henderson R, Löfdahl M, Hedberg M, Sharma R, Wilkinson AJK. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020;75(1):82-84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744>
- Brander M, Davis G. Greenhouse gases, CO₂, CO₂e, and Carbon: What Do All These Terms Mean? [monograph on the Internet]. Edinburgh: Ecometrica; 2012 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://ecometrica.com/assets/GHG-CO2-CO2e-and-Carbon-What-Do-These-Mean-v2.1.pdf>
- Jeswani HK, Azapagic A. Life cycle environmental impacts of inhalers. *J Clean Prod*. 2019;237:117733. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.117733>
- The Netherlands. Ministry of Health, Welfare and Sport. National Institute for Public Health and the Environment [homepage on the Internet]. Bilthoven: the Institute [updated 2021 May 27 cited 2022 Apr 1]. The win-win effect of sustainable healthcare: measures and their health effects. Available from: <https://www.rivm.nl/documenten/win-win-effect-of-sustainable-health-care-measures-and-their-health-effects>
- UN Environment Programme [homepage on the Internet]. Nairobi: UN Environment Programme; c2019 [cited 2022 May 1]. Medical and Chemicals Technical Options Committee-2018 Assessment Report. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. [Adobe Acrobat document, 182p.]. Available from: <https://ozone.unep.org/sites/default/files/2019-04/MCTOC-Assessment-Report-2018.pdf>
- Olivier J, Peters JAHW. Trends in global CO₂ and total greenhouse gas emissions: 2020 report [monograph on the Internet]. Bilthoven: PBL Netherlands Environmental Assessment Agency 2020 [cited 2022 May 1]. Available from: https://scholar.google.com.br/scholar?q=Trends+in+global+CO2+and+total+greenhouse+gas+emissions:+2019+report&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar
- Ten Have P, van Hal P, Wichers I, Kooistra J, Hagedoorn P, Brakema EA, et al. Turning green: the impact of changing to more eco-friendly respiratory healthcare - a carbon and cost analysis of Dutch prescription data. *BMJ Open*. 2022;12(6):e055546. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055546>
- Centre for Sustainable Healthcare [homepage on the Internet]. Oxford: Centre for Sustainable Healthcare [cited 2022 May 1]. Position statement the environment and lung health 2020. Available from: <https://networks.sustainablehealthcare.org.uk/sites/default/files/media/BTS%20Environment%20and%20Lung%20Health%20Position%20Statement%202020.pdf>
- Woodcock A, Janson C, Rees J, Frith L, Löfdahl M, Moore A, et al. Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: post-hoc analysis [published online ahead of print, 2022 Feb 7]. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218088. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218088>

23. Kponee-Shovein K, Marvel J, Ishikawa R, Choubey A, Kaur H, Thokala P, et al. Carbon footprint and associated costs of asthma exacerbation care among UK adults. *J Med Econ.* 2022;25(1):524-531. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2063603>
24. Starup-Hansen J, Dunne H, Sadler J, Jones A, Okorie M. Climate change in healthcare: Exploring the potential role of inhaler prescribing. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(6):e00675. <https://doi.org/10.1002/prp2.675>
25. Wilkinson A, Woodcock A. The environmental impact of inhalers for asthma: A green challenge and a golden opportunity. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3016-3022. <https://doi.org/10.1111/bcp.15135>
26. Plusa T, Badowska-Kozakiewicz A. Can we minimize carbon footprint by using "greener" inhalers and improve clinical outcome at the same time in asthma therapy?. *Pol Merkuri Lekarski.* 2021;49(292):252-254.
27. Rabin AS, Harlan EA, Ambinder AJ. Small Devices, Big Problems: Addressing the Global Warming Potential of Metered-Dose Inhalers. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(7):1090-1092. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202202-131VP>
28. National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; c2020 [cited 2022 Apr 1]. Patient decision aid: Inhalers for asthma. Available from: <https://www.nice.org.uk>
29. Pepper JR, Barrett MA, Su JG, Merchant R, Henderson K, Van Sickle D, et al. Geospatial-temporal analysis of the impact of ozone on asthma rescue inhaler use. *Environ Int.* 2020;136:105331. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105331>
30. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2022 Mar 1]. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>
31. Walpole SC, Smith K, McElvaney J, Taylor J, Doe S, Tedd H. An investigation into hospital prescribers' knowledge and confidence to provide high-quality, sustainable respiratory care. *Future Healthc J.* 2021;8(2):e272-e276. <https://doi.org/10.7861/fhj.2020-0251>
32. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
33. Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, Beekman MJH, Arnetorp S, van der Valk RJP. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901858. <https://doi.org/10.1183/13993003.01858-2019>
34. IQVIA Brasil [homepage on the Internet]. São Paulo: IQVIA Brasil; [cited 2021 Dec 1]. Medicamentos empregados no tratamento da asma e comercializados no Brasil. Available from: www.iqvia.com/pt-br/locations/brazil
35. Pereira AB, Basili JOV, Pereira GF, Kalil J, Giavina-Bianchi P, Agondi RC. Comportamento clínico dos pacientes com asma durante a pandemia de COVID-19. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2021;5(1):93-99. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20210015>
36. North & East Devon Formulary and Referral [homepage on the Internet]. Exeter, UK: [cited 2022 Mar 1]. The environmental impact of inhalers. Available from: <https://northeast.devonformularyguidance.nhs.uk/formulary/chapters/3-respiratory/the-environmental-impact-of-inhalers>
37. PrescQIPP [homepage on the Internet]. Leeds, UK: PrescQIPP [cited 2022 Mar 1]. Bulletin 295: Inhaler carbon footprint Available from: <https://www.prescqipp.info/our-resources/bulletins/bulletin-295-inhaler-carbon-footprint/>
38. United States Environmental Protection Agency [homepage on the Internet]. Washington, DC: the Agency [updated 2021 Sep; cited 2022 Mar 1]. Market Characterization of the U.S. Metered-Dose Inhaler Industry. U.S. EPA; 2021. Available from: https://www.epa.gov/sites/default/files/2021-03/documents/epa-hq-oar-2021-0044-0002_attachment_1-mdis.pdf
39. IPCC Sixth Assessment Report [homepage on the Internet]. Geneva: IPCC [cited 2022 Mar 1]. IPCC Report: Climate Change 2022: Impact, Adaptation and Vulnerability. Available from: <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/>
40. Carroll WD, Gilchrist FJ, Horne R. Saving our planet one puff at a time. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):e44-e45. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00089-3)
41. National Health Service (NHS) England [homepage on the Internet]. London: NHS [cited 2022 Mar 1]. Delivering a "Net Zero" National Health Service. Available from: <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/wp-content/uploads/sites/51/2020/10/delivering-a-net-zero-national-health-service.pdf>
42. AstraZeneca [homepage on the Internet]. Cambridge, UK: AstraZeneca [updated 2020 Jan 22, cited 2022 Mar 1]. Ambition Zero Carbon. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/articles/2020/ambition-zero-carbon-22012020.html>
43. Novartis [homepage on the Internet]. Basel: Novartis [cited 2022 Mar 1]. Climate. Available from: <https://www.novartis.com/our-company/corporate-responsibility/environmental-sustainability/climate>
44. GlaxoSmithKline (GSK) [homepage on the Internet]. Brentford, UK: GSK [cited 2022 Mar 1]. Environment - our new approach. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/responsibility/environment-our-new-approach/>
45. AstraZeneca [homepage on the Internet]. Cambridge, UK: AstraZeneca [cited 2022 Mar 1]. Sustainability Report 2019. Available from: https://www.astrazeneca.com/content/dam/az-se/dokument/hallbarhet/AZ_Sustainability%20Report%202019_10.0.pdf
46. GlaxoSmithKline (GSK) [homepage on the Internet]. Brentford, UK: GSK [cited 2022 Mar 1]. Understanding our value chain carbon footprint. Available from: <https://www.gsk.com/media/5906/gsk-value-chain-carbon-footprint-2021.pdf>
47. Hänsel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced Environmental Impact of the Reusable Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared with Pressurised Metered-Dose Inhalers. *Adv Ther.* 2019;36(9):2487-2492. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01028-y>



Telemonitoramento na Ventilação Mecânica Domiciliar

Katia Vanessa Cantarini¹, Rosineide Pereira Sanches¹,
Vanessa Vieira Donini¹, Ruy Pires², Heloisa Amaral Gaspar¹

AO EDITOR,

Uma pesquisa brasileira recente mostrou que, em um ano, aproximadamente 300.000 pacientes são submetidos a tratamento domiciliar, sendo que 6% desses pacientes necessitam de suporte ventilatório (ventiladores com dois níveis de pressão ou como suporte de vida). É importante ressaltar que o tratamento domiciliar tem aumentado em 15-20% anualmente.^(1,2)

Apesar da crescente demanda por ventilação mecânica domiciliar (VMD), ainda existem diversas barreiras para a alta desses pacientes, incluindo logística operacional, manter o paciente seguro e clinicamente estável no ambiente domiciliar, sobrecarga de trabalho da equipe, conhecimento clínico para otimizar o padrão ventilatório de acordo com as necessidades do paciente, etc.⁽³⁾ Todos esses fatores, além da falta de um padrão de cuidado baseado em evidências, tornam o tratamento de pacientes sob VMD uma tarefa desafiadora.⁽⁴⁾

O telemonitoramento de pacientes sob VMD pode reduzir as visitas ao pronto-socorro e as internações e está associado à melhor gestão e resultados do paciente, bem como a economia de custos. A possibilidade adicional de prever exacerbações respiratórias torna o telemonitoramento uma ferramenta potencial para revolucionar os cuidados na ventilação assistida domiciliar.⁽⁵⁾

A Home Doctor é uma das maiores empresas de cuidados domiciliares do Brasil e atende mais de 5.500 pacientes por ano, dos quais 10% necessitam de suporte ventilatório. Em 2021, a empresa iniciou um programa de telemonitoramento de pacientes sob VMD e, considerando a escassez de dados brasileiros sobre esse tema, objetivamos relatar os resultados preliminares de nossos primeiros 34 pacientes. De abril de 2021 a março de 2022, selecionamos convenientemente 34 pacientes sob VMD para serem inscritos em nosso programa de telemonitoramento. Todos os pacientes forneceram consentimento por escrito no momento da inscrição. O manejo fisioterapêutico foi administrado de acordo com os protocolos atuais de atendimento domiciliar e consistiu em sessões de 40-45 minutos. Os pacientes receberam sessões de fisioterapia de acordo com sua condição clínica, e visitas extras diárias foram realizadas caso fosse detectada piora clínica. A média de idade dos pacientes foi de 33,4 anos (0-91 anos), o sexo predominante foi o feminino (62%), e o diagnóstico mais prevalente foi doença neurológica/neuromuscular (59%). De todos os pacientes, 82% receberam ventilação mecânica invasiva. A ventilação noturna foi utilizada em 41% dos pacientes e a ventilação contínua (24 h/dia) em 59% (Tabela 1).

Todos os ventiladores (Stellar® e Astral®, ResMed, Sydney, Austrália) foram acoplados a um modem para transmitir dados ventilatórios para a nuvem (Airview®) diariamente ou sob demanda. Os parâmetros e configurações do ventilador (valores diários de mediana e intervalo interquartil ou valores minuto a minuto) podiam ser avaliados em uma planilha detalhada. Todas as ativações de alarme também podiam ser monitoradas. Resumidamente, um fisioterapeuta clínico analisou os dados de cada paciente 3 vezes por semana e forneceu informações à equipe clínica durante uma reunião semanal de rotina. Qualquer providência a ser tomada foi encaminhada ao fisioterapeuta responsável pelo paciente. A resolução (ou não) da ação foi discutida na reunião seguinte. Basicamente, os tópicos avaliados em cada paciente foram: configurações da VMD, complacência (horas diárias de uso), vazamento, volume corrente, frequência respiratória e porcentagem de disparos espontâneos. Os alarmes ventilatórios ativados com maior frequência para cada paciente também foram avaliados.

As intervenções decorrentes do monitoramento foram categorizadas em: 1) ajustes relacionados ao suporte ventilatório quando identificados problemas de insuflação do balonete, fixação da máscara, frequência de aspiração ou suporte inalatório; 2) otimização dos parâmetros ventilatórios, como pressão inspiratória ou expiratória, frequência respiratória, disparo e volume corrente; 3) ajustes de alarme; 4) identificação de deterioração clínica precoce; 5) ajustes de equipamentos (atualização ou desatualização); 6) identificação da manipulação do equipamento por familiares sem autorização e 7) ajustes na oxigenoterapia (Tabela 1).

Além disso, um período de avaliação de 3 meses pré e pós-telemonitoramento (pré-TM vs. pós-TM) dos mesmos 34 pacientes revelou reduções nas visitas clínicas extras para o manejo da ventilação mecânica (pré-TM = 5; pós-TM = 2) e nos problemas ou avarias do dispositivo que exigiam troca de equipamento (pré-TM = 3; pós-TM = 2). Embora esses resultados sejam animadores, deve-se notar que os eventos eram raros mesmo antes do telemonitoramento. Além disso, deve-se considerar a natureza descritiva do presente estudo e a ausência de uma análise estatística pré/pós-telemonitoramento.

A eficácia da VMD depende do suporte ventilatório ideal (configurações adequadas e gerenciamento de vazamentos) para minimizar os efeitos adversos. Assim, as funções de download de dados ventilatórios podem ser usadas para auxiliar na tomada de decisão dos médicos para permitir o fornecimento ideal de VMD.⁽⁶⁾ Nossos resultados preliminares corroboram isso. De fato, quase

1. Home Doctor, Brasil.

2. ResMed, São Paulo (SP), Brasil.

Tabela 1. Diagnóstico, perfil de VM e resultados do telemonitoramento.

Diagnóstico	Total de pacientes (%)	VMI (%)	VNI (%)
Doença Neurológica	21 (62)	18 (86)	3 (14)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	5 (24)	4 (80)	1 (20)
Esclerose Lateral Amiotrófica	5 (24)	4 (80)	1 (20)
Infarto	4 (19)	4 (100)	0
Atrofia Muscular Espinhal tipo 1	2 (9,5)	2(100)	0
Distrofia Muscular	1 (4,7)	1(100)	0
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere	1 (4,7)	1(100)	0
Síndrome de Lennox-Gastaut	1 (4,7)	1(100)	0
Encefalomiopatia mitocondrial	1 (4,7)	1(100)	0
Síndrome de Guillain-Barre	1 (4,7)	0	1(100)
Doença Genética	8 (23)	5 (62,5)	3 (37,5)
Síndrome de Arnold-Chiari	2 (25)	0	2 (100)
Distúrbio Genético (sob investigação)	1 (12,5)	1 (100)	0
Síndrome de Down	1 (12,5)	1 (100)	0
Síndrome de Edwards	1 (12,5)	1(100)	0
Síndrome de Patau	1 (12,5)	1(100)	0
Síndrome de Krabbe	1 (12,5)	1(100)	0
Síndrome de Williams	1 (12,5)	0	1 (100)
Distúrbios osteomusculares	2 (6)	2 (100)	0
Acondroplasia	2	2 (100)	0
Doença respiratória	2 (6)	1 (50)	1 (50)
DPOC	1 (50)	0	1 (100)
Displasia broncopulmonar	1 (50)	1 (100)	0
Doença cardíaca	1 (3)	1(100)	0
Doença cardíaca congênita	1 (100)	1 (100)	0
Perfil de VM & Resultados			
Duração da VMD			
Anos (média ± DP)	5,6 ± 5,3	5,7± 5,7	5,4± 3,6
Apoio Ventilatório			
Horas diárias de uso (média ± DP)	19 ± 7	21 ± 6	10 ± 6
Ajustes associados a apoio ventilatório	19 (56)	12 (63)	7 (37)
Horas diárias de uso	6 (32)	4 (67)	2 (33)
Suporte de cabeça	5 (26)	0	5 (100)
Terapia inalatória	4 (21)	4 (100)	0
Balonete	2 (10,5)	2 (100)	0
Eliminação de secreções	2 (10,5)	2 (100)	0
Otimização ventilatória	16 (47)	11 (69)	5 (31)
Modo	1 (6)	1 (100)	0
Parâmetros	15 (94)	10 (67)	5 (33)
Ajustes de alarme	7 (21)	5 (71)	2 (29)
Identificação de deterioração clínica precoce	5 (15)	4 (80)	1 (20)
Ajustes de equipamento	4 (12)	3 (75)	1 (25)
Atualização	2 (50)	1 (50)	1 (50)
Desatualização	2 (50)	2 (100)	0
Manipulação de equipamento por familiares	2 (6)	1 (50)	1(50)
Ajustes na oxigenoterapia	1 (3)	1(100)	0

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; VNI: Ventilação Não Invasiva.

50% dos pacientes analisados receberam otimizações das configurações de VMD, sejam elas otimizações de parâmetros ventilatórios, controle de vazamento, volume corrente, ajuste de disparo ou configurações de alarme. Mais importante, verificamos que os cuidadores/familiares estavam alterando os parâmetros

ventilatórios sem o consentimento do médico em dois casos, fato que poderia ter colocado em risco a vida dos pacientes. Em outro caso, foi identificado um vazamento importante devido a danos no sistema de insuflação do balonete, o que levou à troca do tubo de traqueostomia.

A análise remota de dados ventilatórios também melhorou a logística operacional. Algumas consultas clínicas foram desnecessárias ou foram mais assertivas devido ao conhecimento e aos dados obtidos através do telemonitoramento. Normalmente, as visitas extras foram relacionadas à fadiga do alarme na ausência de um médico assistente. Em um paciente sob ventilação não invasiva, o excesso de alarme devido a um vazamento importante foi observado durante os períodos noturnos, mas não foi relatado durante as visitas regulares diurnas do clínico e foi responsável por afetar a qualidade do sono do paciente e de sua família. Tal vazamento também foi responsável pela piora do padrão ventilatório. O problema foi resolvido após a troca do suporte de cabeça do paciente, o que levou a uma melhora na qualidade do sono dele e da

família. Além disso, após o vazamento ser resolvido e o suporte ventilatório ajustado, o suporte de oxigênio poderia ser suspenso. O telemonitoramento promoveu uma sensação de maior bem-estar e segurança.

Em conclusão, nossa análise preliminar de 1 ano mostrou que o telemonitoramento de pacientes sob VMD foi associado à otimização ventilatória mais precoce e melhor manejo clínico, além de manejo operacional e logístico mais assertivos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de forma igual na investigação, análise, redação e aprovação do manuscrito publicado.

REFERÊNCIAS

1. Censo NEAD-FIPE de Atenção Domiciliar [homepage on the Internet]. São Paulo; 2020 [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.neadsaude.org.br/wp-content/themes/nead/nead-digital/Censo-NEAD-FIPE-2019-2020/index.html>.
2. Caruaíba CMD, Silva TDA, Viana JF, Alves JBN, Andrade NL, Trindade EM. Clinical and epidemiological characterization of patients receiving home care in the city of Maceió, in the state of Alagoas, Brazil. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(3):352-362. <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160163>.
3. Yang L, Nonoyama M, Pizzuti R, Bwititi P, John G. Home mechanical ventilation: A retrospective review of safety incidents using the World Health Organization International Patient Safety Event classification. *Can J Respir Ther*. 2016;52(3):85-91. PMID: 30123023. PMID: PMC6073515.
4. Lewarski JS, Gay PC. Current issues in home mechanical ventilation. *Chest*. 2007;132(2):671-6. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0558>.
5. Ackrivo J, Elman L, Hansen-Flaschen J. Telemonitoring for Home-assisted Ventilation: A Narrative Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(11):1761-1772. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202101-033CME>.
6. Mansell SK, Cutts S, Hackney I, et al. Using domiciliary non-invasive ventilator data downloads to inform clinical decision-making to optimise ventilation delivery and patient compliance. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000238. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000238>.
7. Pinto A, Almeida JP, Pinto S, Pereira J, Oliveira AG, Carvalho M. Home telemonitoring of non-invasive ventilation decreases healthcare utilization in a prospective controlled trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1238-1242. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.206680>.



Lactato no líquido pleural: uma ferramenta diagnóstica no manejo do derrame pleural?

Sónia Silva Guerra¹, Rita Ferro¹, Tito Abrantes¹, Carla António¹

AO EDITOR,

O derrame pleural maligno (DPM) é um quadro comum, cuja definição é o acúmulo de exsudato no espaço pleural na presença de evidências citológicas ou histológicas de células tumorais, representando um estágio avançado. A incidência de DPM está aumentando, juntamente com o aumento da incidência global de câncer e a melhora na sobrevida global.^(1,2)

O derrame pleural infeccioso (DPI) também é um problema clínico comum, uma vez que até 57% dos pacientes com pneumonia apresentam derrame pleural (DP). É um processo progressivo que se inicia como derrame pleural parapneumônico (DPP) simples e avança para coleção fibrinopurulenta (DPP complicado), culminando em DP purulento (empiema).⁽³⁾ A incidência de tuberculose em Portugal permanece alta, sendo o derrame pleural tuberculoso (DPTB) e a linfadenite as manifestações extrapulmonares mais comuns, que resultam em DP exsudativo.^(4,5)

Na presença de novo DP, deve-se inicialmente realizar a toracocentese diagnóstica. Na gasometria arterial realizada à beira do leito, atualmente é possível medir o pH, a glicose e o hematócrito. Na maioria dos casos, pode-se também medir o lactato automaticamente. O lactato é um produto da via metabólica da glicólise anaeróbica, via desidrogenase láctica.⁽⁶⁾ O metabolismo bacteriano aumenta em casos de DPI, resultando em elevação do lactato pleural. Em casos de DPM, a evolução é tipicamente crônica, potencializando níveis mais baixos de lactato.⁽⁴⁾ Em virtude dessas diferenças quanto ao lactato no DP, aventamos a hipótese de que o lactato no DPM seria mais baixo do que o observado em casos de DPI, as duas etiologias mais comumente observadas em nosso meio.

Nosso objetivo foi (1) descrever os níveis de lactato em diferentes etiologias de DP, (2) comparar os níveis de lactato no DPI e DPM, e (3) determinar um ponto de corte para o lactato no DP para distinguir DPI de DPM.

Este estudo incluiu prospectivamente todos os pacientes que foram submetidos a toracocentese diagnóstica em nosso serviço de pneumologia, no município de Viseu, em Portugal, entre novembro de 2019 e novembro de 2020. Foram excluídos os pacientes com DP de etiologia conhecida, já em tratamento ou submetidos a toracocentese evacuadora. Nosso protocolo padrão para a análise do DP inclui a avaliação de glicose, pH, desidrogenase láctica e proteínas, além de citologia e culturas microbiológicas. A glicose, o pH e o hematócrito foram medidos por meio de um analisador de gases sanguíneos (GEM Premier 3500; Werfen, Bedford, MA,

EUA), que também fornece automaticamente os níveis de lactato (intervalo: 0-15 mmol/L). O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de nossa instituição (Protocolo n. 03/21/10/2019).

Os critérios de Light foram usados para diferenciar o DP transudativo do exsudativo.⁽⁷⁾ O DPI inclui todos os casos de DPP, empiema e DPTB. Pacientes com DP e pneumonia foram classificados em DPP (incluindo DPP complicado) e empiema (na presença de líquido pleural purulento ou culturas positivas). A definição de DPTB foi cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* ou resultado positivo para seu DNA (GeneXpert) no DP e biópsia pleural com granuloma caseoso, ou tuberculose pulmonar confirmada, sem outra causa alternativa. A definição de DPM foi resultado citológico ou histológico positivo para células malignas no DP ou DP exsudativo em paciente com tumor sabidamente avançado, sem nenhuma causa alternativa óbvia (DP paramaligno). A análise estatística foi realizada por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 28.0.0.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Todos os dados foram expressos em forma de média $\pm$ dp ou mediana [IIQ].

Dos 129 pacientes avaliados em virtude de DP, 17 foram excluídos com base nos critérios de exclusão. Portanto, 112 pacientes foram incluídos. A maioria era do sexo masculino (65,2%), com mediana de idade de 73 anos [64-81 anos]. O DP exsudativo correspondeu a 82,1% dos casos (n = 92): DPM, em 41 casos; DPP, em 15; empiema, em 7; DPTB, em 7; outras causas, em 22 (insuficiência cardíaca, doença hepática crônica, doença renal crônica e tromboembolismo pulmonar). A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes, as características do líquido pleural conforme o tipo de DP e os níveis de lactato.

Os níveis de lactato no líquido pleural foram significativamente mais altos no grupo exsudato que no grupo transudato ($p < 0,001$). No que tange ao grupo exsudato, os pacientes com DPM apresentaram níveis de lactato significativamente mais baixos do que aqueles com DPI: DPP ($p = 0,030$), DPTB ($p = 0,032$) e empiema ($p < 0,001$). Dos 41 pacientes com DPM, 56,1% apresentaram resultados citológicos positivos. Não foram observadas diferenças estatísticas entre DP paramaligno e maligno quanto aos níveis de lactato ($p = 0,121$). Por outro lado, os pacientes com DP exsudativo por outras causas apresentaram mediana de lactato significativamente menor do que aqueles com DPM ($p = 0,007$).

A análise da curva ROC foi usada para determinar o ponto de corte ideal para o lactato no líquido pleural para diferenciar DPI de DPM. O nível de lactato $\geq 6,4$ mmol/L apresentou especificidade de 83% e sensibilidade de

Tabela 1. Características dos pacientes e resultados bioquímicos de amostras de líquido pleural classificadas de acordo com os critérios de Light⁽⁷⁾ e subgrupos.^a

Característica	Total	Grupo		DPM	DPP	Subgrupo		
		Transudato	Exsudato			Empiema	DPTB	Outras causas ^b
Paciente	(n = 112)	(n = 20)	(n = 92)	(n = 41)	(n = 15)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 22)
Sexo								
Masculino	73 (62,5)	13 (65,0)	60 (65,2)	23 (56,1)	11 (73,3)	4 (57,1)	6 (85,7)	16 (72,7)
Feminino	39 (34,5)	7 (35,0)	32 (34,8)	18 (43,9)	4 (26,7)	3 (42,9)	1 (14,3)	6 (27,3)
Idade, anos	73 [64-81]	75,6 ± 11,1	73 [64-80]	72,2 ± 12,6	67,3 ± 14,0	66 ± 22,7	58,1 ± 18,8	78,5 [70-83]
Bioquímica do líquido pleural								
pH	7,40 [7,27-7,47]	7,44 ± 0,14	7,39 [7,25-7,46]	7,41 [7,29-7,46]	7,22 ± 0,24	6,86 ± 0,46	7,25 ± 0,13	7,43 ± 0,06
Glicose, mg/dL	99,3 ± 52,3	127,1 ± 29,8	93,3 ± 54,2	101 [76-119]	85,1 ± 64,0	5 [5-37]	46,3 ± 25,4	108 [93-150]
LDH, U/L	293 [158-642]	122,6 ± 57,8	336 [196-727]	337 [216-443]	758 [285-1058]	2819 [2118-32110]	792 ± 358	230,7 ± 153,6
Proteínas, g/dL	3,8 ± 1,2	2,6 ± 1,1	4,0 ± 1,1	3,9 ± 1,0	4,2 ± 0,9	3,7 ± 1,4	4,8 ± 0,6	3,9 ± 1,2
Lactato, mmol/L	3,0 [1,6-5,8]	1,6 [1,1-2,0]	3,5 [2,0-6,5]	3,4 [2,0-5,8]	6,3 ± 4,5	12,5 ± 2,8	6,6 ± 2,7	2,2 ± 1,1
p ^c					0,030	< 0,001	0,032	0,007

DPM: derrame pleural maligno; DPP: derrame pleural parapneumônico; e DPTB: derrame pleural tuberculoso.

^aValores expressos em forma de n (%), média ± dp, ou mediana [IIQ]. ^bInsuficiência cardíaca, doença hepática crônica, doença renal crônica e tromboembolismo pulmonar. ^cValores de p calculados por meio da comparação dos níveis de lactato no grupo DPM e nos demais subgrupos.

55% para prever DPI. A ASC foi de 0,753 (IC95%: 0,636-0,870; p < 0,001).

Este estudo demonstrou os níveis de lactato em diversos tipos de DP em uma coorte de pacientes com DP de etiologia desconhecida. Para obter os níveis de lactato, empregamos um exame à beira do leito usado em nosso serviço para medir glicose, pH e hematócrito. Em nosso estudo, as formas mais comuns de DP eram de origem infecciosa ou maligna. A mediana dos níveis de lactato foi significativamente maior no DPI que no DPM, o que pode ser explicado pela alta atividade metabólica das células durante a infecção pleural, acompanhada de produção de ácido lático pelo metabolismo bacteriano. Caso contrário, o DPM representa inflamação crônica com menor produção celular de lactato. Como em outros estudos, os casos de DP transudativo apresentaram os menores níveis de lactato, suportados pela fisiopatologia subjacente, sem doença pleural ou inflamação mínima.⁽⁴⁾

Demonstramos que o lactato ≥ 6,4 mmol/L é um ponto de corte que pode ajudar os clínicos a diferenciar DPI de DPM e até a decidir se a antibioticoterapia deve ser iniciada mesmo que não haja indicação óbvia ou se a drenagem torácica deve ser realizada em casos de DPP complicado e empiema. Se os níveis de lactato

forem < 6,4 mmol/L, deve-se suspeitar de outras etiologias (doença maligna, por exemplo), e outros exames (citologia, biópsia pleural e toracoscopia, por exemplo) devem ser realizados.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, apesar da natureza prospectiva do estudo, a amostra foi pequena. Em segundo lugar, como outras causas exsudativas menos comuns não foram investigadas, é possível que tenha ocorrido algum tipo de viés.

Em suma, a avaliação à beira do leito rápida dos níveis de lactato em pacientes com DP pode ser uma ferramenta diagnóstica para diferenciar infecção de outras causas, particularmente doença maligna. Portanto, pode ter impacto no manejo de um novo DP, especialmente após uma primeira toracocentese.

Contribuições dos autores

SSG: concepção do estudo, coleta de dados, análise estatística e redação do manuscrito. RF: coleta de dados, análise estatística e redação do manuscrito. TA e CA: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside [published

correction appears in Eur Respir Rev. 2016 Sep;25(141):360] [published correction appears in Eur Respir Rev. 2016

- Sep;25(141):360]. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):189-198. <https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2016>
2. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800349. <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>
 3. Davies HE, Davies RJ, Davies CW; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 Suppl 2:i41-ii53. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.137000>
 4. Kho SS, Chan SK, Yong MC, Cheah HM, Lee YG, Tie ST. Pleural fluid lactate as a point-of-care adjunct diagnostic aid to distinguish tuberculous and complicated parapneumonic pleural effusions during initial thoracentesis: Potential use in a tuberculosis endemic setting. *Respir Investig.* 2020;58(5):367-375. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.01.004>
 5. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 - 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021.
 6. Gupta GS. The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. *Inflammation.* 2022;1-33. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01680-7>
 7. Light RW. The Light criteria: the beginning and why they are useful 40 years later. *Clin Chest Med.* 2013;34(1):21-26. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.11.006>



Impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de câncer de pulmão no Nordeste brasileiro

Iusta Caminha^{1,2}, Fabio Távora^{1,3}, Juliana Sousa⁴,
Francisco Martins Neto³, Luciano Pamplona de Goes Cavalcanti^{1,5}

AO EDITOR,

O câncer de pulmão é o mais letal e um dos cânceres mais comuns tanto em homens como em mulheres. Mais de 35.000 óbitos e 30.000 novos casos ocorreram no Brasil em 2020. O Ceará é o estado com a sexta maior incidência de câncer de pulmão no país.⁽¹⁾

No fim do ano de 2019, a infecção por SARS-CoV-2 começou a avançar rapidamente. Em março de 2022, o SARS-CoV-2 já havia infectado aproximadamente 30 milhões de pessoas no Brasil, com mais de 3 milhões de casos e quase 27 mil mortes no estado do Ceará. Fortaleza, uma das sete maiores capitais do Brasil, teve a segunda maior taxa de mortalidade no primeiro ano da pandemia de COVID-19 no país, perdendo apenas para Manaus (AM).⁽²⁾

A pandemia de COVID-19 exigiu a adaptação urgente dos serviços de saúde. Diminuiu o número de consultas clínicas, procedimentos diagnósticos e hospitalizações por outras doenças. O fluxo de atendimento foi alterado nas unidades de saúde, e os leitos hospitalares foram reservados para pacientes com COVID-19: um cenário desafiador para o diagnóstico de câncer.

A redução do número de exames de detecção e procedimentos diagnósticos teve impacto nas taxas de incidência, com queda significativa do diagnóstico de novos casos de câncer em todo o mundo.⁽³⁾ No Brasil, no mínimo 15.000 casos de câncer deixaram de ser diagnosticados por mês em 2020. O Nordeste foi a região mais afetada, com redução de 42,7% da média de diagnósticos mensais.⁽⁴⁾

No que tange ao câncer de pulmão em particular, o número de broncoscopias e biópsias pulmonares realizadas no Sistema Único de Saúde entre março e maio de 2020 diminuiu significativamente, em 35% e 13%, respectivamente, em comparação com o mesmo período no ano anterior. As internações hospitalares por câncer de pulmão também diminuíram significativamente (em 7%) no mesmo período.⁽⁵⁾ Embora a recomendação tenha sido a de que os tratamentos que resultassem em benefício de sobrevida continuassem a ser oferecidos sempre que possível,⁽⁶⁾ a adaptação e sobrecarga do Sistema Único de Saúde durante a pandemia de COVID-19 parecem ter atrasado o diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão.

Além de ter tido impacto na incidência de câncer, a pandemia de COVID-19 na Inglaterra resultou em um aumento significativo do número de mortes evitáveis decorrentes do diagnóstico tardio de vários tipos de câncer.⁽⁷⁾ O risco de atrasos no atendimento em virtude da pandemia foi maior em pacientes com câncer de pulmão que naqueles com outras doenças malignas.⁽⁸⁾ Além disso, após o início da pandemia de COVID-19, os pacientes passaram a apresentar doença mais avançada no momento do diagnóstico.⁽⁹⁾

No presente estudo, avaliamos o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de câncer de pulmão. Os dados foram extraídos retrospectivamente dos arquivos do serviço de patologia cirúrgica do Hospital de Messejana, em Fortaleza (CE). Nosso estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. CAAE 52992721.0.0000.5039). Os laudos anatomopatológicos foram identificados por números sequenciais por data de saída. O anonimato dos pacientes e a confidencialidade das informações foram rigorosamente mantidos. Foram também extraídos dados públicos provenientes de prontuários hospitalares anonimizados.⁽¹⁰⁾

O Hospital de Messejana é referência em doenças torácicas nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, desempenhando um papel importante na detecção e tratamento do câncer de pulmão. Entre 2018 e 2021, o hospital foi responsável por aproximadamente 90% de todas as broncoscopias realizadas no Ceará e por mais de 80% de todas as hospitalizações para a investigação e tratamento cirúrgico do câncer de pulmão no estado.⁽¹⁰⁾

A partir de junho de 2020, em virtude da pandemia de COVID-19, as enfermarias clínicas e UTIs do Hospital de Messejana foram adaptadas para receber pacientes com COVID-19. Por conseguinte, houve redução do número de procedimentos para o diagnóstico de outras doenças. O serviço de patologia cirúrgica do hospital recebeu um número significativamente menor de amostras para análise em 2020 e 2021. Consequentemente, o número de laudos anatomopatológicos emitidos em 2020 e 2021 diminuiu significativamente em comparação com o número de laudos emitidos antes da pandemia de COVID-19 (Figura 1A).

Entre 2015 e 2019, foram emitidos anualmente 3.703 ± 70 laudos anatomopatológicos. Em 2020 e 2021, o número de laudos emitidos foi de 2.748 e 2.899,

1. Departamento de Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
2. Universidade de Fortaleza – UNIFOR – Fortaleza (CE) Brasil.
3. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
4. Argos Patologia, Fortaleza (CE) Brasil.
5. Centro Universitário Christus – Unichristus – Fortaleza (CE) Brasil.

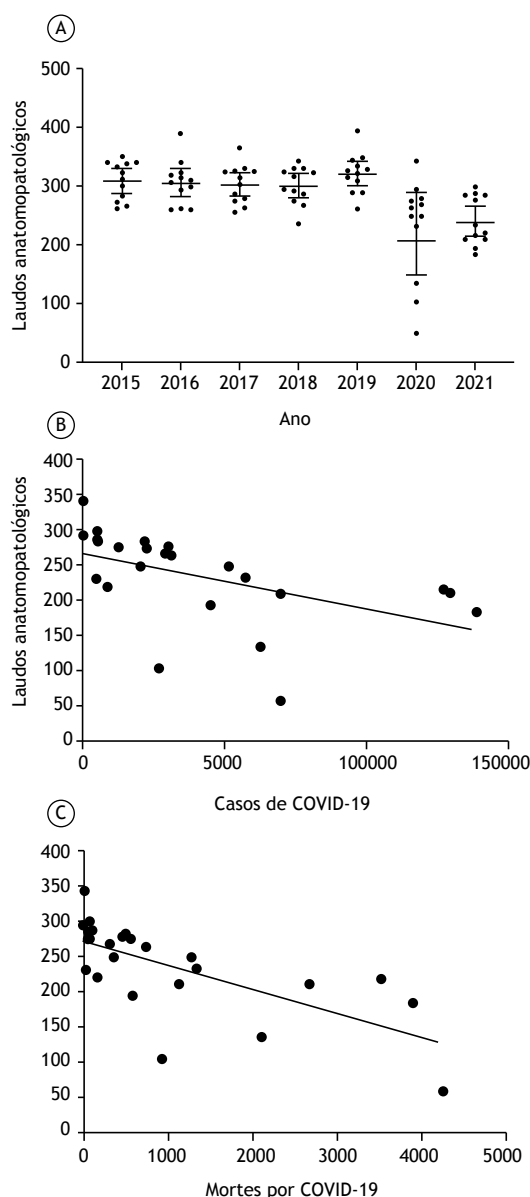


Figura 1. Número de laudos anatomopatológicos emitidos por patologistas do Hospital de Messejana antes e durante a pandemia de COVID-19 e sua relação com o total de casos de COVID-19 e de óbitos decorrentes da doença no estado do Ceará, Brasil. Em A, laudos anatomopatológicos emitidos entre 2015 e 2021. Cada ponto representa o número de laudos emitidos em cada mês. Houve redução significativa do número de laudos emitidos em 2020 e 2021 em comparação com os emitidos em 2015-2019 ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre o número de laudos emitidos em 2020 e 2021. Em B e C, relação linear do número de laudos anatomopatológicos emitidos por patologistas do Hospital de Messejana com o número de casos de COVID-19 (B) e de óbitos decorrentes da doença (C) entre janeiro de 2020 e dezembro de 2021. Cada ponto representa um mês no período analisado.

respectivamente. A maior redução foi observada em 2020. Maio foi o mês mais afetado, seguido de junho e abril, coincidindo com os meses de pico da primeira onda da pandemia de COVID-19 no estado do Ceará.

Em 2021, embora tenha havido uma ligeira melhora no total de exames em comparação com 2020, não houve recuperação significativa. Como se pode observar na Figura 1B, houve forte correlação negativa entre o número de laudos anatomopatológicos e o número de casos de COVID-19 ($r(22) = -0,502$; $p = 0,012$), bem como entre o número de laudos anatomopatológicos e número de óbitos decorrentes da COVID-19 ($r(22) = -0,689$; $p = 0,002$).

A média de broncoscopias realizadas mensalmente no Hospital de Messejana em 2020 e 2021 foi de 47,61, 44% menor que em 2018 e 2019, antes da pandemia de COVID-19 ($p = 0,0006$). Reduções estatisticamente significativas também foram observadas no número de laudos anatomopatológicos sobre pulmões, traqueia, pleura e linfonodos mediastinais, bem como no número de hospitalizações para diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão (códigos C33 e C34 da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão), que diminuíram em 17% ($p = 0,006$) e 21% ($p = 0,005$), respectivamente.

A taxa de positividade (isto é, a relação entre o total de casos de câncer e o total de laudos anatomopatológicos) não mudou durante a pandemia de COVID-19. Em 2020 e 2021, a média da proporção de casos positivos ou fortemente suspeitos de malignidade para biópsias realizadas nos pulmões, pleura, traqueia e linfonodos mediastinais foi de 48,6%, que não é significativamente diferente das taxas de positividade observadas em 2018 e 2019 (48,2%; $p = 0,75$). No entanto, foram diagnosticados menos casos, em virtude do impacto negativo da COVID-19 no total de biópsias analisadas.

No carcinoma pulmonar de células não pequenas, que é o tipo histológico predominante, a sobrevida em 5 anos é reduzida quase pela metade em casos de tumores localmente avançados em comparação com os diagnosticados em estágio mais precoce, sendo igual a 37%. A sobrevida em 5 anos é ainda menor em estágios avançados, caindo para alarmantes 8%.⁽¹¹⁾ Isso ressalta o impacto negativo que a redução do diagnóstico de câncer de pulmão no Hospital de Messejana durante os anos de pandemia de 2020 e 2021 pode ter no prognóstico e nas taxas de cura.

O estado do Ceará, assim como várias outras regiões do mundo, terá um grande desafio pela frente. Os pacientes que não foram diagnosticados durante os anos de pandemia de 2020 e 2021 provavelmente apresentarão doença mais avançada no momento do diagnóstico, com pior prognóstico e menor média de sobrevida. Há uma necessidade urgente de reestruturação do sistema de saúde (com o retorno dos programas de detecção precoce) e preparação de centros especializados para administrar a demanda reprimida de pacientes com câncer de pulmão.

No Brasil, o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer entre os homens e a segunda principal causa de morte por câncer entre as mulheres. Portanto, são necessárias campanhas que promovam o diagnóstico precoce do câncer de pulmão, como

as campanhas Outubro Rosa (câncer de mama) e Novembro Azul (câncer de próstata). Aumentar o conhecimento da população a respeito do câncer de pulmão e a disponibilidade de consultas ambulatoriais, testes diagnósticos e procedimentos cirúrgicos para câncer de pulmão pode mitigar o impacto da pandemia de COVID-19 na detecção e tratamento do câncer de pulmão.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção do estudo e para a redação, revisão e aprovação do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2022 [cited 2022 Apr 6]. Estatística do câncer. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2022 [cited 2022 Apr 8]. Painel Coronavírus. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic [published correction appears in JAMA Netw Open. 2020 Sep 1;3(9):e2020927]. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2017267. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17267>
4. Marques NP, Silveira DMM, Marques NCT, Martelli DRB, Oliveira EA, Martelli-Júnior H. Cancer diagnosis in Brazil in the COVID-19 era. Semin Oncol. 2021;48(2):156-159. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.12.002>
5. 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>
6. Aran V, De Marchi P, Zamboni M, Ferreira CG. Dealing with lung cancer in the COVID-19 scenario (A review). Mol Clin Oncol. 2021;14(2):27. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2189>
7. 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 [published correction appears in Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):e5]. Lancet Oncol. 2020;21(8):1023-1034. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
8. Bhalla S, Bakouny Z, Schmidt AL, Labaki C, Steinharter JA, Tremblay DA, et al. Care disruptions among patients with lung cancer: A COVID-19 and cancer outcomes study. Lung Cancer. 2021;160:78-83. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.07.002>
9. Reyes R, López-Castro R, Auclin E, García T, Chourio MJ, Rodríguez A, et al. Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2021;16(3):S141. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421002616> <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.219>
10. Secretaria da Saúde do estado do Ceará (SESA) [homepage on the Internet]. Fortaleza: SESA; c2022 [cited 2022 Feb 9]. Sistema de Informações Hospitalares Available from: <https://www.saude.ce.gov.br/tabnet-ceara/sih/>
11. American Cancer Society [homepage on the Internet]. Atlanta: American Cancer Society; c2022 [cited 2022 Apr 6]. Lung Cancer Survival Rates. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>



Empiema tuberculoso: terapia intrapleural combinada pode ser uma alternativa

Philippe de Figueiredo Braga Colares¹, Jennifer Kiara Delgado Rivas¹,
Amanda dos Santos Sciortino¹, Roberta Karla Barbosa de Sales¹,
Lisete Ribeiro Teixeira¹

AO EDITOR,

O empiema tuberculoso (ET) é caracterizado pela presença de pus na cavidade pleural como consequência da infecção crônica ativa da pleura pelo *Mycobacterium tuberculosis*, resultando em influxo de neutrófilos e posterior desenvolvimento de derrame purulento, espessamento e, eventualmente, calcificação pleural.⁽¹⁾ No entanto, a fisiopatologia do ET ainda não foi completamente elucidada. Postula-se que a infecção da cavidade pleural por micobactérias possa ocorrer por diversos mecanismos, incluindo a progressão de derrames pleurais tuberculosos indevidamente tratados; disseminação direta da infecção a partir de um linfonodo torácico rompido, ruptura da cavidade pulmonar ou foco subdiafragmático; disseminação hematogênica de um foco distante; ou até mesmo contaminação da cavidade pleural após cirurgia pulmonar/pneumectomia.^(1,2)

O tratamento do acometimento pleural pela tuberculose é semelhante ao da doença pulmonar; entretanto, quando se trata de ET, não há recomendações extensivas na literatura para o manejo pleural, e as evidências do tratamento do empiema bacteriano geralmente são extrapoladas.⁽¹⁾ Apesar de ser a recomendação inicial, um terço dos pacientes com ET apresentam falhas na drenagem pleural.⁽²⁾ Procedimentos invasivos, como toracotomia aberta com decorticção pleural e, mais recentemente, cirurgia torácica videoassistida (CTVA), podem ser necessários para resolver o processo infeccioso e prevenir a progressão para fibrotórax. Ainda assim, os riscos e custos não são desprezíveis.^(3,4) Assim como no empiema bacteriano, o uso da terapia intrapleural combinada com fibrinolíticos e desoxirribonuclease (DNase), em sinergia com medicação oral, poderia fazer parte do arsenal terapêutico para pacientes com falha inicial da drenagem torácica.⁽⁵⁾

Um homem de 36 anos, sem comorbidades conhecidas e com história de febre e tosse produtiva há 12 meses, foi submetido a diversos tratamentos para pneumonia adquirida na comunidade, sem sucesso e com recorrência dos sintomas, associada a perda ponderal de 12 kg naquele período. Três amostras de escarro foram testadas para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), testes de amplificação de ácidos nucleicos (Xpert MTB/RIF Ultra) e culturas micobacterianas, e todos os resultados foram negativos. A radiografia de tórax inicial revelou uma opacidade no ápice esquerdo associada a derrame pleural ipsilateral moderado. Devido à alta prevalência de tuberculose pleural no Brasil, foi iniciado um esquema padrão com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE) por 2 meses, seguido de terapia de

manutenção com RI. Quatro meses após o início do tratamento, apesar da resolução clínica da febre, o paciente mantinha emagrecimento, dispneia e hiporexia, além da persistência de derrame pleural esquerdo considerável. O paciente foi então encaminhado para um serviço terciário para investigação.

A ultrassonografia de tórax à beira do leito mostrou uma quantidade moderada de derrame pleural, com ecogenicidade homogênea, septações internas e ecos rodopiantes, além de espessamento pleural significativo (derrame pleural complexo). A tomografia computadorizada (TC) de tórax confirmou a presença de derrame pleural loculado moderado à esquerda associado a espessamento e realce pleural, além de micronódulos pulmonares centrolobulares bilaterais com aspecto de "árvore em brotamento", que por vezes eram confluentes em áreas de consolidação pulmonar. A presença de fibroatelectasia do lobo superior esquerdo também foi observada. Foi realizada toracocentese diagnóstica, com drenagem de 60 mL de líquido purulento. A análise do líquido pleural mostrou um exsudato (critérios de Light) com pH 7,12, 4.774 U/L de desidrogenase láctica, 5,8 mg/dL de proteína, 321 U/L de adenosina deaminase (ADA) e citologia de 115.200 células, 98% das quais eram leucócitos (100% polimorfonucleares). Além disso, o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra foi positivo. Foi indicada drenagem torácica com um dreno de pequeno calibre (14F), do tipo pigtail, com débito imediato de 200 mL de líquido purulento, apesar de redução significativa do débito no segundo dia e persistência de derrame pleural na radiografia de controle. O paciente recebeu terapia intrapleural com 10 mg de ativador de plasminogênio tecidual (Actilyse®) e 5 mg de DNase (Pulmozyme®), injetados pelo dreno torácico, associada a lavagem pleural com 250 mL de soro fisiológico a 0,9%, por 3 dias. O paciente evoluiu com um aumento significativo do débito pleural (1.130 mL em 5 dias) e rápida melhora clínica e radiológica, sem complicações associadas à terapia local. O dreno torácico foi retirado após o quinto dia de tratamento e o paciente recebeu alta após 7 dias de internação, sem necessidade de intervenções adicionais, com manutenção da terapia oral (RI).

Embora sua fisiopatologia não seja bem compreendida, o ET é uma condição grave que, além da alta mortalidade, pode resultar em graves sequelas pleurais.^(1,2) Apesar de sua alta eficácia no tratamento da tuberculose pleural, a terapia medicamentosa (RIPE) pode ser insuficiente para o manejo do ET. Estudos recentes confirmaram a eficácia da CTVA como opção terapêutica em casos de falha da drenagem torácica;^(1,2) entretanto, tal terapia

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

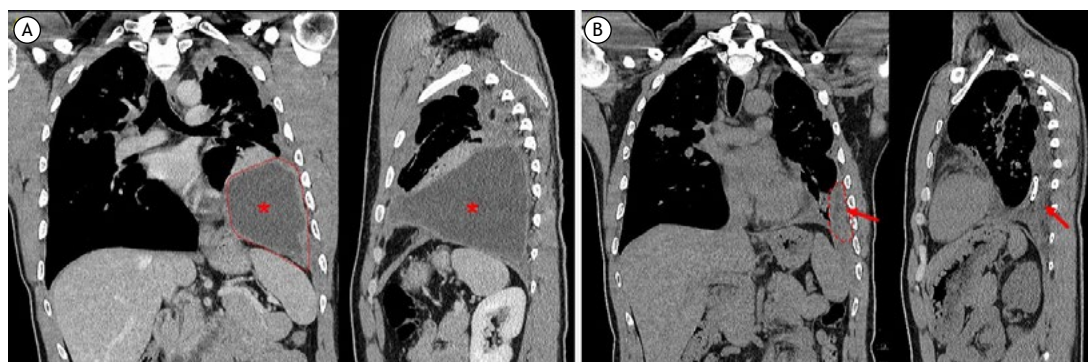


Figura 1. TC de tórax (coronal e sagital) antes da terapia intrapleural, mostrando a presença de derrame pleural loculado moderado à esquerda (asterisco vermelho e linha pontilhada) (A). TC de tórax (coronal e sagital) após terapia intrapleural, mostrando o cateter pigtail e uma redução significativa do derrame pleural (seta vermelha e linha tracejada) (B).

é reservada para pacientes com baixo risco cirúrgico, além de ser uma opção inacessível e onerosa para a grande maioria da população brasileira.^(2,4) Embora bem estabelecido para o manejo do derrame pleural infectado (parapneumônico),⁽³⁻⁷⁾ poucos estudos avaliaram a eficácia da terapia intrapleural para pacientes com diagnóstico de ET, seja com fibrinólise isoladamente ou em associação com DNase, limitados a poucas séries de casos.⁽⁵⁾

Aqui, relatamos o caso de um paciente diagnosticado com ET com sintomas persistentes e derrame pleural, apesar do Tratamento Diretamente Observado (TDO). Como primeiro passo, foi indicada a inserção de um dreno torácico, mas foi insuficiente para a resolução completa do quadro. Neste caso, alguns procedimentos cirúrgicos, como CTVA, podem ser necessários para resolver essa infecção pleural. No entanto, a terapia

intrapleural adjuvante com alteplase e DNase por 3 dias resultou em melhora clínica, laboratorial e radiológica, associada a uma curta permanência hospitalar, sem necessidade de procedimentos cirúrgicos mais invasivos e sem efeitos adversos

Não há consenso sobre a dose intrapleural a ser utilizada.^(3,6) Portanto, estudos maiores precisam ser realizados para avaliar a eficácia e segurança do uso intrapleural da alteplase-DNase em ET como terapia alternativa às intervenções cirúrgicas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PFBC: delineamento do estudo, coleta de dados, redação e revisão do manuscrito. JKDR e ASS: coleta de dados e redação do manuscrito. RKBS e LRT: delineamento do estudo e revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2019 Oct;24(10):962-971. <https://doi.org/10.1111/resp.13673>.
- Wen P, Wei M, Han C, He Y, Wang MS. Risk factors for tuberculous empyema in pleural tuberculosis patients. *Sci Rep*. 2019 Dec 20;9(1):19569. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56140-4>.
- Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):518-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012740>.
- Luengo-Fernandez R, Penz E, Dobson M, Psallidas I, Nunn AJ, Maskell NA, et al. Cost-effectiveness of intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection: evidence from the MIST2 randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2019 Aug 1;54(2):1801550. <https://doi.org/10.1183/13993003.01550-2018>.
- Cheong XK, Abdul Hamid MF. Intrapleural alteplase and DNase for complex tuberculous pleurisy: a medical approach. *Respirol Case Rep*. 2021 Jan 3;9(2):e00706. <https://doi.org/10.1002/rccr.2.706>. eCollection 2021 Feb.
- Faisal M, Farhan R, Cheong XK, Ng BH, Nuratiqah N, Andrea YI B. Short-course modified regimen intrapleural alteplase and pulmozyme (DNase) in pleural infection. *Respir Med Case Rep*. 2020 Jul 17;31:101168. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101168>.
- Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 30;2019(10):CD002312. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002312.pub4>.



Dispneia aguda durante o período de recuperação de anestesia geral: não negligenciar edema pulmonar por pressão negativa

Bruno Lima Moreira¹, Felipe Marques da Costa², Deodato Rolim Cartaxo¹, Bruna Brandão Libânio¹, Pablo Rydz Pinheiro Santana^{1,3}

AO EDITOR,

O edema pulmonar por pressão negativa (EPPN) é um tipo de edema não cardiogênico que pode ocorrer após um aumento abrupto da pressão negativa no espaço pleural devido à contração dos músculos inspiratórios na tentativa de superar uma obstrução aguda nas vias aéreas superiores. O EPPN é uma complicação potencialmente grave durante o período de recuperação de anestesia geral, ocorrendo em até 0,1% dos pacientes submetidos à intubação orotraqueal, sendo também responsável por 5-10% de todos os episódios de obstrução das vias aéreas superiores.^(1,2)

Durante a prática anestésica, o EPPN é mais comum em homens jovens e saudáveis, que possuem maior massa muscular e, portanto, geram maiores variações na pressão negativa intrapleural.⁽²⁾ Embora o EPPN geralmente se desenvolva logo após a extubação, esse fenômeno pode eventualmente ocorrer após algumas horas. Os principais sintomas são dispneia e tosse com secreção serossanguinolenta espumosa. Ao exame físico, podem estar presentes taquicardia, roncos, estertores e estridor. Nas formas mais graves podem ser observadas bradicardia, respiração paradoxal e cianose.⁽¹⁻⁵⁾

Relatamos o caso de um homem de 26 anos, sem comorbidades prévias, submetido a ureterorenoscopia flexível bilateral eletiva e litotripsia com inserção de cateter duplo J para tratamento de cálculos renal direito e ureteral esquerdo. O procedimento foi realizado sob anestesia geral balanceada com uso de máscara laríngea (ML). SpO₂ e pressão arterial antes da indução anestésica eram 99% e 130/80 mmHg, respectivamente. Não houve sinais de aspiração de conteúdo gástrico durante o procedimento. O balanço hídrico permaneceu próximo de zero, e não foram observadas mudanças significativas da pressão arterial. O paciente evoluiu com episódio agudo de desconforto respiratório (taquidispneia, tosse e expectoração espumosa e sanguinolenta; SpO₂ caiu para 86%) na sala de recuperação ao acordar da anestesia geral 15 min após a retirada da ML. A ausculta pulmonar apresentava estertores crepitantes predominantemente na base do hemitórax direito. Não havia estridor naquele momento. A gasometria arterial revelou pressão parcial de oxigênio de 41 mmHg e saturação de oxigênio arterial de 74% em ar ambiente. A suplementação de oxigênio

foi iniciada com máscara não reinalante com fluxo de 5 L/min.

Radiografia de tórax à beira do leito foi realizada e mostrou opacidades sutis mal definidas mais evidentes no campo pulmonar inferior direito (Figura 1A). O paciente foi submetido à ventilação assistida com CPAP a 10 cmH₂O e oxigênio a 100%. Após 30 min, houve melhora da SpO₂ (98%), com redução do desconforto respiratório. Intubação foi descartada devido à melhora clínica do paciente. Em seguida, o paciente foi submetido à angio-TC pulmonar, que foi negativa para embolia pulmonar e evidenciou várias pequenas opacidades consolidativas, às vezes coalescentes, associadas a opacidades em vidro fosco, afetando todos os lobos em ambos os pulmões, predominantemente em regiões peribroncovasculares e mais extensas nos lobos inferiores (Figura 1B-1D). Os exames laboratoriais revelaram leucócitos = 9.600 células/ μ L, hemoglobina = 13,5 g/dL e contagem de plaquetas normal. Eletrolitos séricos, função renal, ecocardiograma e eletrocardiograma eram normais. O paciente foi encaminhado à UTI, e CPAP foi mantida em sessões de 60 min a cada 8 h, com desmame da oxigenoterapia após 24 h. Recebeu alta após dois dias com resolução completa dos sintomas e das alterações radiológicas.

Em resumo, o cenário clínico foi um episódio agudo de desconforto respiratório em um paciente jovem do sexo masculino durante o período de recuperação de anestesia geral com uso de ML. Os principais diagnósticos diferenciais, incluindo embolia pulmonar e edema cardiogênico, foram descartados. Devido ao curso clínico de rápida resolução do edema pulmonar, combinado com um fator causal claro e exclusão de diagnósticos diferenciais, concluiu-se que o mecanismo de pressão negativa após um laringoespasma transitório foi o responsável pelo quadro clínico. Assim, o diagnóstico presuntivo foi EPPN, uma forma de edema pulmonar não cardiogênico.

NPPE é subdividido em dois tipos. O tipo 1 está relacionado ao esforço inspiratório vigoroso em caso de obstrução aguda das vias aéreas, como laringoespasma pós-extubação ou epiglotite, e o tipo 2 ocorre após o alívio da obstrução parcial crônica das vias aéreas, como após adenoidectomia.⁽⁶⁻⁸⁾ O caso apresentado aqui foi NPPE tipo 1.

1. BP Medicina Diagnóstica, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Grupo Fleury, São Paulo (SP) Brasil.

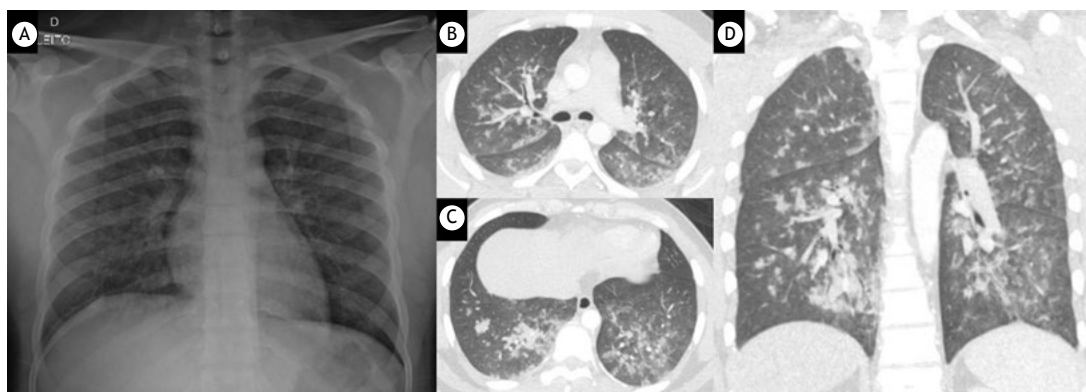


Figura 1. Em A, radiografia de tórax em incidência anteroposterior (à beira do leito) demonstrou opacidades sutis e mal definidas, mais evidentes no campo pulmonar inferior direito. Em B, C e D, imagens de angio-TC pulmonar (janela pulmonar) nos planos axial (B e C) e coronal (D) revelando várias pequenas opacidades consolidativas, por vezes coalescentes, associadas a opacidades em vidro fosco afetando todos os lobos em ambos os pulmões, predominantemente nas regiões peribroncovasculares, mais extensas nos lobos inferiores. Esses achados são compatíveis com edema pulmonar (neste caso, edema pulmonar por pressão negativa). Vale ressaltar que o exame foi negativo para embolia pulmonar.

O EPPN tipo 1 ocorre mais comumente em pacientes jovens durante o período de recuperação de anestesia geral com intubação orotraqueal. No entanto, com a curva de adoção acelerada da ML na prática clínica, vários casos de EPPN com uso de ML têm sido relatados.⁽⁸⁻¹⁰⁾

A patogênese do EPPN tipo 1 é multifatorial. O esforço inspiratório para superar a obstrução gera um aumento da pressão negativa intrapleurar. O “efeito sifão” dentro da caixa torácica aumenta o retorno venoso para as câmaras cardíacas direitas, o que produz um aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares e faz com que o fluido saia dos vasos para o espaço intersticial e alveolar causando edema, desequilíbrio entre ventilação e perfusão e, consequentemente, hipoxemia. Pode desencadear vasoconstrição pulmonar hipóxica e aumentar a resistência vascular pulmonar. Ao aumentar o volume do ventrículo direito, o septo interventricular pode se deslocar para a esquerda, com redução da complacência diastólica do ventrículo esquerdo. O aumento da pós-carga cardíaca e a hipóxia miocárdica levam à diminuição da função ventricular esquerda, com aumento da pressão venosa pulmonar. Hipercapnia, acidose, resposta hiperadrenérgica e perda da integridade capilar podem ser fatores contribuintes na fisiopatologia.^(1-3,6,8)

O NPPE tem início rápido, geralmente em minutos, e uma resolução relativamente rápida. Se reconhecido e tratado precocemente, o EPPN costuma ser uma condição autolimitada e, portanto, reversível, com melhora clínica e radiológica relevante, frequentemente em 12-48 h. O diagnóstico de EPPN pode ser feito

com base na presença de uma situação precipitante e sintomas compatíveis. Radiografia de tórax e/ou achados de TC de edema pulmonar corroboram o diagnóstico.^(1,4,6,8)

O manejo do EPPN é principalmente de suporte e inclui seu reconhecimento precoce seguido de desobstrução das vias aéreas superiores, oxigenoterapia suplementar e uso de ventilação não invasiva (incluindo CPAP). Em casos extremos, pode ser necessária a (re)intubação com um determinado nível de PEEP. O relaxamento muscular com baixas doses de succinilcolina pode aliviar o laringoespasm.^(1-6,8) O papel de esteroides e diuréticos ainda é controverso e não há recomendação clara quanto ao seu uso.⁽⁴⁾

Em conclusão, os profissionais médicos devem estar cientes quanto ao EPPN, e uma compreensão correta dos mecanismos fisiopatológicos por trás dessa condição é essencial para seu diagnóstico precoce e manejo adequado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BBL, BLM e DRC: concepção, planejamento e desenho do estudo, coleta de dados, seleção das imagens e revisão da literatura. BLM, DRC e FMC: redação das versões preliminares e final do manuscrito. BLM, FMC e PRPS: revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Liu R, Wang J, Zhao G, Su Z. Negative pressure pulmonary edema after general anesthesia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(17):e15389. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015389>
2. Peixoto AJ. Asymmetric negative pressure pulmonary edema after acute upper airway obstruction: case report [Article in Portuguese]. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2002;52(3):335-343. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942002000300009>
3. Silva LAR, Guedes AA, Salgado Filho MF, Chaves LFM, Araújo FP. Negative pressure pulmonary edema: report of case series and review of the literature [Article in Portuguese]. *Braz J Anesthesiol.* 2019;69(2):222-226. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.11.005>

4. Bhattacharya M, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA. Negative-Pressure Pulmonary Edema. *Chest*. 2016;150(4):927-933. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.043>
5. Bisinotto FMB, Cardoso RP, Abud TM. Acute pulmonary edema associated with obstruction of the airways. Case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(2):165-171. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942008000200009>
6. Bhaskar B, Fraser JF. Negative pressure pulmonary edema revisited: Pathophysiology and review of management. *Saudi J Anaesth*. 2011;5(3):308-313. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.84108>
7. Mussi RK, Toro IF. Negative-pressure pulmonary edema and hemorrhage associated with upper airway obstruction. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):420-424. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008000600013>
8. Vandse R, Kothari DS, Tripathi RS, Lopez L, Stawicki SPA, Papadimos TJ. Negative pressure pulmonary edema with laryngeal mask airway use: Recognition, pathophysiology and treatment modalities. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2012;2(2):98-103. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.97275>
9. Jain R, Kumar M, Haq ZA, Banerjee A. Negative pressure pulmonary oedema following use of ProSeal LMA. *Indian J Anaesth*. 2013;57(2):188-190. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.111854>
10. Toukan Y, Gur M, Keshet D, Bentur L. Negative Pressure Pulmonary Edema in a Child Following Laryngospasm Triggered by a Laryngeal Mask. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(1):56-57.



Negação e descrença em relação à COVID-19

Rujittika Mungmunpuntipantip¹, Viroj Wiwanitkit^{2,3}

AO EDITOR,

Gostaríamos de discutir o estudo denominado “Fatores subjacentes à negação e descrença em relação à COVID-19”, que investiga o que influencia ou estimula dúvidas e opiniões desfavoráveis sobre a COVID-19.⁽¹⁾ Nesse estudo, os autores indicam que uma série de medidas devem ser tomadas para promover a vacinação e reduzir os casos de negação e ceticismo em relação à COVID-19, e que os governos devem implementar uma série de estratégias para controlar a doença, levando em consideração as ramificações psicológicas e sociais dessas políticas.⁽¹⁾

Para aumentar as taxas de imunização e fornecer informações confiáveis aos que duvidam, é essencial aumentar a confiança do público nas autoridades, especialistas e cientistas. Por diversos motivos, os esforços locais de controle da COVID-19 podem encontrar apoio ou oposição. O mais notável desses motivos é a apreensão com a vacinação, que já foi associada à desconfiança no sistema de saúde local.⁽²⁾ A disposição de uma pessoa em

apoiar iniciativas de saúde pública depende do quanto ela confia na resposta da saúde pública local a uma crise.

O quanto uma pessoa confia na resposta da saúde pública local a uma crise determina o quão pronta ela está para aderir a medidas de saúde pública para o manejo de epidemias de doenças durante a pandemia de COVID-19.⁽³⁾ Há provas de que as atitudes das pessoas em relação à vacinação variam de acordo com suas experiências e o ambiente em que vivem. As decisões das pessoas parecem mudar à medida que o ambiente local muda. É essencial compreender os tristes eventos que se seguiram. Para isso, é essencial que os impactos da vacinação contra a COVID-19, as medidas locais de saúde pública contra a COVID-19 e os diferentes estágios da epidemia em cada local sejam investigados utilizando um desenho de estudo longitudinal.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Vasilopoulos A, Pantelidaki NA, Tzoura A, Papadopoulou D, Stilliani K, Paralikas T, et al. Factors underlying denial of and disbelief in COVID-19. J Bras Pneumol. 2022;48(5):e20220228. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220228>
2. Sookromdee P, Wiwanitkit V. Factors influencing COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy: Correspondence. Hum Vaccin Immunother. 2022;2085471. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2085471>
3. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. COVID-19 vaccination hesitancy. Recent Prog Med. 2021;112(9):596. <https://doi.org/10.1701/3658.36425>

1. Private Academic Consultant, Bangkok, Thailand.
2. Joseph Ayobabalola University, Ikeji-Arakeji, Nigeria.
3. Dr. DY Patil Medical College, Dr. DY Patil Vidyapeeth, Pune, India.

Resposta dos autores

Aristidis Vasilopoulos¹, Nikoleta-Alexandra Pantelidaki², Aggeliki Tzoura², Dimitra Papadopoulou², Stilliani Kotrotsiou³, Theodosios Paralikas³, Eleni Kortianou¹, Dimos Mastrogiannis⁴

AO EDITOR,

Recebemos a correspondência referente ao nosso artigo recém-publicado e lhe agradecemos. Lemos cuidadosamente essa correspondência bem-escrita e ficamos felizes que os autores estejam alinhados com nossos achados e conclusões.

Como é amplamente reconhecido na literatura, não há somente um motivo para descrença ou hesitação em relação à COVID-19 ou às vacinas disponíveis desenvolvidas para proteger a humanidade dessa doença. Mesmo assim, descrença e hesitação têm sido documentadas como um fenômeno mundial que afeta todos os países.

Felizmente, de acordo com Lazarus et al.,⁽¹⁾ a aceitação das vacinas contra a COVID-19 aumentou no último ano na maioria dos 19 países estudados em 2020 e 2021. No entanto, embora o nível de aceitação relatado tenha subido para 75,2% nos 23 países estudados em 2021, ele permanece abaixo do nível necessário para enfrentar a pandemia com sucesso.⁽¹⁾

Consequentemente, cada país precisa investigar as razões por trás da descrença na COVID-19 e da hesitação

vacinal e agir de acordo, pois os fatores associados a esse fenômeno variam consideravelmente de país para país. Alguns desses fatores incluem sexo, idade, renda, condições de saúde e local de residência.⁽²⁾

A desinformação circulante também teve um impacto negativo na tentativa de cada sistema nacional de saúde de implementar estratégias cientificamente sólidas para enfrentar a pandemia de COVID-19. Como resultado da desinformação, as pessoas podem ficar confusas e hesitantes, desconfiar da eficácia das vacinas e, consequentemente, evitar a vacinação. Como já foi sugerido,⁽³⁾ acreditamos firmemente que a atenção primária precisa ser apoiada e utilizada como pilar para informar as pessoas e recuperar sua confiança tanto em relação aos sistemas de saúde quanto às conquistas científicas.

Por fim, defendemos que a cooperação entre as nações, assim como a troca de informações, resultados de pesquisa e boas práticas, são essenciais para o controle efetivo da pandemia.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Lazarus JV, Wyka K, White TM, Picchio CA, Rabin K, Ratzan SC, et al. Revisiting COVID-19 vaccine hesitancy around the world using data from 23 countries in 2021. *Nat Commun.* 2022;13(1):3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31441-x>
2. Stojanovic J, Boucher VG, Gagne M, Gupta S, Joyal-Desmarais K, Paduano S, et al. Global Trends and Correlates of COVID-19 Vaccination Hesitancy: Findings from the iCARE Study. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):661. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060661>
3. Tharmaratnam T, D'Urzo A, Cazzola M. Medical knowledge about COVID-19 is travelling at the speed of mistrust: why this is relevant to primary care. *Fam Pract.* 2022;39(5):988-991. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab001>

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.



Relação de revisores do volume 48 (1-6) 2022

Adrian Ceccato - Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas - Buenos Aires, Argentina
Alberto Cukier - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alberto Vergara - Hospital Infantil João Paulo II - Belo Horizonte, Brasil
Alcindo Cerci Neto - Universidade Estadual de Londrina Centro de Ciências da Saúde Clínica Médica - Londrina - PR
Aldo Agra de Albuquerque Neto - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Aleksandar Sovtic - The Institute for Health Protection of Mother and Child Serbia Belgrade, Serbia
Alessandro Heubel - UFSCar - Universidade Federal de São Carlos - São Carlos, SP, Brasil
Alessandro Mariani - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Amaral - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Dias Mançano - Hospital Anchieta - Taguatinga - DF
Alexandre Kawassaki - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Alexandre Souza - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil
Alexandre Zavascki - UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
Alfredo Nicodemos Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF
Aline Aiello - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Ana Paula Santos - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ
Andre Nyberg - Department of Community Medicine and Rehabilitation, Section of Physiotherapy, Umeå University, Umeå, Sweden
Andrea Celtin - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
Anna Carvalho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Antenor Rodrigues - Universidade Estadual de Londrina - Londrina, Brazil
Anton Kiselev - Ott's Institute for Obstetrics and Gynecology RAMS Saint-Petersburg Russia
Arthur Soares Souza Júnior - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto - SP
Benoit Bibas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruno Andrade - Fundacao Oswaldo Cruz Instituto Gonçalo Moniz - Salvador - Bahia
Bruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruno Hochhegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Caio Moraes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carla Malaguti - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Carlos Ferreira - Oncoclinicas do Brasil Ensino e Pesquisa - Rio de Janeiro - RJ
Carmen Sílvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Caroline Fernandes-James - North Tees and Hartlepool NHS Foundation Trust, Stockton-on-Tees - UK
Celso Carvalho - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Cemile Bozdemir-Ozel - Eskisehir Osmangazi University - Eskisehir - Turkey
Christiano Perin - LabSono - Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre - RS
Cristiano Andrade - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Cristino Oliveira - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Daniel Winter - Universidade de Uberaba - Campus Aeroporto - Uberaba - MG
Daniele Cataneo - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Danielle Climaco - Hospital Otávio de Freitas - Recife - PE
Danilo Cortozi Bertoni - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Dante Escuiçato - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Débora Chong e Silva - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR
Dejan Radovanovic - University of Milan Department of Biomedical and Clinical Sciences - Milano - Italy
Denilson Petrochi - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Denise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Diana Penha - Liverpool Heart and Chest Hospital - Liverpool - Reino Unido
Diego Poddighe - KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences - Belgium
Eanes Barros Pereira - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Ebru Calik Kutukcu - Hacettepe University - Turkey
Edilson Zancanela - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Edimar Gomes - Universidade Federal de Juiz de Fora - MG
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ
Eduardo Algranti - Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho - São Paulo - SP
Eduardo De Capitani - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Eduardo Fonseca - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eduardo Saito - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Eduardo Werebe - Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP
Ekaterini Goudouris - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Elenara Procianny - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Eliseo Eugenin - University of Texas Medical Branch - Galveston - United States
Eliseu Waldman - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Eloara Vieira Machado Ferreira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Erich Carvalho - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Eserval Rocha Junior - Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP
Fabiano Di Marco - University of Milan - Italy
Fabio Haddad - Hospital A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP

Fabio Minamoto - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fábio Muchão - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Fábio Pitta - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR
Fabio Silva - Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa - PB
Federico Garcia Cipriano - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Felipe von Ranke - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Felippe Dexheimer Neto - Moinhos de Vento Hospital - Porto Alegre - RS
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Fernando Lundgren - Hospital Otávio de Freitas - Recife - PE
Flávio Arbex - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Frederico Friedrich - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Gilberto Castro Junior - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer - São Paulo - SP
Gonzalo Labarca - Complejo Asistencial Víctor Ríos Ruiz Internal Medicine - Chile
Gustavo Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Gustavo Schvartsman - Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP
Gustavo Zabert - Universidad Nacional del Comahue Medicina y Cirugia - Argentina
Hugo Yoo - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Hye Yun Park - Hanyang University - Seoul - Korea.
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Jordi Rello - Universitat Internacional de Catalunya - Barcelona - Spain
José Ângelo Rizzo - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE
José Antônio Baddini Martinez - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
José Dirceu Ribeiro - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
José Roberto Jardim - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Juliano Arcuri - Universidade Federal de São Carlos - São Paulo - SP
Julio Croda - Universidade Federal da Grande Dourados - Mato Grosso - Brasil
Julio Rodrigues Filho - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Kaifeng Xu - Mayo Clinic - Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, USA.
Klaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester, United Kingdom
Laura Cabral - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Laura Neves - Universidade Federal do Pará - Belém - PA
Leandro Fritscher - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Leonardo Araújo Pinto - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Leonardo Staub - Universidade Federal de Santa Catarina - Santa Catarina - SC
Leticia Cardenas - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Leticia Kawano-Dourado - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Lia Possuelo - Universidade de Santa Cruz do Sul - Santa Cruz - Rio Grande do Sul - RS
Liana Coelho - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Liana Kortianou - University of Thessaly Physiotherapy - Greece
Lídia Fonseca - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Lilian Caetano - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP
Liliane Mendes - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Luca Novelli - Careggi University Hospital - Firenze - Italy
Luciana Chiavegato - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP
Lucyara Catunda - Hospital Universitário Walter Cantídio - Fortaleza - Ceará
Luís Carlos Maia Cardozo Junior - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Luis Coelho - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.
Luiz Paulo Loivos - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro - Brasil.
Luiz Vicente da Silva Filho - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Manoel Ribeiro - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Marcela Muñoz-Torrico - National Institute of Respiratory Diseases of Mexico
Marcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Marcelo Fuccio - Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - MG
Marcelo Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Marcelo Gregório - Hospital Israelita Albert Einstein Morumbi - São Paulo - SP
Marcelo Holanda - Universidade Federal do Ceará - Ceará - CE
Marcelo Litvoc - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marcelo Rabahi - Universidade Federal de Goiás - Goiânia - GO
Marcelo Rocha - Centro Universitario Christus - Fortaleza - Ceará
Marcelo Velloso - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Márcia Barbosa - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Márcia Jacomelli - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Márcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Marcio Donadio - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Márcio Sawamura - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Marco Contoli - University of Ferrara Translational Medicine - Italy
Marcos Minicucci - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Maria Angélica Ferreira - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Mariana Hoffman - Monash University Department of Allergy, Immunology and Respiratory Medicine - Australia
Mariana Lima - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Pneumologia - São Paulo - SP
Marianna Mantzorou - University of West Attica Nursing Agiou Spiridonos, Aigaleo Athens - Greece
Matheus Zanon - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Matteo Baldisserotto - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Maurício Saueressig - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Mayara Cabrini - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Maycon Reboredo - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG
Mayra Pereira - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Monica Firmida - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Mônica Pereira - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP
Natália Campos - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Neilane Bertoni - Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro - RJ
Nicolau Guerreiro - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP
Otávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona, Espanha
Patricia Tuma - Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP
Paula Gaiolla - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pauliane Santana - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Paulo Camargos - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - BH
Paulo de Tarso Dalcin - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Paulo Scordamaglio - Hospital Israelita Albert Einstein Morumbi - São Paulo - SP
Pedro Araújo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Leme - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Pedro Paulo Torres - Multimagem Diagnósticos - Goiânia - GO
Pedro Reck dos Santos - University of Pittsburgh - Pennsylvania - United States
Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pilar Cebollero - Hospital de Navarra - Spain
Priscila Cilene Camargo - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rafael Grando - Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS
Rafael Mesquita - Universidade Federal do Ceará - CE
Renata Ferrari - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Renata Fumis - Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP
Ricardo Bammann - Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP
Ricardo Figueiredo - Universidade Estadual de Feira de Santana - Bahia - BA
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rita Mattiello - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Roberta Carvalho - Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ
Roberto Rodrigues Júnior - Faculdade de Medicina do ABC - Santo André - SP
Rodrigo A. Athanazio - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rogelio Pérez-Padilla - Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias - México
Roger Calderon - Laboratorio Socios En Salud Sucursal Perú - Perú
Rogério Souza - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Rosemeri Maurici - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC
Rudolf Oliveira - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Rui Haddad - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Santiago Arce - Medical Research Institute Alfredo Lanari - Argentina
Sauwaluk Dacha - Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University - Thailand
Sérgio Amantea - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Sergio Paiva - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Silvana Miranda - Universidade Federal de Minas Gerais - Minas Gerais - MG
Sílvia Rodrigues - Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - São Paulo - SP
Silvia Terraneo - University of Milan - Milan - Italy
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Simone Fagundes - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Sotirios Plakas - Department of Nursing University of West Attica - Greece
Stella Martins - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Stephan Altmayer - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS
Suzana Erico Tanni - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP
Teresa Takagaki - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Thaís Sant'Anna - Universidade Federal do Amazonas - Manaus - AM
Thiago Bártholo - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Valéria Di Lorenzo - Universidade Federal de São Carlos - São Paulo - SP
Valéria Maria Augusto - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Vania Nogueira - Department of Biochemistry and Molecular Genetics - Chicago
Veronica Moreira Amado - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Victor Ribeiro Neves - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE
Vitor Codeço - Universidade de Brasília - Brasília - DF
Vladimir Lima - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Wagner Diniz - Hospital Universitário de Brasília - Brasília - DF
Wei-Cheng Tseng - Tri-Service General Hospital - Taiwan
Zafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven - Leuven - Belgium



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. Abood 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:

jpnepneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Eventos SBPT 2023

XI Curso Nacional de Doenças Intersticiais

Data: 17 e 18 de março

Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP

Inscrições: Em breve

Oficina de Acolhimento – SBPT ACOLHE

Data: 15 e 16 de abril

Local: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Inscrições: Em breve

XXII Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

IV Curso Nacional de Atualização em Pneumologia Pediátrica

Data: 20 a 22 de abril

Local: Rio Othon Palace - Rio de Janeiro/RJ

Inscrições: Em breve

Asma 2023

XII Congresso Brasileiro de Asma

IX Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo

II Congresso Paranaense de Pneumologia e Tisiologia

Data: 02 a 05/08/2023

Local: Curitiba/PR

Inscrições: Em breve

Eventos SBPT 2024

Congresso 2024

41º Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

17º congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

Data: 09 a 12/10/2024

Local: Florianópolis/SC

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães
Secretária: Othenilze Duran de Araújo
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57.057-250 - Maceió – AL
(82) 99317-8574
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com
famguima@gmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
Secretária: Tatiana Minda Herculano Cattebeke
Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro 69.020-030 - Manaus – AM
(92) 2101-2586, (92) 98120-4400
Email: aapctmanaus@gmail.com
ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Roger Pirath Rodrigues
Secretário: Márcio Andrade Martins
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032-005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48) 32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br
Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 99169.9973
E-mail: suzirh@gamil.com | mapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretário: João Batista de Sá Filho
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água 65.065-340 - São Luís – MA
CEP: (98) 32486379/21091295 - (98)999736600
Telefone: (98) 32486379/21091295 - (98)999736600
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretária: Tainã Tavares Brito de Aguiar
Endereço: Travessa Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Sala 06 - Umarizal 66050-200 - Belém – PA
CEP: (91) 32222224
Telefone: (91) 32222224
E-mail: spapnt@gmail.com | lhasales@ufpa.br

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Leda Maria Rabelo
Secretário: Orjana Araújo de Freitas
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel 80240-000 - Curitiba – PR
CEP: (41) 3342-8889
Telefone: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem 51030-360 - Recife – PE
CEP: (81) 988817435
Telefone: (81) 988817435
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
adrianavelozo@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica 64001-300 - Teresina – PI
CEP: (86) 32215068 - (86) 999306664
Telefone: (86) 32215068 - (86) 999306664
E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
Secretária: Milena Zamian Danilow
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6 70.200-003 - Brasília – DF
CEP: (61) 3245-8001
Telefone: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota 60.160-230 - Fortaleza – CE
CEP: (85) 3092-0401/3264-9466
Telefone: (85) 3092-0401/3264-9466
E-mail: assessoria@scpt.org.br; amc@amc.med.br
Site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Jorge Luiz Pereira e Silva
Secretário: César Augusto de Araújo Neto
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03 - Terreo- Ondina 40.170-070 - Salvador – BA
(71) 33326844
CEP: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo 29.055-280 - Vitória – ES
(27) 3345-0564 - (27) 999826598
CEP: rafaelcastromartins@gmail.com
Telefone: (27) 3345-0564 - (27) 999826598
E-mail: rafaelcastromartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Clovis Botelho
Secretária: Wandoircy Silva Costa
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 602 – Vila Mariana 78.040-790 - Cuiabá – MT
(65) 996581548
CEP: clovisbotelho8@gmail.com
Telefone: (65) 996581548
E-mail: clovisbotelho8@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 79.020-300 - Campo Grande - MS
(67)981628382 – (67)33274110
CEP: especialidades@amms.com.br
Telefone: (67)981628382 – (67)33274110
E-mail: especialidades@amms.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete 22.221-020 - Rio de Janeiro – RJ
(21) 3852-3677
CEP: sotperj@sotperj.com.br
Telefone: (21) 3852-3677
E-mail: sotperj@sotperj.com.br
Site: www.sotperj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 90.610-001 - Porto Alegre – RS
CEP: (51) 3384-2889
Telefone: (51) 3384-2889
E-mail: spters.secretaria@gmail.com
Site: www.spters.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste 74.120-130 - Goiânia – GO
(62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
CEP: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com
Telefone: (62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
Secretário: Luciana Macedo Guedes
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
CEP: (31) 3213-3197
Telefone: (31) 3213-3197
E-mail: smcpt@smcpt.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enedina Claudino Aquino Scuarcialupi
Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho 58042-040 – João Pessoa – PB
CEP: (83) 38863700
Telefone: (83) 38863700
E-mail: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino 04.044-000 São Paulo – SP
CEP: 0800 17 1618
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br
Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José 49.050-370 - Aracaju - SE
(79) 999814482
CEP: edac@uol.com.br
Telefone: (79) 999814482
E-mail: edac@uol.com.br



HP Hipertensão
Pulmonar



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

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

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

ESTRATÉGIAS

Registro Francês



Registro COMPERA



REVEAL 2.0



REVEAL Lite 2



Saiba mais sobre HP | Termo de uso

CONHEÇA O NOVO APLICATIVO DA BAYER!

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

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

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



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